

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 661**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 419/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/44 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2017** **PCT/US2017/019509**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017** **WO17147526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2017** **E 17757378 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2025** **EP 3419980**

54 Título: **Inhibidores de la PI-cinasa con actividad antiinfecciosa**

30 Prioridad:

26.02.2016 US 201662300647 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

04.04.2025

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND
STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (50.00%)
Office of the General Counsel, Building 170, Third
Floor, Main Quad, P.O. Box 20386
Stanford, CA 94305-2038, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (50.00%)**

72 Inventor/es:

**GLENN, JEFFREY S.;
GELMAN, MICHAEL A.;
TAVSHANJIAN, BRANDON;
SHOKAT, KEVAN;
CHOONG, INGRID y
SMITH, MARK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 010 661 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la PI-cinasa con actividad antiinfecciosa

5 **REFERENCIA CRUZADA**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 62/300.647, presentada el 26 de febrero de 2016.

10 **DERECHOS DEL GOBIERNO**

Esta invención se realizó con el apoyo del Gobierno bajo los contratos AI099245 y AI109662 otorgados por los Institutos Nacionales de Salud. El Gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

15 **CAMPO**

La presente invención se refiere a compuestos como se definen en las reivindicaciones adjuntas, y a dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por la infección de un patógeno susceptible a la inhibición de la PI4-cinasa.

20 **INTRODUCCIÓN**

El rápido aumento del número de patógenos emergentes en la población mundial representa un grave problema de salud mundial y subraya la necesidad de desarrollar agentes antiinfecciosos de amplio espectro que ataquen componentes comunes de grandes clases de patógenos. Por ejemplo, se estima que más del 2% de la población mundial está actualmente infectada con el virus de la hepatitis C (VHC). Una de las características destacadas del VHC es su capacidad de establecer infecciones crónicas en el 65-80% de los pacientes infectados. La infección crónica por VHC puede provocar secuelas graves, incluyendo hepatitis crónica activa, cirrosis y carcinoma hepatocelular, que suelen manifestarse 10, 20 y 25 años respectivamente después de la infección inicial. La enfermedad hepática terminal causada por VHC se ha convertido en la principal indicación para el trasplante de hígado en América del Norte, y se ha sugerido que habrá un aumento de 2 a 3 veces en los trasplantes de hígado en 10 años como resultado de la cirrosis causada por la hepatitis C.

Son de interés los agentes antiinfecciosos para uso en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas. También son de interés los agentes antiinfecciosos para tratar específicamente una o más enfermedades infecciosas causadas por patógenos, tal como la hepatitis C.

El documento US 2015/0051193 describe compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones por patógenos. El compuesto puede ser un compuesto inhibidor de la PI4-cinasa.

40 **SUMARIO**

La presente invención se describe en el conjunto de reivindicaciones adjunto. En la siguiente descripción, cuando se hace referencia a la invención que abarca un método para tratar una enfermedad utilizando un compuesto, pretendemos que dichas referencias se interpreten como relacionadas con dichos compuestos para uso en dichos métodos para tratar dicha enfermedad.

Se proporcionan compuestos para el tratamiento de infecciones por patógenos, que incluyen, sin limitación, virus y otros patógenos que utilizan mecanismos de replicación intracelular, por ejemplo el virus de la hepatitis C (VHC), *Plasmodium falciparum*, rinovirus, y similares. En algunas realizaciones, los compuestos antiinfecciosos tienen una actividad de amplio espectro contra una variedad de enfermedades infecciosas, en las que las enfermedades son causadas por patógenos que contienen un dominio de pinza de aminoácidos básicos PIP2 (BAAPP) que interactúa con fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PI(4,5)P₂) para mediar la replicación.

También se proporcionan dichos compuestos para uso en métodos para inhibir una PI4-cinasa, y para uso en métodos para inhibir una infección viral en un sujeto. Se describen aquí compuestos inhibidores de PI4-cinasa que son 5-aril o heteroaril-tiazol. También se describe un compuesto de 2-amino-5-feniltiazol. También se describe un compuesto de 2-amino-5-piridiltiazol. Los compuestos en cuestión pueden formularse o proporcionarse a un sujeto en combinación con uno o más agentes antiinfecciosos adicionales, por ejemplo, interferón, ribavirina, y similares. Los compuestos en cuestión encuentran uso en el tratamiento de una variedad de virus tales como un virus de las familias Picornaviridae, Flaviviridae, Caliciviridae, Filoviridae, Hepeviridae o Coronavirinae. Para el tratamiento de virus tal como el VHC, los compuestos pueden formularse para dirigirse específicamente al hígado, por ejemplo mediante conjugación con poliarginina o un ácido biliar, o como profármacos diseñados para ser activados por enzimas residentes en el hígado.

Estas y otras ventajas y características de la descripción se harán evidentes para los expertos en la técnica al leer los detalles de las composiciones y métodos de uso, que se describen con más detalle a continuación.

DEFINICIONES

- Antes de describir con más detalle las realizaciones de la presente descripción, se debe entender que esta descripción no está limitada a las realizaciones particulares descritas, ya que, por supuesto, las mismas pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada aquí tiene únicamente el propósito de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente descripción estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.
- A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos normales en la técnica a la que pertenece esta descripción. Cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí también se pueden utilizar en la práctica o ensayos de realizaciones de la presente descripción.
- Se debe tener en cuenta que, como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye no sólo un único compuesto sino también una combinación de dos o más compuestos, la referencia a "un sustituyente" incluye un único sustituyente así como dos o más sustituyentes, y similares.
- Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará cierta terminología según las definiciones que se exponen a continuación. Se apreciará que las definiciones proporcionadas aquí no pretenden ser mutuamente excluyentes. En consecuencia, algunos restos químicos pueden caer dentro de la definición de más de un término.
- Como se utilizan aquí, las frases "por ejemplo", "por caso", "tal como" o "incluyendo" tienen como finalidad introducir ejemplos que aclaren aún más una materia objeto más general. Estos ejemplos se proporcionan únicamente como ayuda para comprender la descripción, y no pretenden ser limitativos de ningún modo.
- Las publicaciones aquí expuestas se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de lo aquí expuesto debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que pueden necesitar ser confirmadas de forma independiente.
- El dominio de pinza de aminoácidos básicos PIP2 (BAAPP), como se describe por Glenn et al., "PIP-2 Inhibition-Based Antiviral and Anti-Hyperlipidemic Therapies", documento WO2009/148541, proporciona un mecanismo por el cual una proteína o péptido reconoce (incluyendo pero sin limitarse a la unión, así como la activación o supresión de la actividad) PIP2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato [PtdIns(4,5)P₂], PI(4,5)P₂). Las alteraciones o variaciones del dominio BAAPP pueden dar lugar al reconocimiento de otras variantes de fosfatidilinositol.
- Los fosfoinosítidos, tal como fosfatidilinositol (PI)-4-fosfato (PI(4)P) y PI-4,5-bisfosfato (PI(4,5)P₂, o "PIP2"), están enriquecidos en diversas ubicaciones específicas de la membrana plasmática y del interior de las células. La ubicación y abundancia en estado estable de grupos de isoformas de PI específicas dentro de la célula están reguladas por una familia de PI-cinasas y fosfatasas. Hay al menos 4 PI4-cinasas humanas, estando los miembros de la familia PI4KIII α y PI4KIII β localizados principalmente en las membranas derivadas del RE y del Golgi, en las que contribuyen a los conjuntos PI(4)P y PI(4,5)P₂ asociados con estas membranas, y contribuyendo los miembros PI4KII α y PI4KII β de la familia principalmente a otros conjuntos.
- El dominio BAAPP media la interacción específica con PIP2, lo que da como resultado un cambio conformacional en el dominio BAAPP que afecta a un regulador patógeno clave. En el VHC, los complejos de replicación se establecen en sitios intracelulares enriquecidos con PIP2, y las mutaciones puntuales en el dominio BAAPP anulan la unión de PIP2 y la replicación del ARN del VHC. Esta dependencia crítica de PIP2 está muy extendida entre los patógenos. La dianización de conjuntos de PIP2 intracelulares específicos por el silenciamiento mediado por ARNip de las enzimas responsables de la producción de PIP2 -tales como PI4KIII α y PI4KIII β - anula la replicación del VHC, pero la célula hospedante lo tolera bien.
- Las moléculas que inhiben las rutas enzimáticas responsables de la producción de PIP-2 son de interés para uso en los métodos de la descripción. Tales inhibidores incluyen, sin limitación, inhibidores de la fosfatidilinositol 4-cinasa III alfa (véase, por ejemplo, Berger et al. (2009) PNAS 106:7577-7582) e inhibidores de la fosfatidilinositol 4-cinasa III beta.
- Los dominios BAAPP se han identificado en múltiples organismos, incluidos, pero sin limitarse a, patógenos tales como virus, bacterias, hongos y parásitos, así como hospedantes, tal como el ser humano. Los péptidos del dominio BAAPP, las moléculas que imitan el dominio BAAPP, las enzimas involucradas en el metabolismo de PIP-2, y las moléculas que inhiben o activan el dominio BAAPP actúan en el tratamiento de enfermedades infecciosas, y también afectan la fisiología o patofisiología del hospedante.

Los ejemplos de proteínas que tienen un dominio BAAPP incluyen, sin limitación, la proteína 2C de Picornaviridae, Rhinovirus 14, Rhinovirus B, Rhinovirus C, PolioVirus, Enterovirus A, Enterovirus B, Enterovirus C, Enterovirus D, Enterovirus 71 y el virus Cocksackie A 18. La proteína central del virus de la encefalitis japonesa, el virus del Nilo Occidental, el virus del dengue 1, el virus del dengue 2, el virus del dengue 3, y el virus del dengue 4 tiene dominios BAAPP, al igual que la proteína P₁NDH2 de *P. falciparum*. En Flaviviridae, la NS4B AH 1 del VHC; la proteína NS5A del VHC que tiene un dominio BAAPP que comprende los restos de lisina conservados en el resto 20 y 26 de la proteína procesada, por ejemplo un péptido con la secuencia de aminoácidos SGSWLRD₁VWDWICTVLTDFKTW₂LQSKLL (SEQ ID NO: 1) que incluye los restos de lisina K20 y K26. Otros patógenos que albergan el dominio BAAPP incluyen VHA, virus de la vacuna, virus del Ébola, *F. tularensis*, proteína polimerasa del virus de la gripe, Variola mayor (viruela), virus Sin Nombre (hantavirus), *Pseudomonas aeruginosa*, y CMV.

Los virus que codifican NS5 incluyen, sin limitación, flavivirus, pestivirus y virus de la hepatitis C, por ejemplo el virus de la fiebre amarilla (YFV); el virus del dengue, incluidos los tipos 1 a 4 del dengue; el virus de la encefalitis japonesa; el virus de la encefalitis del valle de Murray; el virus de la encefalitis de San Luis; el virus del Nilo Occidental; el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas; el virus de la hepatitis C; el virus Kunjin; el virus de la encefalitis centroeuropea; el virus de la encefalitis rusa de primavera-verano; el virus Powassan; el virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur; y el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk.

Por "virus *Flaviviridae*" se entiende cualquier virus de la familia *Flaviviridae*, incluidos aquellos virus que infectan a seres humanos y animales no humanos. Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas que codifican estos virus son bien conocidas en la técnica, y se pueden encontrar en la base de datos GenBank del NCBI, por ejemplo como los números de acceso de Genbank NC_004102, AB031663, D11355, D11168, AJ238800, NC_001809, NC_001437, NC_004355 NC_004119, NC_003996, NC_003690, NC_003687, NC_003675, NC_003676, NC_003218, NC_001563, NC_000943, NC_003679, NC_003678, NC_003677, NC_002657, NC_002032, y NC_001461.

Por "virus *Picornaviridae*" se entiende cualquier virus de la familia *Picornaviridae*, incluidos aquellos virus que infectan a seres humanos y animales no humanos, incluidos, pero sin limitarse a, los enterovirus. Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas que codifican estos virus son bien conocidas en la técnica, y pueden encontrarse en la base de datos GenBank del NCBI.

Por "virus *Caliciviridae*" se entiende cualquier virus de la familia *Caliciviridae*, incluidos aquellos virus que infectan a seres humanos y animales no humanos, tal como el norovirus. Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas que codifican estos virus son bien conocidas en la técnica, y pueden encontrarse en la base de datos GenBank del NCBI.

Por "virus *Filoviridae*" se entiende cualquier virus de la familia *Filoviridae*, incluidos aquellos virus que infectan a seres humanos y animales no humanos, tal como el virus del ébola. Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas que codifican estos virus son bien conocidas en la técnica, y pueden encontrarse en la base de datos GenBank del NCBI.

Por "virus *Hepeviridae*" se entiende cualquier virus de la familia *Hepeviridae*, incluidos aquellos virus que infectan a seres humanos y animales no humanos, tal como hepevirus (por ejemplo, HEV). Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas que codifican estos virus son bien conocidas en la técnica, y pueden encontrarse en la base de datos GenBank del NCBI.

Por "virus *Coronavirinae*" se entiende cualquier virus de la familia *Coronavirinae*, incluidos aquellos virus que infectan a seres humanos y animales no humanos, tal como los betacoronavirus (por ejemplo, SARS y MERS). Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas que codifican estos virus son bien conocidas en la técnica, y pueden encontrarse en la base de datos GenBank del NCBI.

Los términos "agente activo", "antagonista", "inhibidor", "fármaco" y "agente farmacológicamente activo" se utilizan indistintamente aquí para referirse a un material o compuesto químico que, cuando se administra a un organismo (humano o animal), induce un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado mediante acción local y/o sistémica.

Como se utilizan aquí, los términos "tratamiento", "tratando", y similares, se refieren a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado, tal como la reducción del título viral. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad o síntoma de la misma, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como se utiliza aquí, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que la enfermedad o un síntoma de una enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no ha sido diagnosticado como portador de la misma (por ejemplo, incluyendo enfermedades que pueden estar asociadas con o ser causadas por una enfermedad primaria (como en el caso de la fibrosis hepática, que puede resultar en el contexto de una infección crónica por VHC); (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad (por ejemplo, reducción en los títulos virales).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (sales con contraiones que tienen una seguridad aceptable para mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Estas sales pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, sales que derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica, e incluyen, sólo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares.

Los términos "individuo", "hospedante", "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente aquí, y se refieren a un animal, incluidos, pero sin limitarse a, primates humanos y no humanos, incluidos simios y seres humanos; roedores, incluidas ratas y ratones; bovinos; equinos; ovinos; felinos; caninos; y similares. "Mamífero" significa un miembro o miembros de cualquier especie de mamífero, e incluye, a modo de ejemplo, caninos, felinos, equinos, bovinos, ovinos, roedores, etc., y primates, por ejemplo, primates no humanos, y seres humanos. Se pueden utilizar modelos animales no humanos, por ejemplo mamíferos, por ejemplo primates no humanos, murinos, lagomorfos, etc., para investigaciones experimentales.

Como se utilizan aquí, los términos "determinar", "medir", "evaluar" y "ensayar" se utilizan indistintamente, e incluyen determinaciones tanto cuantitativas como cualitativas.

Los términos "polipéptido" y "proteína", utilizados indistintamente aquí, se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos codificados y no codificados, aminoácidos modificados o derivatizados química o bioquímicamente, y polipéptidos que tienen cadenas principales de péptidos modificados. El término incluye proteínas de fusión, incluyendo, pero no limitado a, proteínas de fusión con una secuencia de aminoácidos heteróloga, fusiones con secuencias líder heterólogas y nativas, con o sin restos de metionina N-terminal; proteínas marcadas inmunológicamente; proteínas de fusión con parejas de fusión detectables, por ejemplo proteínas de fusión que incluyen como pareja de fusión una proteína fluorescente, β -galactosidasa, luciferasa, etc.; y similares.

Las expresiones "molécula de ácido nucleico" y "polinucleótido" se utilizan indistintamente, y se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. Los polinucleótidos pueden tener cualquier estructura tridimensional, y pueden realizar cualquier función, conocida o desconocida. Los ejemplos no limitativos de polinucleótidos incluyen un gen, un fragmento de gen, exones, intrones, ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia, ARN ribosómico, ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, regiones de control, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico, y cebadores. La molécula de ácido nucleico puede ser lineal o circular.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero u otro sujeto para tratar una enfermedad, afección o trastorno, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad, afección o trastorno. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y su gravedad, y de la edad, peso, etc., del sujeto a tratar.

La expresión "forma de dosificación unitaria", como se utiliza aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de aminopirimidina, como se describe aquí) calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas farmacéuticas unitarias dependen del compuesto particular empleado y del efecto que se desea lograr, así como de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedante.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable", "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "adyuvante farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente, diluyente, vehículo y adyuvante que son útiles para preparar una composición farmacéutica que son generalmente seguros, no tóxicos y no son biológicamente ni de otro modo indeseables, e incluyen un excipiente, diluyente, vehículo y adyuvante que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. "Un excipiente, diluyente, vehículo y adyuvante farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes, diluyentes, vehículos y adyuvantes.

Como se utiliza aquí, una "composición farmacéutica" pretende abarcar una composición adecuada para la administración a un sujeto, tal como un mamífero, especialmente un ser humano. En general, una "composición farmacéutica" es estéril y preferiblemente libre de contaminantes que puedan provocar una respuesta indeseable en el sujeto (por ejemplo, el o los compuestos en la composición farmacéutica son de grado farmacéutico). Las composiciones farmacéuticas pueden diseñarse para su administración a sujetos o pacientes que las necesiten a

través de varias vías de administración diferentes, incluidas la oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intraqueal, intramuscular, subcutánea, y similares.

Como se utiliza aquí, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitativa, y se utiliza de la misma manera como se utiliza comúnmente la expresión "que comprende". La expresión "seleccionado independientemente de" se utiliza aquí para indicar que los elementos citados, por ejemplo grupos R o similares, pueden ser idénticos o diferentes.

Como se utilizan aquí, los términos "puede", "opcional", "opcionalmente" o "puede opcionalmente" significan que la circunstancia descrita subsiguientemente puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye casos en los que la circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, la frase "opcionalmente sustituido" significa que un sustituyente no de hidrógeno puede estar presente o no en un átomo dado, y, por lo tanto, la descripción incluye estructuras en las que está presente un sustituyente no de hidrógeno y estructuras en las que no está presente un sustituyente no de hidrógeno.

"Acilo" se refiere a los grupos HC(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, alquenilo-C(O)-, alquenilo sustituido-C(O)-, alquinilo-C(O)-, alquinilo sustituido-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, cicloalquenilo-C(O)-, cicloalquenilo sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, arilo sustituido-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo sustituido-C(O)-, heterociclilo-C(O)-, y heterociclilo sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen aquí. Por ejemplo, acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-

El término "alquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado (es decir, un monorradical), que contiene típicamente, aunque no necesariamente, 1 a alrededor de 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, octilo, decilo, y similares, así como grupos cicloalquilo tal como ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Generalmente, aunque no necesariamente, los grupos alquilo aquí pueden contener 1 a alrededor de 18 átomos de carbono, y dichos grupos pueden contener 1 a alrededor de 12 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo sustituido" se refiere a alquilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y esto incluye casos en los que se reemplazan dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono en un sustituyente alquilo, tal como en un grupo carbonilo (es decir, un grupo alquilo sustituido puede incluir un resto -C(=O)-). Las expresiones "alquilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquilo" se refieren a un sustituyente alquilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo, como se describe con más detalle más abajo. A menos que se indique lo contrario, los términos "alquilo" y "alquilo inferior" incluyen alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido, y/o que contiene heteroátomos, respectivamente.

La expresión "alquilo sustituido" pretende incluir un grupo alquilo como se define aquí en el que uno o más átomos de carbono en la cadena de alquilo se han reemplazado opcionalmente por un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-, -S(O)_n- (en el que n es 0 a 2), -NR- (en el que R es hidrógeno o alquilo) y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y -NR^aR^b, en el que R' y R" pueden ser iguales o diferentes y se escogen de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

El término "alquenilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico de 2 a alrededor de 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo, tetracosenilo, y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquenilo aquí pueden contener de 2 a alrededor de 18 átomos de carbono, y por ejemplo pueden contener 2 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquenilo inferior" se refiere a un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y las expresiones "alquenilo que contiene heteroátomos" y "heteroalquenilo" se refieren a un alquenilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario, los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" incluyen alquenilo y alquenilo inferior lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido, y/o que contiene heteroátomos, respectivamente.

El término "alquinilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, n-propinilo, y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquinilo aquí pueden contener 2 a alrededor de 18 átomos de carbono, y dichos grupos pueden contener además 2 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquinilo inferior" se refiere a un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a alquinilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y las expresiones "alquinilo que contiene heteroátomos" y "heteroalquinilo" se refieren a alquinilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario,

los términos "alquinilo" y "alquinilo inferior" incluyen alquinilo y alquinilo inferior lineal, ramificado, no sustituido, sustituido, y/o que contiene heteroátomos, respectivamente.

El término "alcoxi", como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo enlazado a través de un único enlace de éter terminal; es decir, un grupo "alcoxi" puede representarse como -O-alquilo, en el que alquilo es como se definió anteriormente. Un grupo "alcoxi inferior" se refiere a un grupo alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butiloxi, etc. Los sustituyentes identificados como "alcoxi C1-C6" o "alcoxi inferior" aquí pueden contener, por ejemplo, 1 a 3 átomos de carbono, y como ejemplo adicional, dichos sustituyentes pueden contener 1 o 2 átomos de carbono (es decir, metoxi y etoxi).

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquilo sustituido-O-, alquenilo sustituido-O-, cicloalquilo sustituido-O-, cicloalquenilo sustituido-O- y alquinilo sustituido-O-, en los que alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen aquí.

El término "arilo", como se utiliza aquí, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sustituyente aromático que generalmente contiene, aunque no necesariamente, 5 a 30 átomos de carbono y que contiene un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados entre sí, directamente unidos o indirectamente unidos (de modo que los diferentes anillos aromáticos están unidos a un grupo común tal como un resto de metileno o etileno). Los grupos arilo pueden contener, por ejemplo, 5 a 20 átomos de carbono, y como ejemplo adicional, los grupos arilo pueden contener 5 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos arilo pueden contener un anillo aromático o dos o más anillos aromáticos condensados o unidos (es decir, biarilo, arilo sustituido con arilo, etc.). Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, éter difenílico, difenilamina, benzofenona, y similares. "Arilo sustituido" se refiere a un resto arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y las expresiones "arilo que contiene heteroátomo" y "heteroarilo" se refieren a un sustituyente arilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, como se describirá con más detalle más abajo. Arilo está destinado a incluir restos de C₃-C₁₄ insaturados cíclicos, heterocíclicos, policíclicos y poliheterocíclicos estables, ejemplificados pero no limitados a fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furilo, tiofenilo, imidazolo, pirimidinilo y oxazolo; que pueden además estar sustituidos con uno a cinco miembros seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, aciloxi, carbamilo, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, trifluorometilo, ciano, y carboxilo (véase, por ejemplo, Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" incluye sustituyentes aromáticos no sustituidos, sustituidos, y/o que contienen heteroátomos.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, y el término "alcarilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, en los que "alquilo" y "arilo" son como se definen anteriormente. En general, los grupos aralquilo y alcarilo aquí contienen 6 a 30 átomos de carbono. Los grupos aralquilo y alcarilo pueden contener, por ejemplo, 6 a 20 átomos de carbono, y como ejemplo adicional, dichos grupos pueden contener 6 a 12 átomos de carbono.

El término "alquileno", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo dirradical. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos incluyen cadenas hidrocarbonadas saturadas que contienen de 1 a 24 átomos de carbono, que pueden estar sustituidas o no sustituidas, pueden contener uno o más grupos alicíclicos, y pueden contener heteroátomos. "Alquileno inferior" se refiere a enlaces alquileno que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno (--CH₂--), etileno (--CH₂CH₂--), propileno (--CH₂CH₂CH₂--), 2-metilpropileno (--CH₂--CH(CH₃)--CH₂--), hexileno (--(CH₂)₆--), y similares.

De manera similar, los términos "alquenileno", "alquinileno", "arileno", "aralquileno" y "alcarileno", como se utilizan aquí, se refieren a grupos dirradicales alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y alcarilo, respectivamente.

El término "amino" se utiliza aquí para referirse al grupo -NRR', en el que R y R' son independientemente sustituyentes de hidrógeno o no de hidrógeno, incluyendo los sustituyentes no de hidrógeno, por ejemplo, alquilo, arilo, alquenilo, aralquilo, y variantes sustituidas y/o que contienen heteroátomos de los mismos.

Los términos "halo" y "halógeno" se utilizan en el sentido convencional para referirse a un sustituyente cloro, bromo, fluoro o yodo.

"Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refiere a -CO₂H o sales del mismo.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos simples o múltiples, incluidos sistemas anulares condensados, puenteados y espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de múltiples anillos, tales como adamantanilo y similares.

La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi,

oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

La expresión "que contiene heteroátomo", como en un "grupo alquilo que contiene heteroátomo" (también denominado grupo "heteroalquilo") o un "grupo arilo que contiene heteroátomo" (también denominado grupo "heteroarilo"), se refiere a una molécula, enlace o sustituyente en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, típicamente nitrógeno, oxígeno o azufre. De manera similar, el término "heteroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene heteroátomos, los términos "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a un sustituyente cíclico que contiene heteroátomos, los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren respectivamente a sustituyentes "arilo" y "aromático" que contienen heteroátomos, y similares. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen alcoxiarilo, alquilo sustituido con alquilsulfanilo, aminoalquilo N-alquilado, y similares. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, quinolinilo, indolilo, furilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc., y los ejemplos de grupos alicíclicos que contienen heteroátomos son pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, tetrahidrofurano, etc.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (tal como, piridinilo, imidazolilo o furilo) o múltiples anillos condensados en un sistema anular (por ejemplo como en grupos tales como indolizínico, quinolinilo, benzofurano, bencimidazolilo o benzotienilo), en los que al menos un anillo dentro del sistema anular es aromático y al menos un anillo dentro del sistema anular es aromático, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de un anillo aromático. En ciertas realizaciones, los átomos de nitrógeno y/o azufre del anillo del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido (N->O), sulfinilo, o sulfonilo. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo, y furanilo. A menos que la definición del sustituyente heteroarilo lo limite de otra manera, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de aciloxi, hidroxí, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquénilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquénilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, y trihalometilo.

Como se utilizan aquí, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluidos sistemas de anillos condensados con puentes y espiro, y que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo, incluidos 1 a 4 heteroátomos. Estos átomos anulares se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, azufre, u oxígeno, en los que, en sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo, siempre que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En ciertas realizaciones, los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido, -S(O)-, o -SO₂-.

Los ejemplos de heterociclo y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiomorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofurano, y similares.

A menos que la definición del sustituyente heterocíclico lo limite de otra manera, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquénilo, cicloalquénilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, y heterociclo condensado.

"Hidrocarbilo" se refiere a radicales hidrocarbilo univalentes que contienen 1 a alrededor de 30 átomos de carbono, incluyendo 1 a alrededor de 24 átomos de carbono, incluyendo además 1 a alrededor de 18 átomos de carbono, e incluyendo además alrededor de 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo especies lineales, ramificadas, cíclicas, saturadas e insaturadas, tales como grupos alquilo, grupos alquénilo, grupos arilo, y similares. Un hidrocarbilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. La expresión "hidrocarbilo que contiene heteroátomos" se refiere a un hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. A menos que se

indique lo contrario, el término "hidrocarbilo" debe interpretarse como que incluye restos hidrocarbilo sustituidos y/o que contienen heteroátomos.

Por "sustituido", como en "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "arilo sustituido", y similares, como se alude en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, se entiende que en el hidrocarbilo, alquilo, arilo u otro resto, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono (u otro) se reemplaza por uno o más sustituyentes que no son hidrógeno. Ejemplos de dichos sustituyentes incluyen, sin limitación, grupos funcionales y los restos hidrocarbilo alquilo C1-C24 (incluyendo alquilo C1-C18, incluyendo además alquilo C1-C12, e incluyendo además alquilo C1-C6), alquenilo C2-C24 (incluyendo alquenilo C2-C18, incluyendo además alquenilo C2-C12, e incluyendo además alquenilo C2-C6), alquinilo C2-C24 (incluyendo alquinilo C2-C18, incluyendo además alquinilo C2-C12, e incluyendo además alquinilo C2-C6), arilo C5-C30 (incluyendo arilo C5-C20, e incluyendo además arilo C5-C12), y aralquilo C6-C30 (incluyendo aralquilo C6-C20, e incluyendo además aralquilo C6-C12). Los restos hidrocarbilo mencionados anteriormente pueden sustituirse además con uno o más grupos funcionales o restos hidrocarbilo adicionales tales como los enumerados específicamente. A menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos descritos aquí debe interpretarse como que incluye restos sustituidos y/o que contienen heteroátomos, además de grupos no sustituidos.

"Sulfonilo" se refiere al grupo SO₂-alquilo, SO₂-alquilo sustituido, SO₂-alquenilo, SO₂-alquenilo sustituido, SO₂-cicloalquilo, SO₂-cicloalquilo sustituido, SO₂-cicloalquenilo, SO₂-cicloalquenilo sustituido, SO₂-arilo, SO₂-arilo sustituido, SO₂-heteroarilo, SO₂-heteroarilo sustituido, SO₂-heterocíclico y SO₂-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen aquí. El sulfonilo incluye, a modo de ejemplo, metil-SO₂-, fenil-SO₂- y 4-metilfenil-SO₂-.

Por la expresión "grupos funcionales" se entiende grupos químicos tales como halo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C1-C24, alquenilo C2-C24, alquinilo C2-C24, arilo C5-C20, acilo (incluyendo alquilcarbonilo C2-C24 (-CO-alquilo) y arilcarbonilo C6-C20 (-CO-arilo)), aciloxi (-O-acilo), alcóxicarbonilo C2-C24 (-CO-O-alquilo), arilalcóxicarbonilo C6-C20 (-CO-O-arilo), halocarbonilo (-CO-X, en el que X es halo), alquilcarbonato C2-C24 (-O-(CO)-O-alquilo), arilcarbonato C6-C20 (-O-(CO)-O-arilo), carboxi (-COOH), carboxilato (-COO-), carbamoilo (-CO-NH₂), alquilcarbamoilo C1-C24 monosustituido (-CO-NH(alquilo C1-C24)), alquilcarbamoilo disustituido (-CO-N(alquilo C1-C24)₂), arilcarbamoilo monosustituido (-CO-NH-arilo), tiocarbamoilo (-CS-NH₂), carbamido (-NH-CO-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N≡C-), cianato (-OC≡N), isocianato (-O-N≡C-), isotiocianato (-SC≡N), azido (-N=N+=N-), formilo (-CO-H), tioformilo (-CS-H), amino (-NH₂), mono- y di-(alquilo C1-C24)-amino sustituido, mono- y di-(arilo C5-C20)-amino sustituido, alquilamido C2-C24 (-NH-CO-alquilo), arilamido C5-C20 (-NH-CO-arilo), imino (-CR=NH, en el que R = hidrógeno, alquilo C1-C24, arilo C5-C20, alcarilo C6-C20, alquilo C6-C20, etc.), alquilimino (-CR=N(alquilo), en el que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), arilimino (-CR=N(arilo), en el que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), nitro (-NO₂), nitroso (-NO), sulfo (-SO₂-OH), sulfonato (-SO₂-O-), alquilsulfanilo C1-C24 (-S-alquilo; también denominado "alquiltio"), arilsulfanilo (-S-arilo; también denominado "ariltio"), alquilsulfonilo C1-C24 (-SO-alquilo), arilsulfonilo C5-C20 (-SO-arilo), alquilsulfonilo C1-C24 (-SO₂-alquilo), arilsulfonilo C5-C20 (-SO₂-arilo), fosfono (-P(O)(OH)₂), fosfonato (-P(O)(O-)₂), fosfinato (-P(O)(O-)), fosfo (-PO₂) y fosfino (-PH₂), mono- y di-(alquilo C1-C24)-fosfino sustituido, mono- y di-(arilo C5-C20)-fosfina sustituida. Además, los grupos funcionales antes mencionados pueden, si un grupo particular lo permite, sustituirse además con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más restos hidrocarbilo tales como los enumerados específicamente más arriba.

Por "enlace" o "enlazador", como en "grupo enlazador", "resto enlazador", etc., se entiende un resto radical bivalente que conecta dos grupos a través de enlaces covalentes. Los ejemplos de dichos grupos enlazadores incluyen alquilenilo, alquenilenilo, alquinilenilo, arilenilo, alcarilenilo, aralquilenilo, y restos enlazadores que contienen grupos funcionales que incluyen, sin limitación: amido (-NH-CO-), ureileno (-NH-CO-NH-), imida (-CO-NH-CO-), epoxi (-O-), epitio (-S-), epidioxi (-OO-), carbonildioxo (-O-CO-O-), alquildioxo (-O-(CH₂)_n-O-), epoxiimino (-O-NH-), epimino (-NH-), carbonilo (-CO-), etc. Se puede utilizar cualquier orientación y/o conexión conveniente de los enlazadores a los grupos enlazados.

Cuando el término "sustituido" aparece antes de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Por ejemplo, la frase "alquilo y arilo sustituidos" debe interpretarse como "alquilo sustituido y arilo sustituido".

Además de la descripción aquí contenida, el término "sustituido", cuando se utiliza para modificar un grupo o radical específico, también puede significar que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical específico se reemplazan cada uno, independientemente entre sí, por el mismo o diferentes grupos sustituyentes como se define a continuación.

Además de los grupos descritos con respecto a los términos individuales aquí, los grupos sustituyentes para sustituir uno o más hidrógenos (cualesquiera dos hidrógenos en un solo carbono se pueden reemplazar por =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S) en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR⁸⁰R⁸⁰,

trihalometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O-

M^+ , $-SO_2OR^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_2O^+M^+$, $-OSO_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^-$

5 M^+ , $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^+M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-$

10 M^+ , $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, en los que R^{60} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos, cada R^{70} es independientemente hidrógeno o R^{60} ; cada R^{80} es independientemente R^{70} , o alternativamente, dos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener sustitución de -H o alquilo C_1-C_3 ; y cada M^+ es un contraión con una única carga neta positiva. Cada M^+ puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ion amonio, tal como $+N(R^{60})_4$; o un ion alcalino-térreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, o $[Ba^{2+}]_{0,5}$ ("el subíndice 0,5 significa que uno de los contraiones para dichos iones alcalino-térreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto de la invención, y el otro, un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados descritos aquí pueden servir como contraiones para dichos iones alcalino-térreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado de la invención puede servir como contraión para dichos iones alcalino-térreos divalentes). Como ejemplos específicos, $-NR^{80}R^{80}$ pretende incluir $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, N -pirrolidinilo, N -piperazinilo, $4N$ -metil-piperazin-1-ilo y N -morfolinilo.

25 Además de la descripción aquí, los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituidos" son, a menos que se especifique lo contrario, $-R^{60}$, halo, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$,

trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-$

30 M^+ , $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^+M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-$

M^+ , $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-$

35 M^+ , $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-$

M^+ , $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-$

40 M^+ , $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ and $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son como se definen anteriormente, con la condición de que en el caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, o $-S^+M^+$.

Además de los grupos descritos con respecto a los términos individuales aquí, los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo "sustituidos" son, a menos que se especifique lo contrario, $-R^{60}$, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$,

45 trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} and M^+ son como se definen previamente.

Además de la descripción aquí, en una cierta realización, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

55 A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente aquí se obtiene nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-OC(O)-.

60 En cuanto a cualquiera de los grupos descritos aquí que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente imprácticos y/o sintéticamente no factibles. Además, los compuestos en cuestión incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

65 En ciertas realizaciones, un sustituyente puede contribuir a la isomería óptica y/o estereoisomería de un compuesto. También son de interés las sales, solvatos e hidratos de un compuesto. La presente descripción abarca todas estas

formas. Por tanto, los compuestos descritos aquí incluyen sales, solvatos, hidratos y formas isoméricas de los mismos, incluidas las sales, solvatos, hidratos e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A menos que se especifique lo contrario, la referencia a un átomo incluye los isótopos de ese átomo. Por ejemplo, la referencia a H incluye ^1H , ^2H (es decir, D) y ^3H (es decir, T), y la referencia a C incluye ^{12}C y todos los isótopos de carbono (tal como ^{13}C).

Las definiciones de otros términos y conceptos aparecen a lo largo de la descripción detallada a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Como se resumió anteriormente, se proporcionan compuestos para el tratamiento de infecciones por patógenos, en el que el compuesto inhibe una enzima en la ruta sintética del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP-2), incluida, sin limitación, la inhibición selectiva de PI4-cinasa. En algunas realizaciones, los compuestos antiinfecciosos tienen una actividad de amplio espectro contra una variedad de enfermedades infecciosas, en las que las enfermedades son causadas por patógenos que contienen un dominio de pinza de aminoácidos básicos PIP-2 (BAAPP) que interactúa con fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP-2) para mediar la replicación. En ciertos casos, los compuestos tienen actividad contra uno o más virus seleccionados de las familias Picornaviridae, Flaviviridae, Caliciviridae, Filoviridae, Hepeviridae y Coronavirinae.

En algunas realizaciones, un compuesto antiinfeccioso que es un compuesto inhibidor de la PI4-cinasa se pone en contacto con un patógeno, en una dosis y durante un período de tiempo suficiente para inhibir la replicación. El contacto puede realizarse *in vitro* o *in vivo*. Estos compuestos inhibidores de la PI4-cinasa pueden inhibir la replicación de patógenos al inhibir la producción de PIP-2.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir una PI4-cinasa en una muestra, que incluye, pero no se limita a, una PI4-cinasa de clase III, en el que un compuesto de la invención se pone en contacto con una PI4-cinasa en una dosis y durante un período de tiempo suficiente para inhibir la actividad de la enzima.

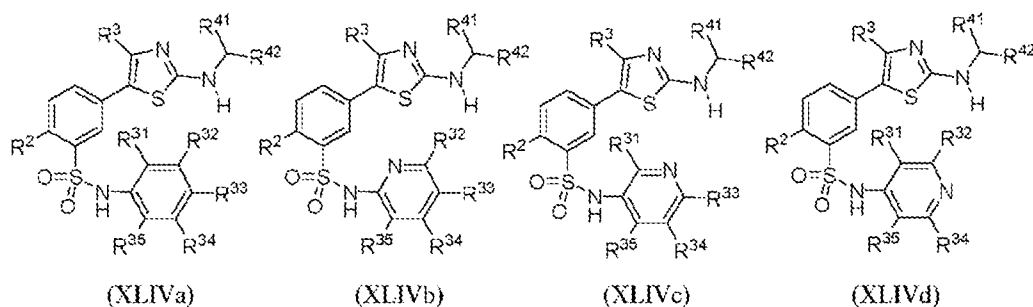
También se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos en cuestión, en las que un compuesto de la presente descripción puede formularse con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones pueden proporcionarse en una dosis unitaria, en las que la dosis proporciona una cantidad del compuesto eficaz para lograr un resultado deseado, incluida, sin limitación, la inhibición de la replicación de patógenos.

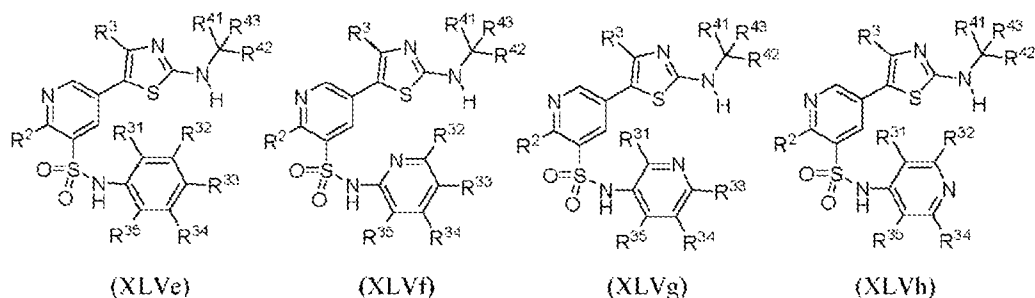
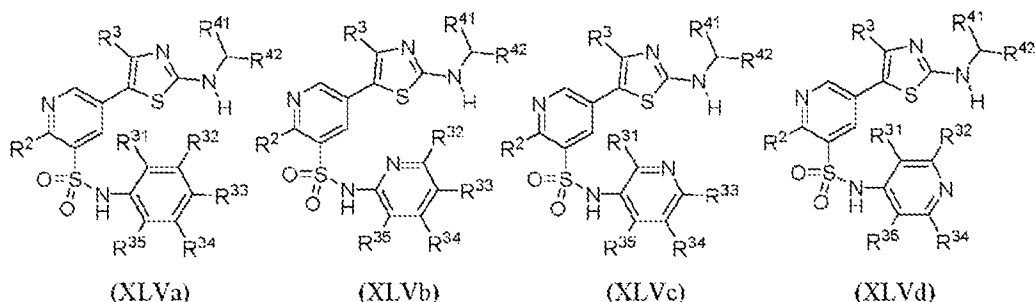
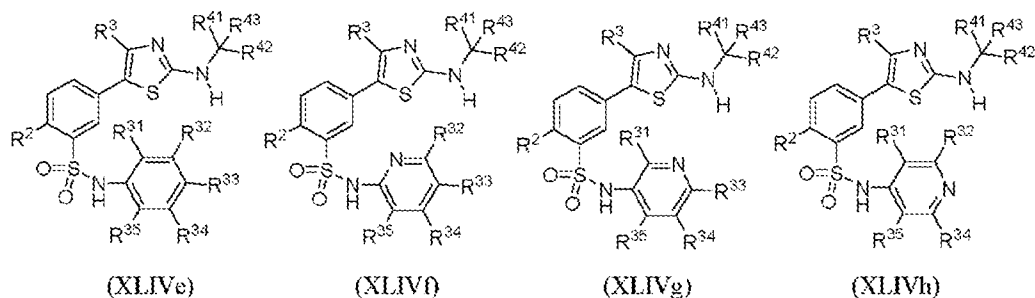
Estos compuestos encuentran uso en una variedad de aplicaciones en las que se desea la inhibición de una PI-cinasa.

COMPUESTOS

Como se resumió anteriormente, se describen aquí compuestos inhibidores de PI4-cinasa de fórmula (XXXIX) como se define en la reivindicación 1. En algunos casos, los compuestos incluyen una estructura central de 5-aril-tiazol o 5-heteroaril-tiazol. El anillo de 5-arilo o 5-heteroarilo puede ser un anillo heteroarílico (por ejemplo, piridilo) o fenílico de 6 miembros que incluye al menos un sustituyente adicional en meta al sustituyente del anillo de tiazol. El anillo de tiazol de la estructura central puede incluir otros sustituyentes en las posiciones 2 y/o 4 del anillo. Los compuestos inhibidores de la PI4-cinasa pueden ser compuestos de 2-amino-5-feniltiazol, que incluyen un anillo de tiazol que tiene un sustituyente amino en la posición 2 del anillo y un sustituyente fenilo en la posición 5 del anillo. Los compuestos inhibidores de la PI4-cinasa pueden ser compuestos de 2-amino-5-piridil-tiazol, que incluyen un anillo de tiazol que tiene un sustituyente amino en la posición 2 del anillo y un sustituyente piridilo en la posición 5 del anillo. El compuesto puede incluir otros sustituyentes, tal como un sustituyente en la posición 4 del anillo de tiazol. El anillo de arilo de la estructura central (por ejemplo, anillo de 5-fenilo o piridilo) puede sustituirse además como se define en la reivindicación 1. Los compuestos de 5-aril-tiazol ejemplares se exponen en las siguientes estructuras y fórmulas (XLIVa)-(XLIVd), (XLVa)-(XLVd), (XLVIa)-(XLVIId) y (XLVIIa)-(XLVIIId).

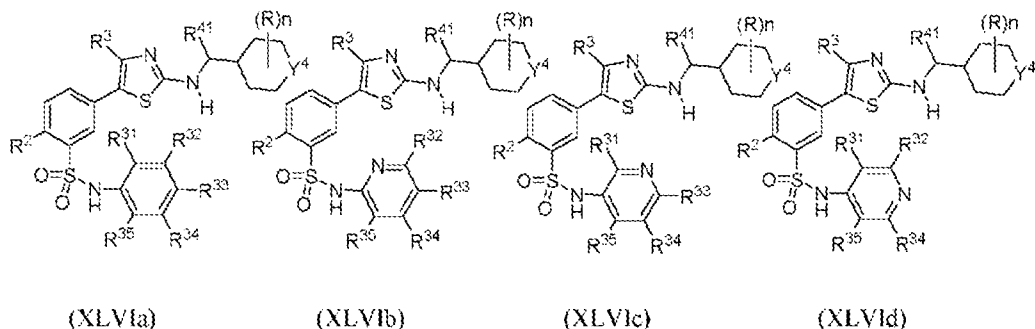
En los compuestos de fórmula (XXXIX), el compuesto puede tener una de las fórmulas (XLIVa)-(XLIVh) y (XLVa)-(XLVh):

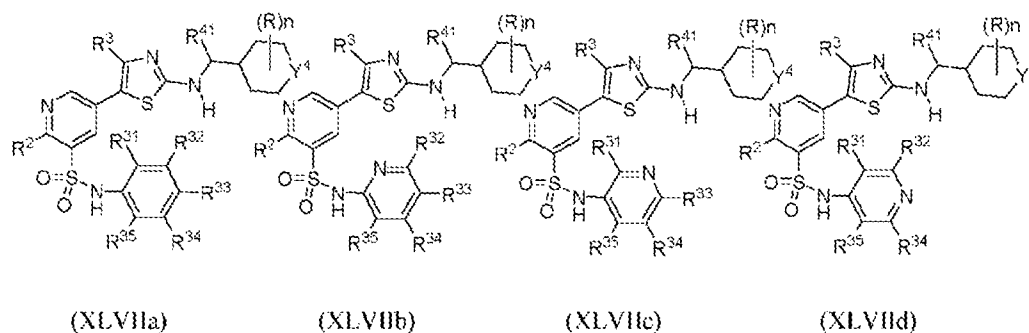




en las que: R^{31} - R^{35} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro), alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido y $-\text{CO}_2\text{R}$, en el que R es H, alquilo o alquilo sustituido, R^{41} es H, alquilo o alquilo sustituido, y R^{43} es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, R^2 se selecciona de hidrógeno, un halógeno y un alcoxi. En ciertos casos, R^2 se selecciona de hidrógeno, un halógeno, un alquilo, un alquilo sustituido y un alcoxi. En ciertos casos, R^2 se selecciona de un alquilo inferior, un halógeno, un alquilo inferior sustituido, y un alcoxi inferior. En ciertos casos, R^2 se selecciona de Me, Cl, Br, CHF_2 , CF_3 , CH_2F y OMe. En ciertos casos, R^{41} y R^{43} son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, R^{41} y R^{43} son cada uno metilo. R^{42} se selecciona de 4-tetrahidropirano y 4-tetrahidropirano sustituido. En ciertos casos de fórmula (XLIVa-d), R^{41} es alquilo o alquilo sustituido, y R^{42} se selecciona de 4-tetrahidropirano y 4-tetrahidropirano sustituido. En ciertos casos de fórmula (XLIVe-h), R^{41} - R^{43} son independientemente alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos de fórmula (XLIVe-h), R^{41} y R^{43} son cada uno alquilo inferior. En ciertos casos de fórmula (XLIVe-h), R^{41} y R^{43} son cada uno alquilo inferior.

En realizaciones de la presente invención, el compuesto tiene una de las fórmulas (XLVIa)-(XLVIId) y (XLVIIa)-(XLVIIId):

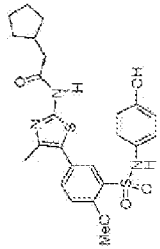
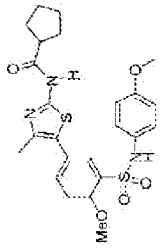


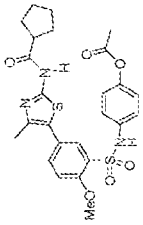
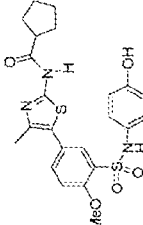
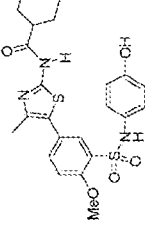
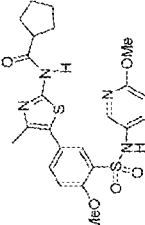
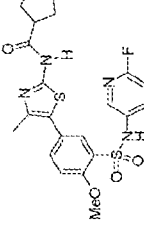
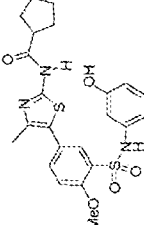
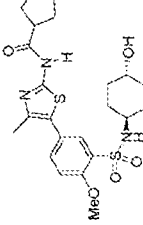
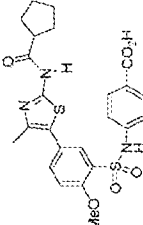


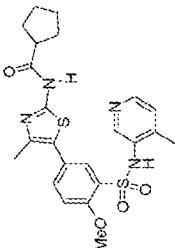
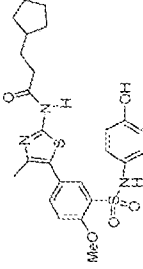
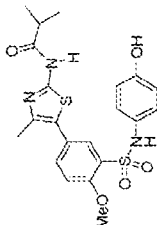
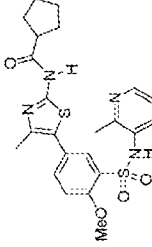
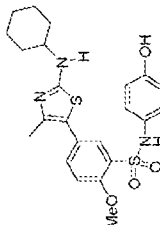
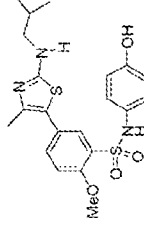
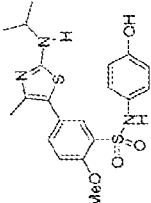
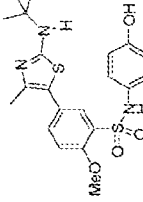
en las que: $(R)_n$ es uno o más sustituyentes opcionales (es decir, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5), cada uno seleccionado independientemente de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) y $\text{CO}_2\text{R}''$, en el que R'' es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; Y^4 es O; y R^{41} es H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono. En ciertos casos de fórmula (XLVIIa-d) y fórmula (XLVIIa-d), $\text{R}^{31}\text{-R}^{35}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) e hidroxi. En ciertas realizaciones, $\text{R}^{31}\text{-R}^{35}$ se seleccionan como se describe en uno de los compuestos de las Tablas 1-2. En ciertas realizaciones, R^{41} es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, R^{41} es H. En ciertos casos, $\text{R}^{31}\text{-R}^{35}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, halógeno e hidroxi, R^{41} es alquilo inferior (por ejemplo, metilo), e Y^4 es O.

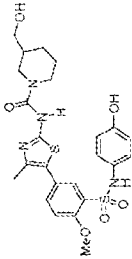
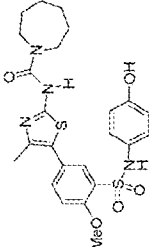
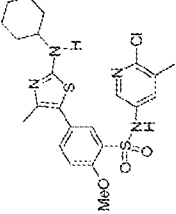
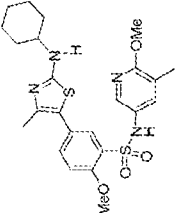
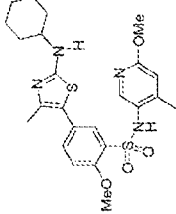
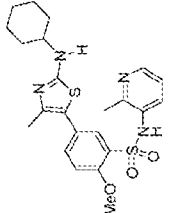
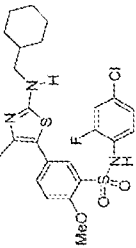
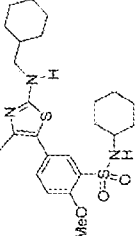
También se describen los compuestos comparativos que se muestran a continuación en la Tabla 1, que no forman parte de la invención reivindicada.

Tabla 1: Compuestos comparativos

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-1	 2-cyclopentyl-N-[5-[[4-hidroxi]fenil]sulfamoyl]-4-metoxifenil]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida	S-2	 N-[5-[4-metoxi-3-[[4-metoxi]fenil]sulfamoyl]fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida

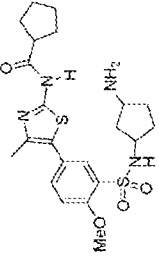
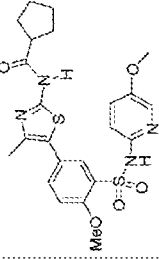
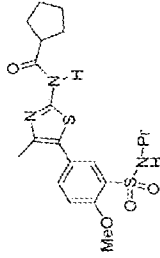
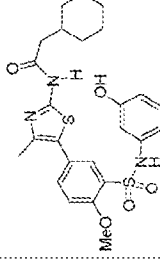
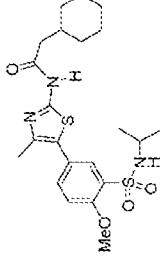
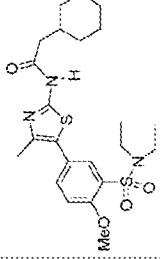
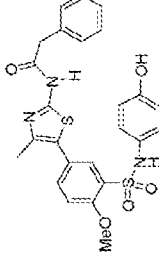
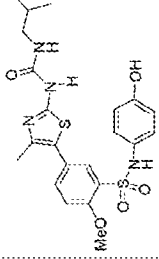
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-3	 N-[5-{3-[(4-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxifenil}sulfonilamino]fenilo acetato de (ciclopentanocarbonilamino)-4-metil-tiazol-5-il-2-metoxifenil}sulfonilamino]fenilo	S-4	 N-[5-{3-[(4-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il}ciclopentanocarboxamida
S-5	 N-[5-{3-[(4-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il}ciclohexancarboxamida	S-6	 N-[5-{4-metoxi-3-[(6-metoxi-4-metil-3-piridil)sulfamoi]fenil]-4-metil-tiazol-2-il}ciclopentanocarboxamida
S-7	 N-[5-{3-[(6-fluoro-4-metil-3-piridil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il}ciclopentanocarboxamida	S-8	 N-[5-{3-[(3-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il}ciclopentanocarboxamida
S-9	 N-[5-{3-[(4-hidroxi-ciclohexil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il}ciclopentanocarboxamida	S-10	 ácido 4-{[5-{2-(ciclopentanocarbonilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxifenil}sulfonilamino]benzoico

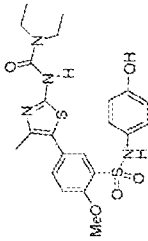
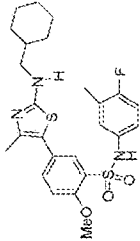
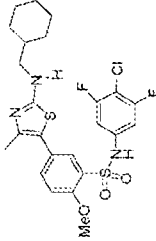
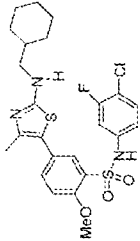
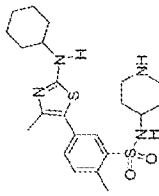
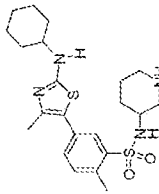
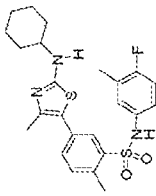
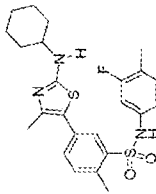
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-11	 N-[5-[4-metoxi-3-[(4-metil-3-piridil)sulfamoyl]fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida	S-12	 3-ciclopentil-N-[5-[3-[(4-hidroxifenil)sulfamoyl]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]propanamida
S-13	 N-[5-[3-[(4-hidroxifenil)sulfamoyl]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-2-metil-propanamida	S-14	 N-[5-[4-metoxi-3-[(2-metil-3-piridil)sulfamoyl]fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida
S-15	 5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-16	 N-(4-hidroxifenil)-5-[2-(isobutilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida
S-17	 N-(4-hidroxifenil)-5-[2-(isopropilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-18	 5-[2-(terc-butilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-bencenosulfonamida

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-19		S-20	
S-21		S-22	
S-23		S-24	
S-25		S-26	

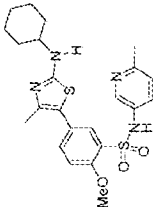
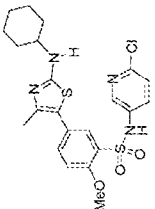
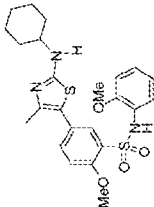
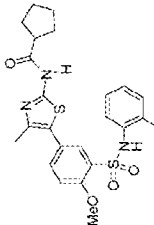
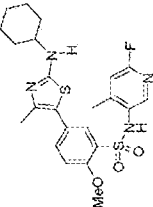
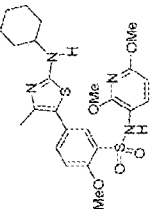
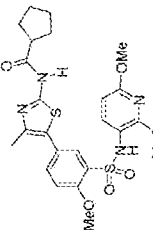
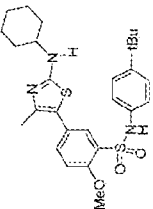
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-27		S-28	
S-29		S-30	
S-31		S-32	
S-33		S-34	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-35		S-36	
S-37		S-38	
S-39		S-40	
S-41		S-42	

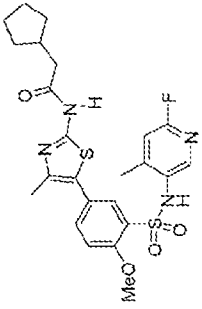
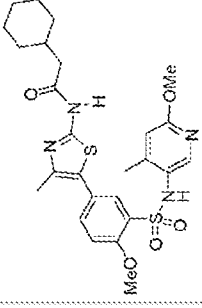
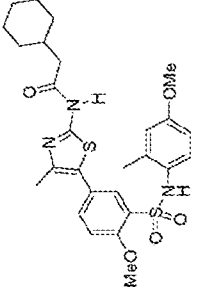
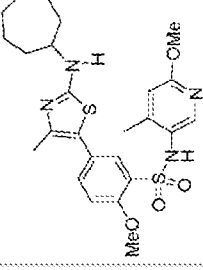
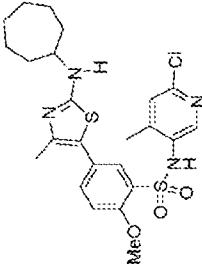
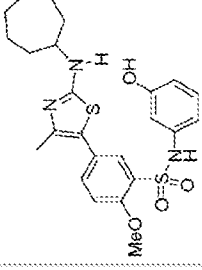
Comp S-43	Estructura	Comp. S-44	Estructura
			
Comp S-45	Estructura	Comp. S-46	Estructura
			
Comp S-47	Estructura	Comp. S-48	Estructura
			
Comp S-49	Estructura	Comp. S-50	Estructura
			

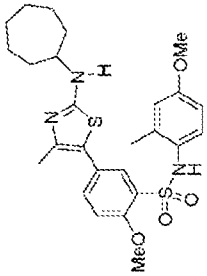
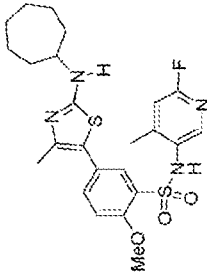
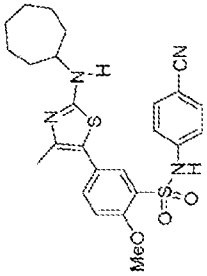
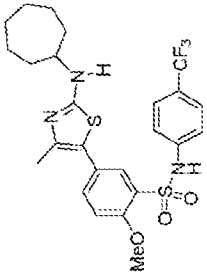
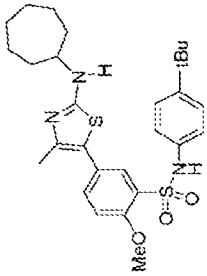
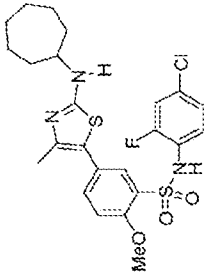
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-51		S-52	
S-53		S-54	
S-55		S-56	
S-57		S-58	

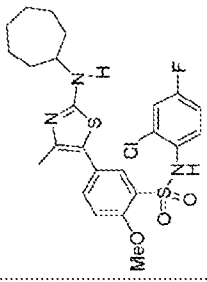
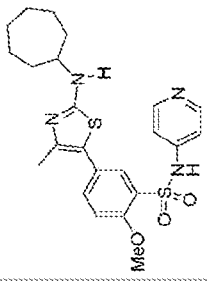
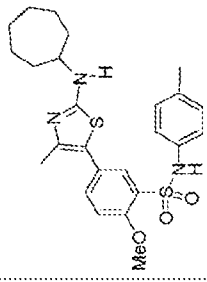
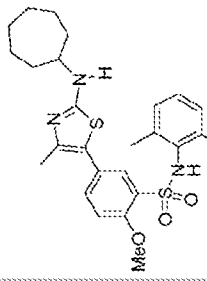
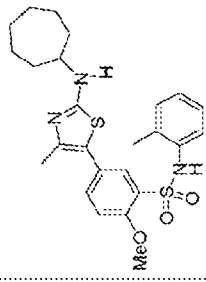
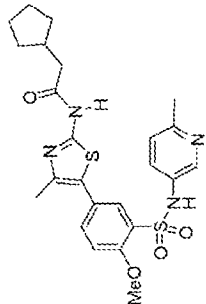
Comp	Estructura	Comp	Estructura
S-59		S-60	
S-61		S-62	
S-63		S-64	
S-65		S-66	

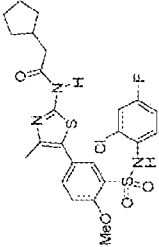
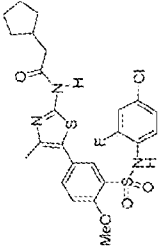
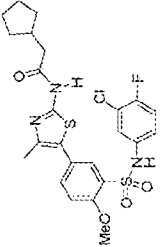
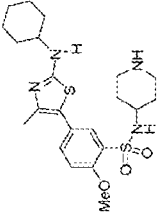
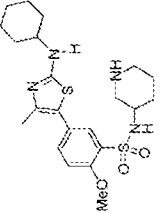
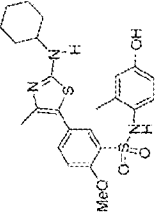
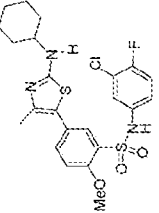
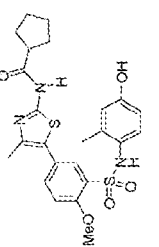
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-67	 5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(6-metil-3-piridil)benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-68	 N-(6-cloro-3-piridil)-5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
S-69	 5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(2-metoxifenil)benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-70	 N-[5-[4-metoxi-3-[(2-metoxifenil)sulfamilo]fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclo-pentanocarboxamida
S-71	 5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-fluoro-4-metil-3-piridil)-2-metoxi-benzenosulfonamida	S-72	 5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(2,6-dimetoxi-3-piridil)-2-metoxi-benzenosulfonamida
S-73	 N-[5-[3-[(2,6-dimetoxi-3-piridil)sulfamilo]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclo-pentanocarboxamida	S-74	 N-(4-terc-butilfenil)-5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenosulfonamida

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-75		S-76	
S-77		S-78	
S-79		S-80	
S-81		S-82	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-83	 2-ciclopentil-N-[5-[(4-fluoro-4-metil-3-piridil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-84	 2-ciclohexil-N-[5-[(4-metoxi-3-[(6-metoxi-4-metil-3-piridil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
S-85	 2-ciclohexil-N-[5-[(4-metoxi-3-[(4-metoxi-2-metilfenil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida	S-86	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(6-metoxi-4-metil-3-piridil)benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
S-87	 N-(6-cloro-5-metil-3-piridil)-5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-88	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(3-hidroxifenil)-2-metoxi-benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-89	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(4-metoxi-2-metilfenil)benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-90	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(6-fluoro-4-metil-3-piridil)-2-metoxi-benzenosulfonamida
S-91	 N-(4-cianofenil)-5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-92	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-[4-(trifluorometil)fenil]benzenosulfonamida
S-93	 N-(4-terc-butilfenil)-5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenosulfonamida	S-94	 N-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético

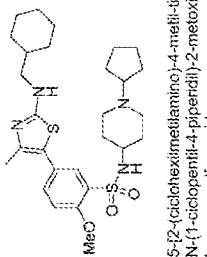
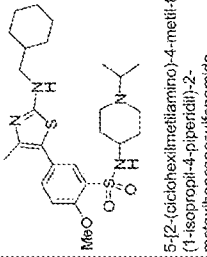
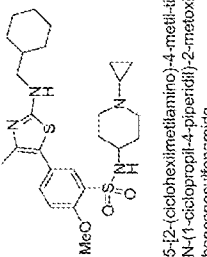
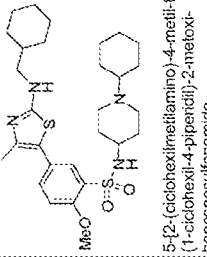
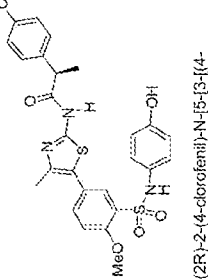
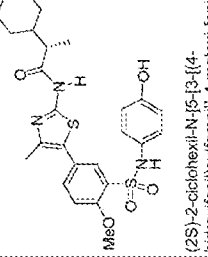
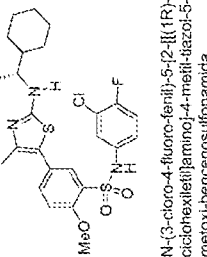
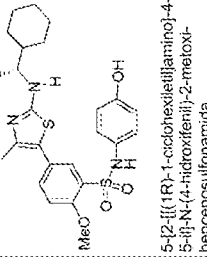
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-95	 N-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-96	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(4-piridil)bencenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
S-97	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(p-tolil)bencenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-98	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-bencenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
S-99	 5-[2-(cicloheptilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(o-tolil)bencenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-100	 2-ciclopentil-N-[5-[4-metoxi-3-[(6-metil-3-piridil)sulfamoi]fenil]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida; 2,2,2-trifluoroacético ácido

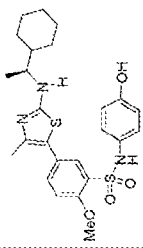
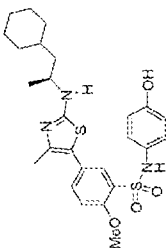
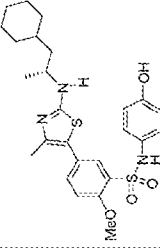
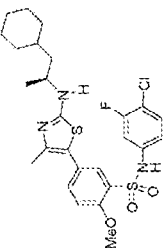
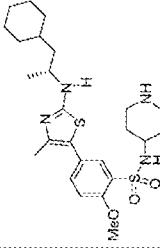
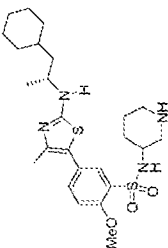
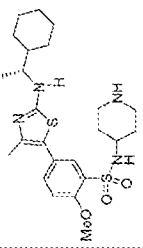
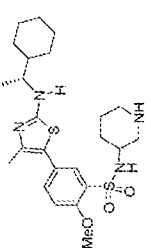
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-101		S-102	
S-103		S-104	
S-105		S-106	
S-107		S-108	

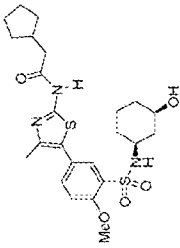
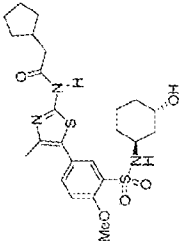
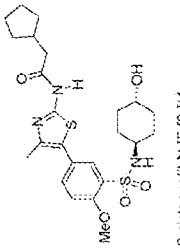
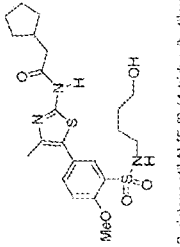
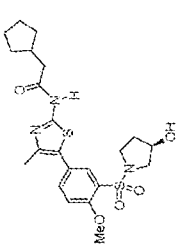
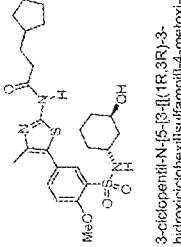
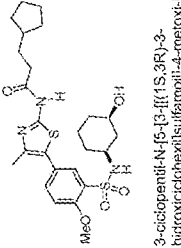
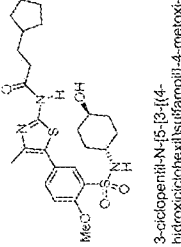
Comp.	Estrutura	Comp.	Estrutura
S-109		S-110	
S-111		S-112	
S-113		S-114	
S-115		S-116	

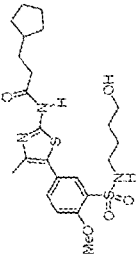
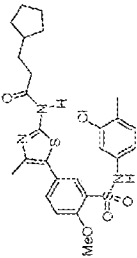
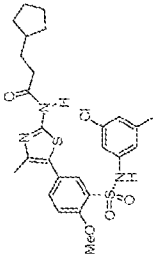
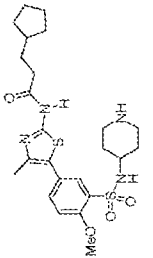
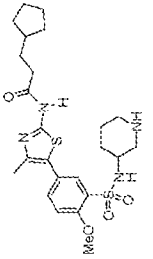
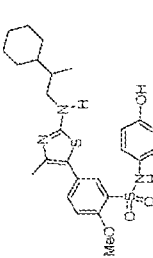
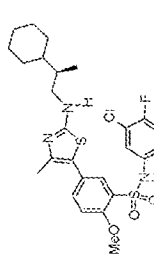
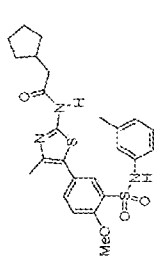
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-117		S-118	
S-119		S-120	
S-121		S-122	
S-123		S-124	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-125		S-126	
S-127		S-128	
S-129		S-130	
S-131		S-132	

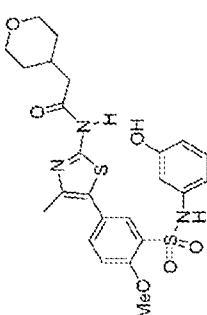
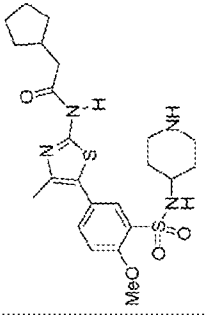
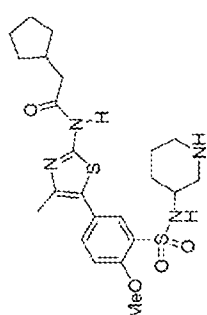
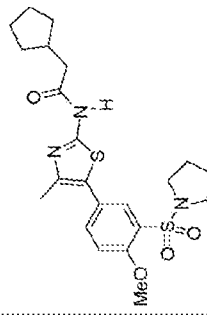
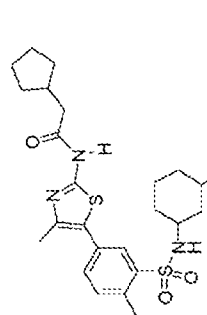
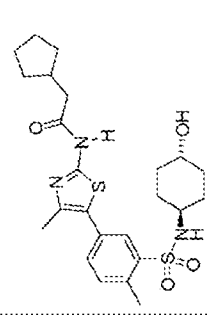
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-133	 5-[2-(ciclohexilmetilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(1-ciclopentil-4-piperidil)-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-134	 5-[2-(ciclohexilmetilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(1-isopropil-4-piperidil)-2-metoxibencenosulfonamida
S-135	 5-[2-(ciclohexilmetilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(1-ciclopentil-4-piperidil)-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-136	 5-[2-(ciclohexilmetilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(1-ciclopentil-4-piperidil)-2-metoxibencenosulfonamida
S-137	 (2R)-2-(4-clorofenil)-N-[5-[3-(4-hidroxifenil)sulfamoi]-4-metoxifenil]-4-metil-tiazol-2-il]propanamida	S-138	 (2S)-2-ciclohexil-N-[5-[3-(4-hidroxifenil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]propanamida
S-139	 N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-[2-[(1R)-1-ciclohexiletil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-140	 5-[2-[(1R)-1-ciclohexiletil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-2-metoxibencenosulfonamida

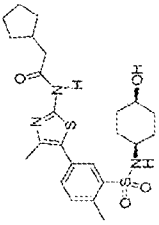
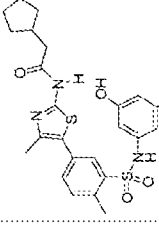
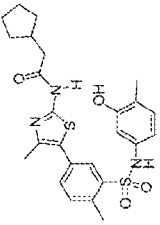
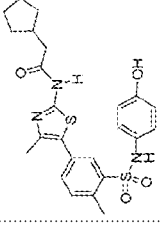
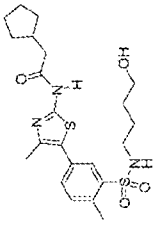
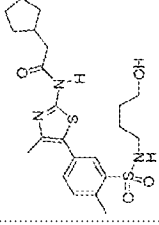
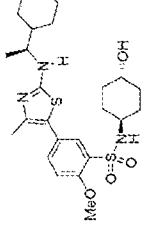
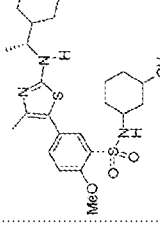
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-141	 5-[2-[(1S)-1-ciclohexil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-142	 5-[2-[(1S)-2-ciclohexil-1-metil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-bencenosulfonamida
S-143	 5-[2-[(1R)-2-ciclohexil-1-metil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-144	 N-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-[2-[(1S)-2-ciclohexil-1-metil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida
S-145	 5-[2-[(1R)-2-ciclohexil-1-metil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(4-piperidil)bencenosulfonamida	S-146	 5-[2-[(1R)-2-ciclohexil-1-metil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(3-piperidil)bencenosulfonamida
S-147	 5-[2-[(1R)-1-ciclohexil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(4-piperidil)bencenosulfonamida	S-148	 5-[2-[(1R)-1-ciclohexil-etil]amino]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(3-piperidil)bencenosulfonamida

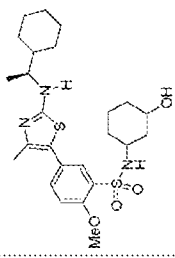
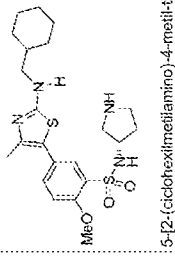
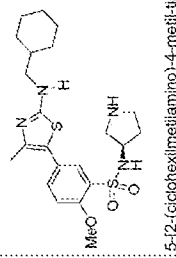
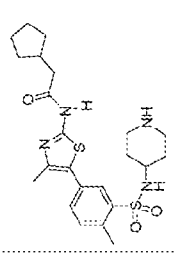
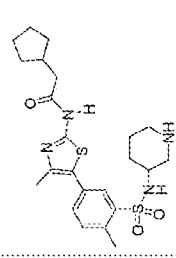
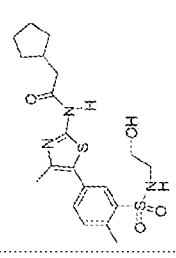
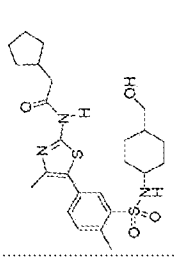
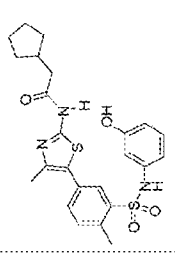
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-149		S-150	
S-151		S-152	
S-153		S-154	
S-155		S-156	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-157		S-158	
S-159		S-160	
S-161		S-162	
S-163		S-164	

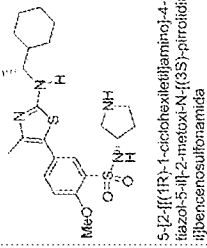
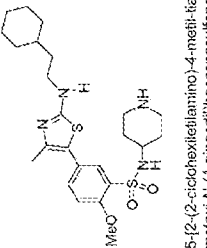
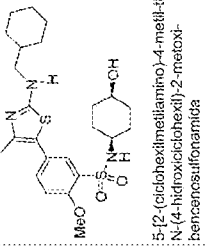
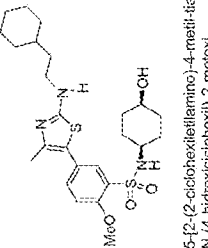
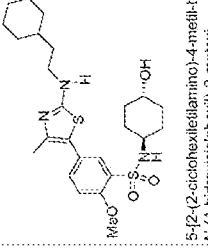
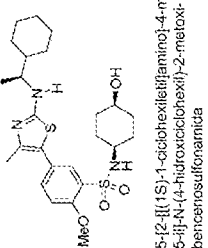
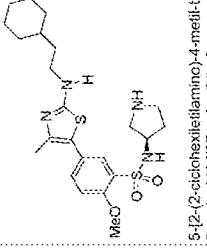
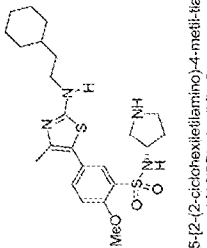
Comp. S-165	Estructura	Comp. S-166	Estructura
	5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(3-hidroxiciclohexil)-2-metoxibencenosulfonamida		5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)-2-metoxibencenosulfonamida
Comp. S-167	Estructura	Comp. S-168	Estructura
	5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)-2-metoxibencenosulfonamida		5-[2-(ciclohexilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)-2-metoxibencenosulfonamida
Comp. S-169	Estructura	Comp. S-170	Estructura
	N-[5-[3-[(3-hidroxi-5-metil-fenil)sulfamoi]]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-2-tetrahidropiran-4-il-acetamida		N-[5-[3-[(4-fluorofenil)sulfamoi]]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-2-tetrahidropiran-4-il-acetamida

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-171	 N-[5-{3-[(3-hidroxi)fenil]sulfamoi] 4-metoxi-fenil}-4-metil-tiazol-2-il]-2-tetrahidropiran-4-il]-acetamida	S-172	 2-ciclopentil-N-[5-{4-metoxi-3-(4-piperidilsulfamoi)fenil}-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
S-173	 2-ciclopentil-N-[5-{4-metoxi-3-(3-piperidilsulfamoi)fenil}-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético	S-174	 2-ciclopentil-N-[5-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-sulfonil-4-metoxi-fenil}-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida
S-175	 2-ciclopentil-N-[5-{3-[(3-hidroxiciclohexil)sulfamoi] 4-metil-fenil}-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida	S-176	 2-ciclopentil-N-[5-{3-[(4-hidroxiciclohexil)sulfamoi] 4-metil-fenil}-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

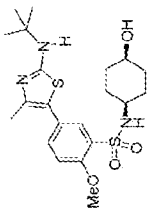
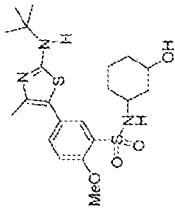
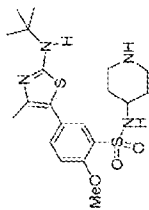
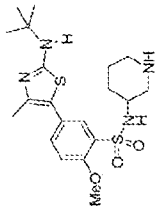
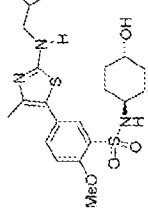
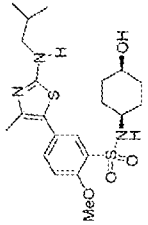
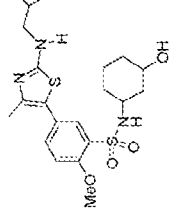
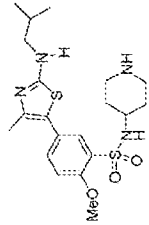
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-177		S-178	
S-179		S-180	
S-181		S-182	
S-183		S-184	

Comp. Estructura	Comp. Estructura
S-185  5-[2-[(1S)-1-ciclohexil-etilamino]-4-metil-tiazol-5-il]-5-[1-N-(3-hidroxiciclohexil)-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-186  5-[2-(ciclohexilmetilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-[(3S)-pirolidin-3-il]bencenosulfonamida
S-187  5-[2-[(1S)-1-ciclohexil-etilamino]-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-[(3R)-pirolidin-3-il]bencenosulfonamida	S-188  2-ciclopentil-N-[4-metil-5-[4-metil-3-(4-piperidilsulfamoi)fenil]tiazol-2-il]acetamida
S-189  2-ciclopentil-N-[4-metil-5-[4-metil-3-(3-piperidilsulfamoi)fenil]tiazol-2-il]acetamida	S-190  2-ciclopentil-N-[5-[3-(2-hidroxi-etilsulfamoi)-4-metil-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida
S-191  2-ciclopentil-N-[5-[3-[4-(hidroximetil)ciclohexil]sulfamoi]-4-metil-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida	S-192  2-ciclopentil-N-[5-[3-[3-(3-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metil-tiazol-2-il]acetamida

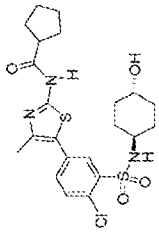
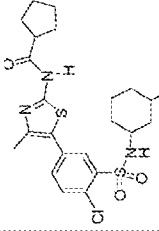
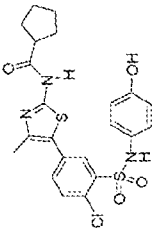
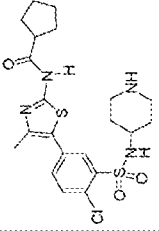
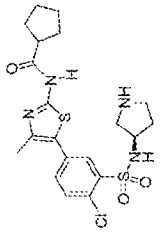
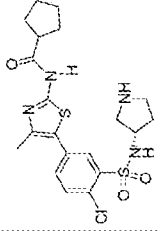
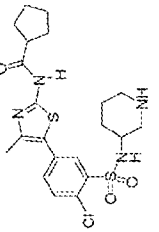
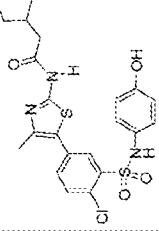
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-193		S-194	
S-195		S-196	
S-197		S-198	
S-199		S-200	

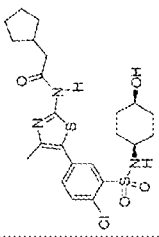
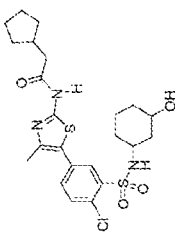
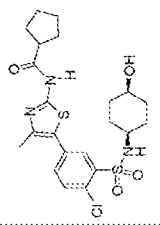
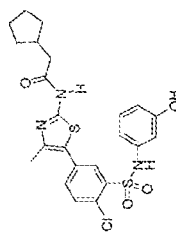
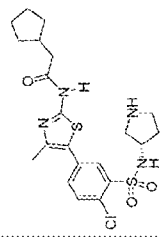
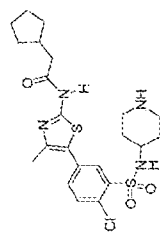
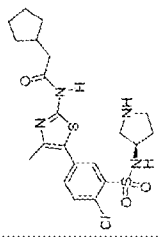
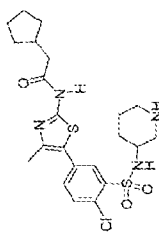
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-201		S-202	
S-203		S-204	
S-205		S-206	
S-207		S-208	

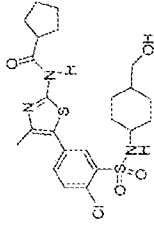
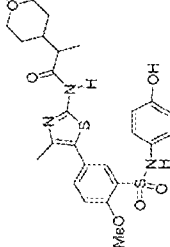
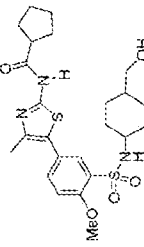
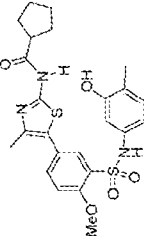
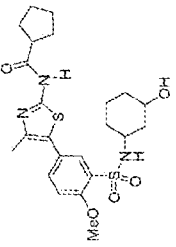
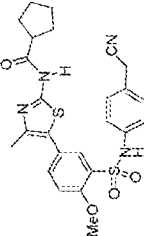
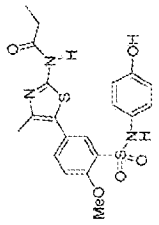
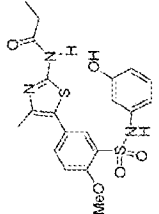
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-209		S-210	
S-211		S-212	
S-213		S-214	
S-215		S-216	

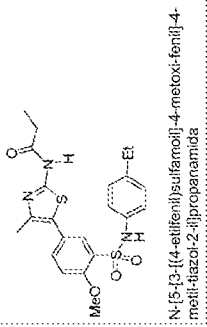
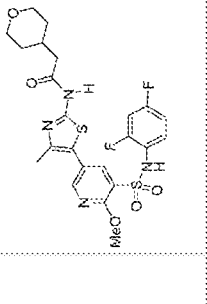
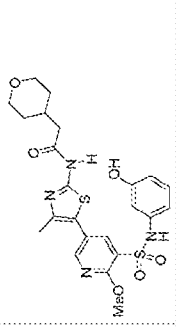
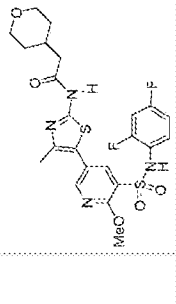
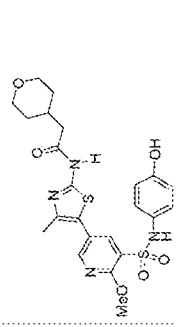
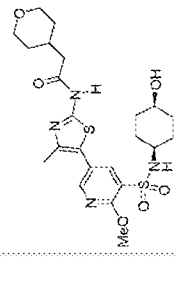
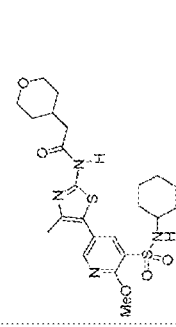
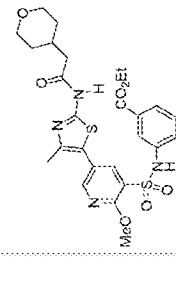
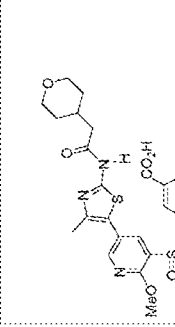
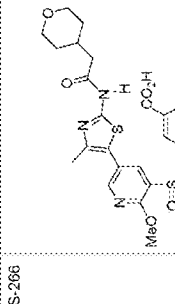
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-217	 5-[2-(tert-butylamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(4-hidroxiciclohexil)-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-218	 5-[2-(tert-butylamino)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(3-hidroxiciclohexil)-2-metoxi-bencenosulfonamida
S-219	 5-[2-(tert-butylamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(4-piperidil)bencenosulfonamida	S-220	 5-[2-(tert-butylamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(3-piperidil)bencenosulfonamida
S-221	 N-(4-hidroxiciclohexil)-5-[2-(isobutilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-222	 N-(4-hidroxiciclohexil)-5-[2-(isobutilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida
S-223	 N-(3-hidroxiciclohexil)-5-[2-(isobutilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida	S-224	 5-[2-(isobutilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-N-(4-piperidil)bencenosulfonamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético

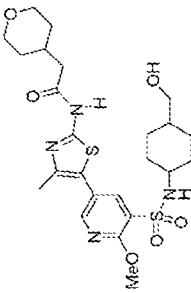
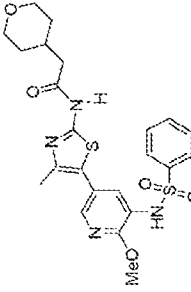
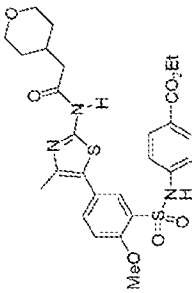
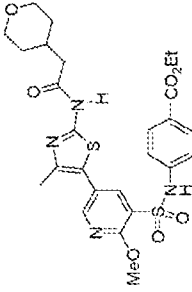
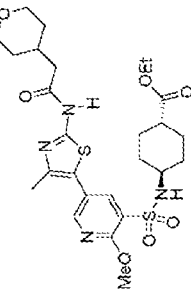
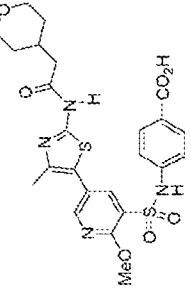
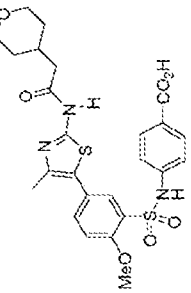
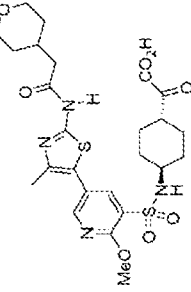
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-225		S-226	
S-227		S-228	
S-229		S-230	
S-231		S-232	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-233		S-234	
S-235		S-236	
S-237		S-238	
S-239		S-240	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-241		S-242	
S-243		S-244	
S-245		S-246	
S-247		S-248	

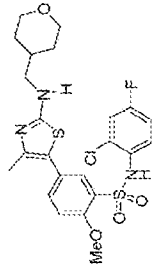
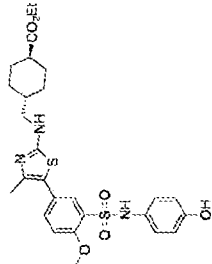
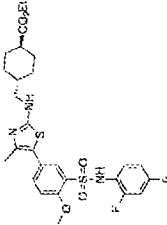
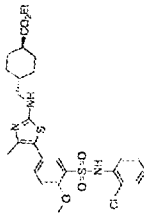
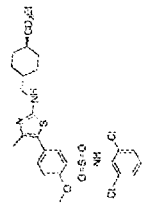
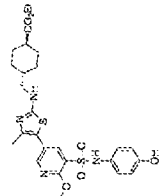
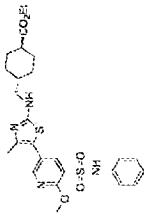
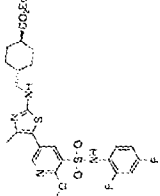
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-249	 N-[5-[4-(4-cloro-3-[(4-hidroxi-metil)ciclohexil]sulfamoi]fentil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida	S-250	 N-[5-[3-[(4-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-2-tetrahidropran-4-il]-propanamida
S-251	 N-[5-[3-[4-(hidroxi-metil)ciclohexil]sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida	S-252	 N-[5-[3-[(3-hidroxi-4-metil-fenil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida
2-253	 N-[5-[3-[(3-hidroxi-ciclohexil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida	S-254	 N-[5-[3-[(4-(cianometil)fenil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida
S-255	 N-[5-[3-[(4-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]propanamida	S-256	 N-[5-[3-[(3-hidroxi-fenil)sulfamoi]-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]propanamida

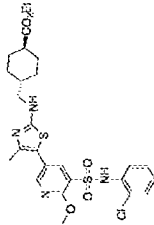
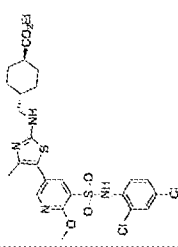
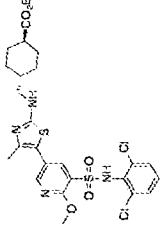
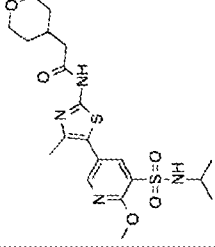
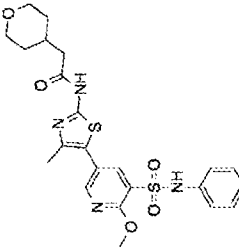
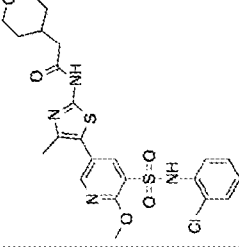
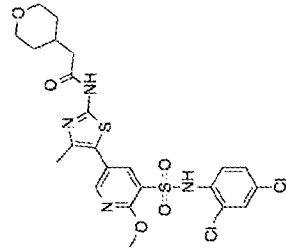
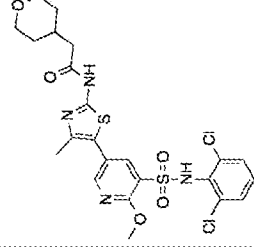
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-257	 N-[5-{3-[(4-ethylfentil)sulfamoyl]-4-metoxi-fentil}-4-metil-tiazol-2-il]propanamida	S-258	
S-259		S-260	
S-261		S-262	
S-263		S-264	
S-265		S-266	

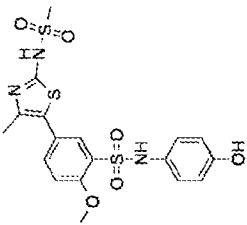
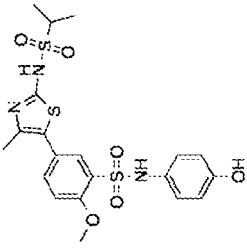
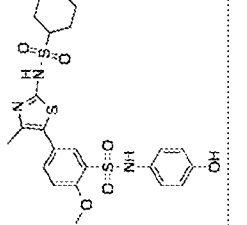
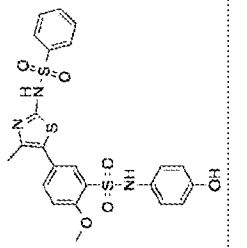
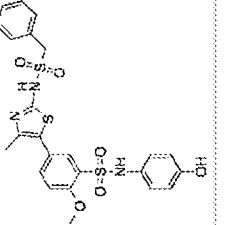
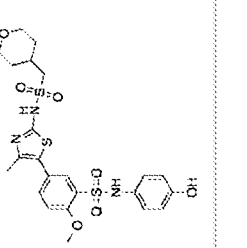
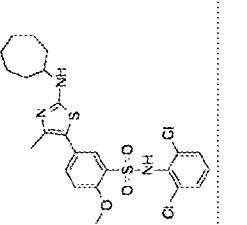
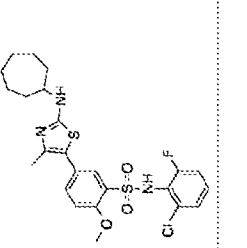
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-267		S-268	
S-269		S-270	
S-271		S-272	
S-273		S-274	

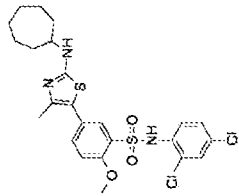
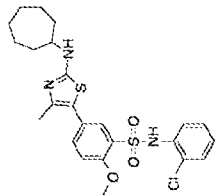
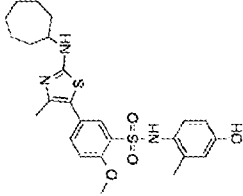
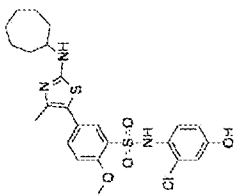
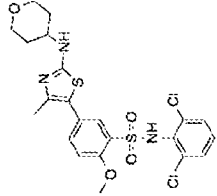
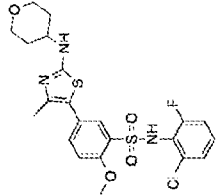
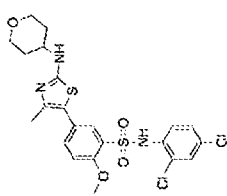
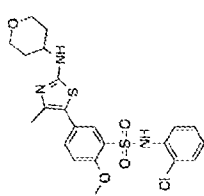
ácido 2-((1r,4r)-4-(2-metoxi-5-(4-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)thiazol-5-il)piridin-3-sulfonamido)ciclohexil)-2-oxoacético

ácido 4-(2-metoxi-5-(4-metil-2-(2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)thiazol-5-il)fenilsulfonamido)benzoico

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-275		S-276	
S-277		S-278	
S-280		S-281	
S-282		S-283	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-284		S-285	
S-286		S-287	
S-288		S-289	
S-290		S-291	

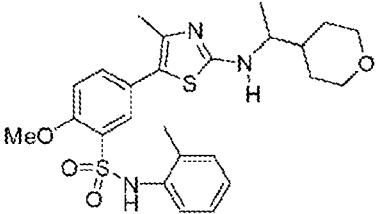
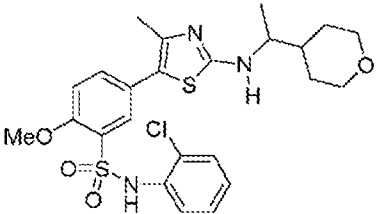
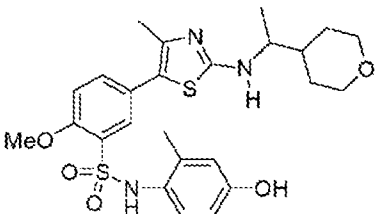
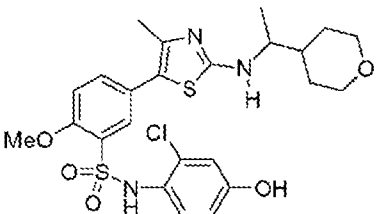
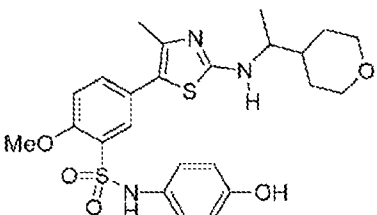
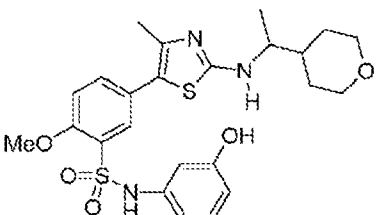
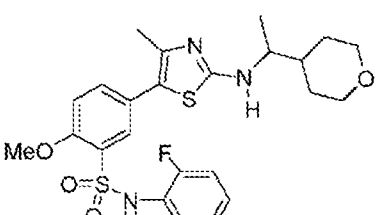
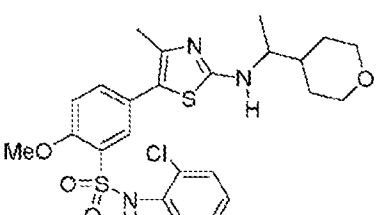
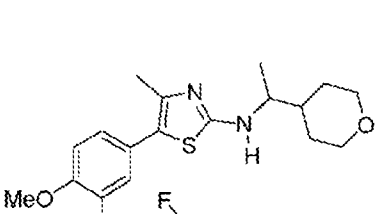
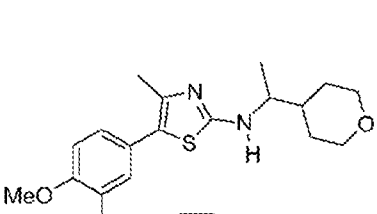
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-292		S-293	
S-294		S-294b	
S-295		S-296	
S-297		S-298	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-299		S-300	
S-301		S-302	
S-303		S-304	
S-305		S-306	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
S-307		S-308	
S-309		S-310	
S-311		S-312	
S-313		S-314	

Los compuestos de la presente invención pueden tener una de las estructuras mostradas en la Tabla 2.

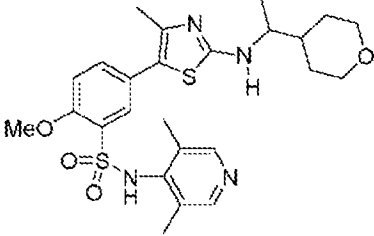
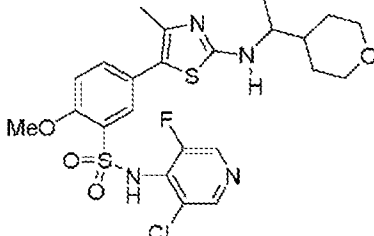
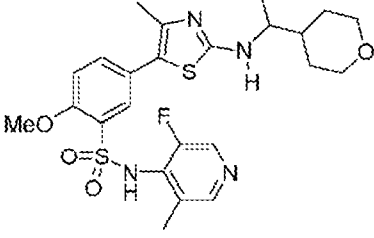
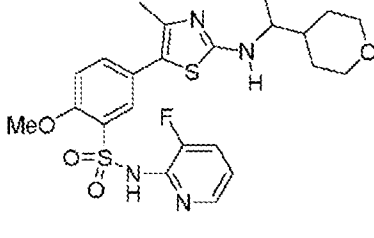
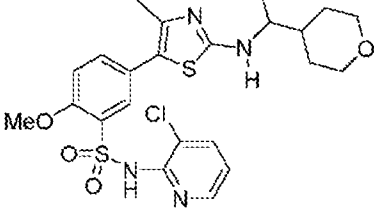
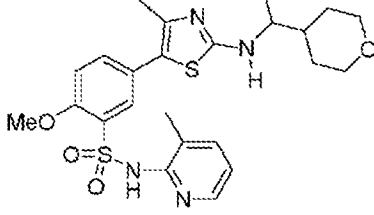
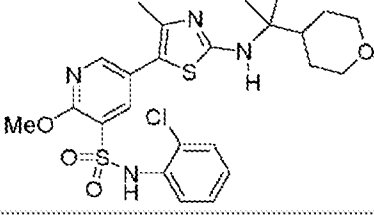
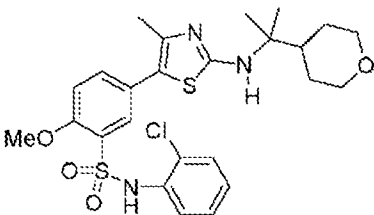
Tabla 2: Compuestos (de la invención)

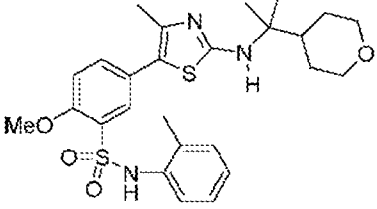
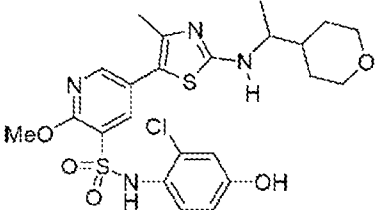
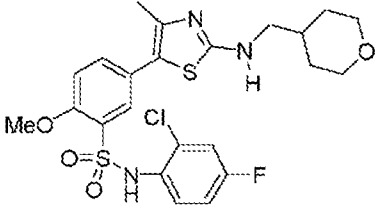
Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
S-315		S-316	
S-317		S-318	
S-319		S-320	
S-321		S-322	
S-323		S-324	

Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
S-325		S-326	
S-327		S-328	
S-329		S-330	
S-331		S-332	
S-333		S-334	

Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
S-335		S-336	
S-337		S-338	
S-339		S-340	
S-341		S-342	
S-343		S-344	
S-345		S-346	

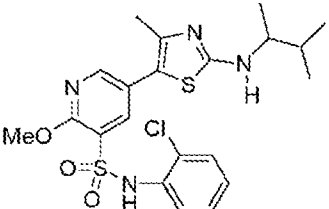
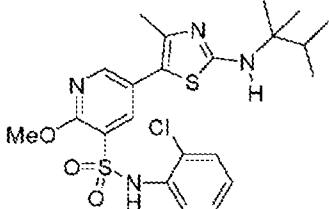
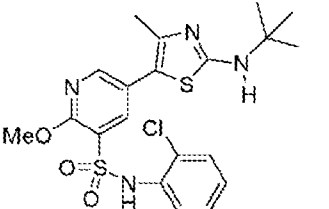
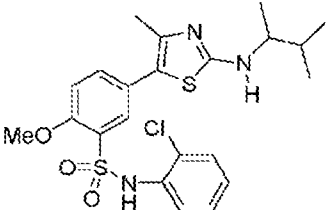
Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
S-347		S-348	
S-349		S-350	
S-351		S-352	
S-353		S-354	
S-355		S-356	

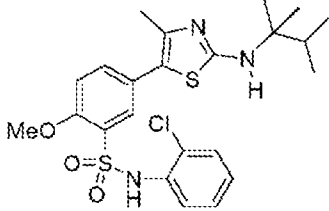
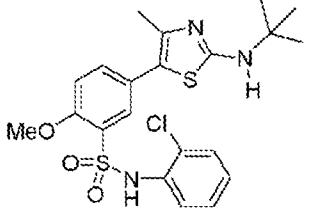
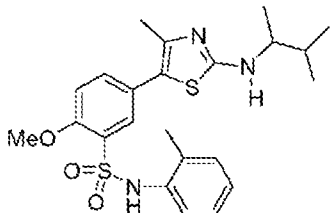
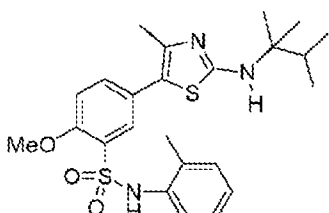
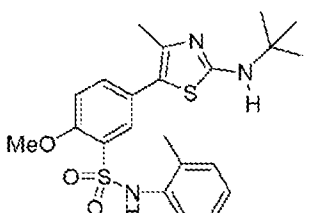
Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
S-357		S-358	
S-359		S-360	
S-361		S-362	
S-363			
S-367			

Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
S-371			
S-375		S-275	

También se describen los compuestos comparativos que se muestran a continuación en la Tabla 2a, que no forman parte de la invención reivindicada.

5 Tabla 2a: Compuestos comparativos

Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp.	Estructura
		S-364	
S-365		S-366	
		S-368	

Compuestos		Compuestos	
Comp. n.º	Estructura	Comp.	Estructura
S-369		S-370	
		S-372	
S-373		S-374	

En ciertos casos, el compuesto se describe mediante la estructura de uno de los compuestos de la Tabla 2. Se entiende que cualquiera de los compuestos mostrados en la Tabla 2 puede estar presente en forma de sal, tal como una sal de trifluoroacetato (por ejemplo, sal de CF_3COOH). En algunos casos, la forma de sal del compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

Los aspectos de la presente descripción incluyen compuestos inhibidores de PI-cinasa, sales de los mismos (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), y/o solvatos, hidratos de los mismos. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito aquí que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Se apreciará que la presente descripción pretende abarcar todas las permutaciones de sales, solvatos, hidratos y estereoisómeros.

En algunos casos, los compuestos en cuestión se proporcionan en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos que contienen una amina o un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno pueden ser de naturaleza básica, y en consecuencia pueden reaccionar con cualquier número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos comúnmente empleados para formar dichas sales incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, metanosulfónico, oxálico, parabromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por tanto, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, hipurato, gluconato, lactobionato, y sales similares. En ciertas realizaciones específicas, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fumárico y ácido maleico.

En algunos casos, los compuestos en cuestión, estereoisómeros o sales de los mismos se proporcionan en forma de un solvato (por ejemplo, un hidrato). El término "solvato", como se utiliza aquí, se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión se proporcionan mediante dosificación oral, y se absorben en el torrente sanguíneo. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral de los compuestos en cuestión es 30% o más. Se pueden realizar modificaciones a los compuestos en cuestión o sus formulaciones utilizando cualquier método conveniente para aumentar la absorción a través de la luz intestinal o su biodisponibilidad.

En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión son metabólicamente estables (por ejemplo, permanecen sustancialmente intactos in vivo durante la vida media del compuesto). En ciertas realizaciones, los compuestos tienen una vida media (por ejemplo, una vida media in vivo) de 5 minutos o más, tal como 10 minutos o más, 12 minutos o más, 15 minutos o más, 20 minutos o más, 30 minutos o más, 60 minutos o más, 2 horas o más, 6 horas o más, 12 horas o más, 24 horas o más, o incluso más.

INHIBICIÓN DE LA PI-CINASA

Como se resumió anteriormente, los aspectos de la invención incluyen compuestos inhibidores de PI4-cinasa, y métodos de inhibición que los utilizan. Los compuestos inhibidores de PI4-cinasa son compuestos que inhiben la actividad de una PI4-cinasa en una célula, al entrar en contacto con una célula o componentes de la misma. En algunos casos, los tipos de células en los que los compuestos de la invención exhiben actividad son aquellos que han sido infectados con un patógeno, como se describe aquí. Por inhibición de una PI-cinasa se entiende que la actividad de la enzima se reduce en un factor de 2 o más, tal como 3 o más, 5 o más, 10 o más, 100 o más, o 1000 o más, con respecto a su actividad normal (por ejemplo, con respecto a un control positivo).

En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión son inhibidores de una PI3-cinasa. En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión son inhibidores de una PI4-cinasa, tal como una PI4-III-cinasa (por ejemplo, PI4-III α o PI4-III β). En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión tienen un perfil de inhibición de PI-cinasas que refleja actividad contra dos o más PI-cinasas. En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión inhiben específicamente tanto una PI3-cinasa de tipo II, tal como la PI3-cinasa II β , como una PI4-cinasa de tipo III, tal como la PI4K-III α y/o la PI4K-III β . En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión inhiben específicamente una PI4-cinasa sin una inhibición no deseada de proteína cinasas. En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión inhiben específicamente una PI4-cinasa sin una inhibición no deseada de PI3-cinasa. En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión inhiben específicamente una PI4-cinasa y/o una subclase específica de PI3-cinasa sin inhibición no deseada de otras subclases de PI3-cinasas o proteína cinasas.

En algunas realizaciones, los compuestos de la descripción interfieren con la interacción de un dominio BAAPP con PIP2 en un patógeno (por ejemplo, VHC). Por ejemplo, los compuestos en cuestión pueden actuar disminuyendo los niveles de PIP2, ya sea directa o indirectamente, que se une específicamente al dominio BAAPP del patógeno. En general, los patógenos que incluyen un dominio BAAPP son susceptibles a la inhibición por los compuestos en cuestión.

En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión inhiben una PI4-cinasa, según lo determinado por un ensayo de inhibición, por ejemplo mediante un ensayo que determina el nivel de actividad de la enzima ya sea en un sistema libre de células o en una célula después del tratamiento con un compuesto en cuestión, con respecto a un control, midiendo el valor de IC₅₀ o EC₅₀, respectivamente. En ciertas realizaciones, los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ (o valor de EC₅₀) de 10 μ M o menos, tal como 3 μ M o menos, 1 μ M o menos, 500 nM o menos, 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 30 nM o menos, 10 nM o menos, 5 nM o menos, 3 nM o menos, 1 nM o menos, o incluso menor.

En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión inhiben una PI4-cinasa, según se determina mediante un ensayo de actividad de cinasa, por ejemplo mediante un ensayo que determina el nivel de incorporación de fosfato radiomarcado de [γ -³²P]-ATP en una molécula sustrato después del tratamiento con un compuesto en cuestión, con respecto a un control, midiendo la tasa de emisión de partículas beta utilizando un contador de centelleo o formación de fosfoimágenes. En ciertas realizaciones, los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ para PI4K-III β de menos de alrededor de 1 μ M, menos de alrededor de 0,2 μ M, menos de alrededor de 0,1 μ M, menos de alrededor de 10 nM, menos de alrededor de 1 nM, o incluso menos, tal como se describe en las Tablas 3-4. En ciertas realizaciones, los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ para PI4K-III α de menos de alrededor de 50 μ M, menos de alrededor de 10 μ M, menos de alrededor de 1 μ M, menos de alrededor de 0,1 μ M, menos de alrededor de 10 nM, menos de alrededor de 1 nM, o incluso menos, tal como se describe en las Tablas 3-4. En ciertas realizaciones adicionales, los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ para PI4K-III β de 50 μ M o menos, [etc., etc.], 10 nM o menos, 6 nM o menos, o incluso menos, tal como se describe en las Tablas 3-4. En ciertas realizaciones adicionales, los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ para el complejo PI3-cinasa p110 α -p85 de entre alrededor de 8 y alrededor de 10 nM, entre alrededor de 8 μ M y alrededor de 10 μ M, o incluso más. En ciertas realizaciones adicionales,

los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ para el complejo PI3-cinasa p110γ-p85 de alrededor de 2 a alrededor de 4 nM, de alrededor de 4 μM a 5 μM, o incluso más, tal como se describe aquí. En ciertas realizaciones adicionales, los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ para la PI3-cinasa beta de tipo II de menos de alrededor de 1 μM, menos de alrededor de 150 nM, menos de alrededor de 30 nM, o incluso menos, tal como se describe aquí. En ciertas realizaciones, los compuestos en cuestión tienen un valor de IC₅₀ para la PI3-cinasa alfa tipo II de menos de 10 μM. En ciertas realizaciones adicionales, más de uno de los criterios anteriores se satisface independientemente por un compuesto particular.

En algunas realizaciones, la potencia de los compuestos inhibidores de la PI4-cinasa se corresponde con la actividad antiinfecciosa (por ejemplo, antiviral). En algunos casos, las actividades enzimáticas y antiinfecciosas de los compuestos en cuestión divergen. En algunas realizaciones, la actividad antiinfecciosa de los compuestos en cuestión depende de una combinación de inhibición de PI4KIIIα y PI4KIIIβ, o una combinación de inhibición de PI4-cinasas de clase III y PI3-cinasas de clase II (especialmente PI3-cinasa beta de clase II). El compuesto en cuestión puede tener una mayor especificidad para una isoforma de estos miembros de la familia de PI-cinasa.

En ciertas realizaciones, los compuestos en cuestión no tienen un efecto significativo sobre la viabilidad de una célula de mamífero, según lo determinado por un ensayo de citotoxicidad celular, por ejemplo según lo determinado administrando un compuesto en cuestión a una célula HeLa y determinando la cantidad de células viables presentes. Los compuestos en cuestión pueden exhibir un % de viabilidad celular, en comparación con un control (por ejemplo, un control de DMSO), de 15% o más, tal como 20% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 60% o más, 70% o más, 80% o más, 90% o más, 100% o más, 120% o más, o incluso mayor. Los compuestos en cuestión pueden exhibir un valor de CC₅₀ de 1 nM o mayor, tal como 100 nM o mayor, 300 nM o mayor, 1 μM o mayor, 3 μM o mayor, 5 μM o mayor, 10 μM o mayor, 20 μM o mayor, 30 μM o mayor, 50 μM o mayor, o incluso mayor.

En ciertas realizaciones, los compuestos tienen un índice terapéutico (por ejemplo, la relación entre la citotoxicidad de un compuesto (por ejemplo, citotoxicidad celular, CC₅₀) y la bioactividad (por ejemplo, actividad antiviral, EC₅₀)) que es 20 o más, tal como 50 o más, 100 o más, 200 o más, 300 o más, 400 o más, 500 o más, o incluso más.

Como se resumió anteriormente, los aspectos de la descripción incluyen métodos para inhibir una PI-cinasa (por ejemplo, una PI3, una PI4-IIIα o una PI4-IIIβ cinasa). Un compuesto en cuestión (por ejemplo, como se describe aquí) puede inhibir al menos una actividad de la PI-cinasa en el intervalo de 10% a 100%, por ejemplo en 10% o más, 20% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 60% o más, 70% o más, 80% o más, o 90% o más. En ciertos ensayos, un compuesto en cuestión puede inhibir su diana con una IC₅₀ de 1×10^{-6} M o menos (por ejemplo, 1×10^{-6} M o menos, 1×10^{-7} M o menos, 1×10^{-8} M o menos, 1×10^{-9} M o menos, 1×10^{-10} M o menos, o 1×10^{-11} M o menos).

Los protocolos que se pueden emplear para determinar la actividad de la PI-cinasa son numerosos, e incluyen, pero no se limitan a, ensayos libres de células, por ejemplo ensayos de unión; ensayos que utilizan enzimas purificadas, ensayos celulares en los que se mide un fenotipo celular, por ejemplo ensayos de expresión génica; y ensayos *in vivo* que involucran a un animal particular (que, en ciertas realizaciones, puede ser un modelo animal para una afección relacionada con el patógeno diana).

En algunas realizaciones, el método en cuestión es un método *in vitro* que incluye poner en contacto una muestra con un compuesto en cuestión que inhibe específicamente una PI-cinasa diana. En ciertas realizaciones, se sospecha que la muestra contiene la PI-cinasa, y el método en cuestión comprende además evaluar si el compuesto inhibe la PI-cinasa. En ciertas realizaciones, la PI-cinasa es una PI4-cinasa o una PI-3-cinasa.

En ciertas realizaciones, el compuesto se modifica con un soporte o con grupos de afinidad que se unen a un soporte (por ejemplo, biotina), de modo que cualquier muestra que no se una al compuesto puede eliminarse (por ejemplo, mediante lavado). La PI-cinasa diana unida específicamente, si está presente, puede detectarse entonces utilizando cualquier medio conveniente, tal como utilizando la unión de una sonda específica de la diana marcada, o utilizando un reactivo que reacciona con proteínas fluorescentes.

En otra realización del método en cuestión, se sabe que la muestra contiene la PI-cinasa diana.

MÉTODOS

Contrariamente al paradigma clásico de la terapia antiinfecciosa, la presente descripción proporciona compuestos para uso en métodos para tratar la infección por patógenos al dirigirse contra una función y/o molécula del hospedante de la que depende el patógeno, disminuyendo así la capacidad del patógeno para evitar el agente terapéutico mediante mutación. Además, al utilizar dicha diana, los métodos de la descripción permiten terapias combinadas en las que se abordan múltiples dianas, aumentando así la capacidad de eliminar el agente infeccioso. Los métodos también proporcionan una amplia plataforma para terapias antiinfecciosas dirigidas contra una función del hospedante. Además, en los casos en los que el patógeno codifica su o sus propias PI-cinasas, la presente descripción proporciona compuestos para uso en métodos tratar la infección por patógenos al dirigirse contra la PI-cinasa del patógeno.

Los patógenos de interés incluyen aquellos descritos en Glenn et al., "PIP-2 Inhibition-Based Antiviral and Anti-Hyperlipidemic Therapies", documento WO2009/148541. Los patógenos de interés incluyen, pero no se limitan a, patógenos de las familias virales Picomaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Caliciviridae, Coronavirinae, Hepeviridae, Bunyaviridae, Poxviridae y Orthomyxoviridae. En algunas realizaciones, el patógeno se selecciona de hepacivirus (por ejemplo, VHC), norovirus, hepevirus (por ejemplo, VHE), betacoronavirus (por ejemplo, SARS o MERS), rinovirus (por ejemplo, B o C), P. falciparum, virus del Ébola, Francisella tularensis, hantavirus, virus de la vacuna, viruela, virus de la encefalitis japonesa, virus de la hepatitis A, y virus de la gripe, poliovirus, enterovirus (por ejemplo, A-D), EV71, EV68, rinovirus humano, poliovirus humano, hepatovirus (por ejemplo, VHA), virus del Nilo Occidental, y virus del dengue (por ejemplo, 1-4).

En algunas realizaciones, cuando el patógeno es el VHC, los compuestos útiles incluyen aquellos que tienen un alto efecto de primera pasada y la consiguiente baja biodisponibilidad sistémica, que están dirigidos al hígado, y que normalmente se descartan en el desarrollo temprano del fármaco. En otras realizaciones para el tratamiento del VHC, el compuesto o la formulación se modifican para dirigirse específicamente al hígado.

En algunos casos, el método es un método para inhibir una PI4-cinasa en una muestra.

Como tal, los aspectos del método incluyen poner en contacto una muestra con un compuesto en cuestión (por ejemplo, como se describió anteriormente) en condiciones mediante las cuales el compuesto inhibe la PI4-cinasa. Se puede emplear cualquier protocolo conveniente para poner en contacto el compuesto con la muestra. El protocolo particular que se emplea puede variar, por ejemplo, dependiendo de si la muestra es *in vitro* o *in vivo*. Para los protocolos *in vitro*, el contacto de la muestra con el compuesto puede lograrse utilizando cualquier protocolo conveniente. En algunos casos, la muestra incluye células que se mantienen en un medio de cultivo adecuado, y el complejo se introduce en el medio de cultivo. Para los protocolos *in vivo*, se puede emplear cualquier protocolo de administración conveniente. Dependiendo de la potencia del compuesto, las células de interés, la forma de administración, el número de células presentes, se pueden emplear diversos protocolos.

El término "muestra", como se utiliza aquí, se refiere a un material o mezcla de materiales, típicamente, aunque no necesariamente, en forma fluida, que contiene uno o más componentes de interés.

En algunas realizaciones, el método en cuestión es un método para tratar a un sujeto por una enfermedad infecciosa, utilizando los compuestos definidos aquí. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión (por ejemplo, como se describe aquí) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto en cuestión puede administrarse como parte de una composición farmacéutica (por ejemplo, como se describe aquí). En ciertos casos, el compuesto que se administra es un compuesto de una de las fórmulas (XLIVa)-(XLIVd), (XLVa)-(XLVd), (XLVIa)-(XLVIId) y (XLVIIa)-(XLVIIId). En ciertos casos del método, el compuesto que se administra se describe mediante uno de los compuestos de la Tabla 2.

En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" es una cantidad de un compuesto en cuestión que, cuando se administra a un individuo en una o más dosis, en monoterapia o en terapia combinada, es eficaz para reducir la carga viral en el individuo en al menos alrededor de un 20% (supresión del 20%), al menos alrededor de un 30% (supresión del 30%), al menos alrededor de un 40% (supresión del 40%), al menos alrededor de un 50% (supresión del 50%), al menos alrededor de un 60% (supresión del 60%), al menos alrededor de un 70% (supresión del 70%), al menos alrededor de un 80% (supresión del 80%) o al menos alrededor de un 90% (supresión del 90%), en comparación con la carga en el individuo en ausencia de tratamiento con el compuesto, o alternativamente, en comparación con la carga bacteriana en el individuo antes o después del tratamiento con el compuesto.

En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis a un individuo que tiene una infección viral, es eficaz para lograr una reducción de 1,5 log, 2 log, 2,5 log, 3 log, 3,5 log, 4 log, 4,5 log o 5 log del virus en el suero del individuo.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto es una cantidad que oscila de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 50 µg/ml (por ejemplo, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 40 µg/ml, de alrededor de 30 ng/ml a alrededor de 20 µg/ml, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 10 µg/ml, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 1 µg/ml, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 800 ng/ml, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 700 ng/ml, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 600 ng/ml, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 500 ng/ml, de alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 400 ng/ml, de alrededor de 60 ng/ml a alrededor de 400 ng/ml, de alrededor de 70 ng/ml a alrededor de 300 ng/ml, de alrededor de 60 ng/ml a alrededor de 100 ng/ml, de alrededor de 65 ng/ml a alrededor de 85 ng/ml, de alrededor de 70 ng/ml a alrededor de 90 ng/ml, de alrededor de 200 ng/ml a alrededor de 900 ng/ml, de alrededor de 200 ng/ml a alrededor de 800 ng/ml, de alrededor de 200 ng/ml a alrededor de 700 ng/ml, de alrededor de 200 ng/ml a alrededor de 600 ng/ml, de alrededor de 200 ng/ml a alrededor de 500 ng/ml, de alrededor de 200 ng/ml a alrededor de 400 ng/ml, o de alrededor de 200 ng/ml a alrededor de 300 ng/ml).

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto es una cantidad que oscila de alrededor de 10 pg a alrededor de 100 mg, por ejemplo de alrededor de 10 pg a alrededor de 50 pg, de alrededor de 50 pg a alrededor de 150 pg, de alrededor de 150 pg a alrededor de 250 pg, de alrededor de 250 pg a alrededor de 500 pg, de alrededor

de 500 pg a alrededor de 750 pg, de alrededor de 750 pg a alrededor de 1 ng, de alrededor de 1 ng a alrededor de 10 ng, de alrededor de 10 ng a alrededor de 50 ng, de alrededor de 50 ng a alrededor de 150 ng, de alrededor de 150 ng a alrededor de 250 ng, de alrededor de 250 ng a alrededor de 500 ng, de alrededor de 500 ng a alrededor de 750 ng, de alrededor de 750 ng a alrededor de 1 µg, de alrededor de 1 µg a alrededor de 10 µg, de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg, de alrededor de 50 µg a alrededor de 150 µg, de alrededor de 150 µg a alrededor de 250 µg, de alrededor de 250 µg a alrededor de 500 µg, de alrededor de 500 µg a alrededor de 750 µg, de alrededor de 750 µg a alrededor de 1 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg, o de alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg. La cantidad puede ser una cantidad de dosis única o puede ser una cantidad diaria total. La cantidad diaria total puede oscilar de 10 pg a 100 mg, o puede oscilar de 100 mg a alrededor de 500 mg, o puede oscilar de 500 mg a alrededor de 1000 mg.

En algunas realizaciones, se administra una dosis única de un compuesto. En otras realizaciones, se administran múltiples dosis. Cuando se administran dosis múltiples durante un período de tiempo, el compuesto se puede administrar dos veces al día (qid), diariamente (qd), cada dos días (qod), cada tres días, tres veces por semana (tiw), o dos veces por semana (biw) durante un período de tiempo. Por ejemplo, un compuesto se administra qid, qd, qod, tiw, o biw durante un período de un día a alrededor de 2 años o más. Por ejemplo, un compuesto se administra en cualquiera de las frecuencias mencionadas anteriormente durante una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, un año, o dos años, o más, dependiendo de diversos factores.

La administración de una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión a un individuo que lo necesita puede dar como resultado uno o más de: 1) una reducción en la carga viral; 2) una reducción en la carga viral en una muestra biológica diana; 3) una reducción en la propagación de un virus de una célula a otra célula en un individuo; 4) una reducción en la entrada viral en (por ejemplo, reducción de la internalización de un virus en) una célula; 5) una reducción en el tiempo hasta la seroconversión; 6) un aumento en la tasa de respuesta sostenida a la terapia; 7) una reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos; 8) acortamiento de la duración total del tratamiento cuando se combina con otros agentes antivirales; y 9) una mejora en un indicador de respuesta a la enfermedad (por ejemplo, una reducción en uno o más síntomas de una infección viral, tal como fiebre, etc.). Se pueden utilizar diversos métodos para determinar si un método de tratamiento es eficaz. Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica obtenida de un individuo que se ha tratado con un método en cuestión.

En algunas realizaciones del uso de los compuestos en métodos de tratamiento, la afección de enfermedad infecciosa resulta de una infección con un virus de ARN de cadena positiva, un virus de ARN de cadena negativa, o un virus de ADN. En algunas realizaciones, la afección de enfermedad infecciosa resulta de la infección con un patógeno seleccionado del grupo de familias virales que consiste en Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Caliciviridae, Coronavirinae, Hepeviridae, Bunyaviridae, Poxviridae, y Orthomyxoviridae. En algunas realizaciones, la afección de enfermedad infecciosa resulta de una infección con un patógeno seleccionado del filo Apicomplexa o del orden Kinetoplastida. En algunas realizaciones, la afección de enfermedad infecciosa resulta de una infección con una bacteria. En algunas realizaciones, la afección de enfermedad infecciosa resulta de una infección con un patógeno seleccionado de VHC, rinovirus (por ejemplo, A, B o C, así como no clasificados), P. falciparum, virus del Ébola, Francisella tularensis, hantavirus, virus del SARS, virus del MERS, virus de la vacuna, viruela, virus de la encefalitis japonesa, virus de la hepatitis A, y virus de la gripe, norovirus, poliovirus, enterovirus (por ejemplo, A-D), HEV, EV71, EV68, virus del Nilo Occidental, y virus del dengue (por ejemplo, 1-4). En algunas realizaciones, el patógeno es el VHC. En algunas realizaciones, el patógeno es rinovirus o P. falciparum. En algunas realizaciones, el patógeno es el virus de la hepatitis A. En ciertas realizaciones del método de tratamiento, el patógeno es un virus seleccionado de EV71, EV68, rinovirus humanos, VHA, VHC, norovirus y virus del Ébola. En algunas realizaciones, el patógeno es el virus de la hepatitis A. En ciertos casos, el virus es EV71 o EV68. En ciertos casos, el virus es un rinovirus humano. En ciertos casos, el virus es VHA. En ciertos casos, el virus es un norovirus. En ciertos casos, el virus es el virus del Ébola. Cualquiera de los compuestos descritos aquí puede utilizarse en los métodos de tratamiento en cuestión. En ciertos casos, el compuesto es de una de las fórmulas I-XXIX. En ciertos casos, el compuesto es uno de los compuestos de la Tabla 2. En algunos casos, el compuesto que se utiliza en los métodos en cuestión tiene una actividad de amplio espectro contra varios de los patógenos (por ejemplo, virus) descritos aquí. En ciertos casos, el compuesto tiene actividad antiviral contra virus particulares, incluido uno o más de los virus descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, el patógeno se caracteriza por tener un dominio BAAPP que interactúa con PIP-2, o una proteína que se une a PI(4,5)P₂ o PI(4)P. En algunas realizaciones, el patógeno se caracteriza por tener proteína que interactúa con una o más PI-4 cinasas o PI fosfatasa. En algunas realizaciones, el dominio BAAPP deriva de la proteína NS5A o NS4B. En algunas realizaciones, la afección de enfermedad infecciosa es causada por la infección de un patógeno susceptible a la inhibición de la PI4-cinasa. En algunas realizaciones, el compuesto inhibe específicamente la PI4-cinasa. En algunas realizaciones, el compuesto tiene actividad de amplio espectro contra dos o más patógenos. En algunas realizaciones, el compuesto modula la actividad de PIP-2. En algunas realizaciones, el compuesto interfiere con la interacción de un dominio BAAPP y PIP-2 del patógeno. En algunas realizaciones, el compuesto bloquea la replicación de patógenos.

En algunas realizaciones, los compuestos se utilizan en un método para tratar a un sujeto por un nivel elevado de colesterol VLDL o LDL. En algunas realizaciones, el método en cuestión incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de 2-aminofeniltiazol (por ejemplo, como se describió anteriormente), solo o en combinación

con otros fármacos que se sabe que afectan los niveles de LDL o VLDL (por ejemplo, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, tales como lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes tales como lomitapida; inhibidores de la absorción intestinal de colesterol tales como ezetimiba; activadores del receptor de tipo alfa activado por el proliferador de peroxisomas tal como fenofibrato).

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede necesitar tratamiento para una infección viral, o puede estar en riesgo de contraer una infección viral. En algunos casos, los métodos en cuestión incluyen el diagnóstico de una infección viral, que incluye cualquiera de los virus descritos aquí. En algunas realizaciones, el compuesto se administra como una preparación farmacéutica.

En algunas realizaciones, los compuestos se utilizan en un método para inhibir la infección viral, incluyendo el método poner en contacto las células infectadas por el virus con una dosis eficaz de un compuesto de 2-aminofeniltiazol (por ejemplo, como se describió anteriormente) para inhibir la replicación viral. En algunas realizaciones, el método incluye además poner en contacto las células con un segundo agente antiviral.

En algunas realizaciones, el compuesto está formulado para dirigirse al hígado.

UTILIDAD

Los compuestos y métodos de la invención, por ejemplo como se describe aquí, encuentran uso en una variedad de aplicaciones. Las aplicaciones de interés incluyen, pero no se limitan a: aplicaciones de investigación y aplicaciones terapéuticas. Los métodos de la invención encuentran uso en una variedad de aplicaciones diferentes, incluyendo cualquier aplicaciones conveniente en la que se desee la inhibición de una PI4-cinasa en una muestra.

Los compuestos y métodos en cuestión encuentran uso en una variedad de aplicaciones de investigación. Los compuestos en cuestión pueden utilizarse en la optimización de la biodisponibilidad y la estabilidad metabólica de los compuestos.

Los compuestos en cuestión encuentran uso en una variedad de aplicaciones terapéuticas. Las aplicaciones terapéuticas de interés incluyen aquellas aplicaciones en las que la infección por patógenos es la causa o un factor agravante de la progresión de la enfermedad. Como tal, los compuestos en cuestión encuentran uso en el tratamiento de una variedad de afecciones diferentes en las que se desea la inhibición y/o el tratamiento de la infección viral en el hospedante. Por ejemplo, los compuestos en cuestión pueden encontrar utilidad en el tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por un patógeno (por ejemplo, como se describe aquí), tal como el VHC.

En algunas realizaciones, el compuesto en cuestión encuentra uso en aplicaciones terapéuticas en las que está implicada una infección por enterovirus. Los enterovirus (EV) se encuentran entre los agentes infecciosos más frecuentes en seres humanos en todo el mundo, y representan la principal causa de infecciones del aparato respiratorio superior. La infección por EV con exacerbaciones pulmonares está implicada en pacientes con fibrosis quística (FQ). En ciertos casos, los compuestos en cuestión (por ejemplo, como se describe aquí) encuentran uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis quística (FQ), por ejemplo para reducir un síntoma o afección asociada con la infección por EV. En ciertos casos, los compuestos en cuestión se pueden utilizar para dirigirse contra el defecto de plegamiento del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) F508del.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos analizados aquí se pueden formular utilizando cualesquiera excipientes, reactivos y métodos convenientes. Las composiciones se proporcionan en formulación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En la técnica se conoce una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables, y no es necesario analizarlos en detalle aquí. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una variedad de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20ª edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ª ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, están fácilmente disponibles para el público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de ajuste y amortiguamiento del pH, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y similares, están fácilmente disponibles para el público.

En algunas realizaciones, el compuesto en cuestión se formula en un amortiguador acuoso. Los amortiguadores acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores de acetato, succinato, citrato y fosfato, con concentraciones de 5 mM a 100 mM. En algunas realizaciones, el amortiguador acuoso incluye reactivos que proporcionan una disolución isotónica. Dichos reactivos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, y azúcares, por ejemplo manitol, dextrosa, sacarosa, y similares. En algunas realizaciones, el amortiguador acuoso incluye además

un tensioactivo no iónico tal como polisorbato 20 u 80. Opcionalmente, las formulaciones pueden incluir además un conservante. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, y similares. En muchos casos, la formulación se almacena a alrededor de 4 °C. Las formulaciones también pueden liofilizarse, en cuyo caso generalmente incluyen crioprotectores tales como sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, manitol, y similares. Las formulaciones liofilizadas se pueden almacenar durante períodos de tiempo prolongados, incluso a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el compuesto en cuestión está formulado para una liberación sostenida.

En algunas realizaciones, el compuesto en cuestión y un agente antiviral, por ejemplo interferón, ribavirina, enfuvirtida; RFI-641 (ácido 4,4'-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoylmetil-sulfamoyl)-fenilamino]-(1,3,5) triazin-2-ilamino}-bifenil-2,2"-disulfónico); BMS-433771 (2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona, 1-ciclopropil-1,3-dihidro-3-((1-(3-hidroxiopropil)-1H-bencimidazol-2-il)metil)); arildona; Pleconaril (3-(3,5-dimetil-4-(3-(3-metil-5-isoxazolil)propoxi)fenil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol); Amantadina (hidrocloruro de triciclo[3.3.1.1.3,7]decano-1-amina); Rimantadina (hidrocloruro de alfa-metiltriciclo[3.3.1.1.3,7]decano-1-metanamina); Aciclovir (acicloguanosina); Valaciclovir; Penciclovir (9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)guanina); Famciclovir (éster diacetílico de 9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)-6-desoxiguanina); Ganciclovir (9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)guanina); Ara-A (arabinósido de adenosina); Zidovudina (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina); Cidofovir (1-[(S)-3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]citosina dihidrato); Didesoxiinosina (2',3'-didesoxiinosina); Zalcitabina (2',3'-didesoxicitidina); Estavudina (2',3'-didehidro-2',3'-didesoxitimidina); Lamivudina ((-)-β-L-3'-tia-2',3'-didesoxicitidina); Abacavir succinato de (1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol); Emtricitabina ((-)-β-L-3'-tia-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina); Tenofovir disoproxil (sal de fumarato de éster bis(isopropoxycarboniloximetílico) de (R)-9-(2-fosfonilmetoxipropil)adenina); Bromovinil desoxiuridina (Brivudin); Yodo-desoxiuridina (Idoxuridina); Trifluorotimidina (Trifluridina); Nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-f][1,4]diazepin-6-ona); Delavirdina (1-(5-metanosulfonamido-1H-indol-2-il-carbonil)-4-[3-(1-metiletil-amino)piridinil] piperazina monometano sulfonada); Efavirenz ((-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona); Foscarnet (fosfonoformiato trisódico); Ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida); Raltegravir (sal monopotásica de N-[(4-fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidincarboxamida); Neplanocina A; Fomivirsen; Saquinavir (SQ); Ritonavir (éster 5-tiazolilmetílico del ácido [5S-(5R,8R,10R,11R)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico); Indinavir ((1S,2R,5(S)-2,3,5-tridesoxi-N-(2,3-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-5-[2-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-4-piridinilmetil]-1-piperazinil)-2-(fenilmetil-eritro)pentonamida); Amprenavir; Nelfinavir; Lopinavir; Atazanavir; Bevirimat; Indinavir; Relenza; Zanamivir; Oseltamivir; Tarvacin; etc., se administran a individuos en una formulación (por ejemplo, en la misma formulación o en formulaciones separadas) con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, o consiste esencialmente en, un compuesto de la presente invención, o una sal, isómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende además uno o más agentes antivirales adicionales de interés. Se puede utilizar cualquier agente antiviral conveniente en los métodos en cuestión junto con los compuestos en cuestión. En algunos casos, el agente adicional es un agente terapéutico anti-VHC seleccionado de: un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B del VHC, una tiazolida, una tiazolida de liberación sostenida, un análogo de nucleósido, un interferón alfa o lambda, un interferón pegilado, ribavirina, levovirina, viramidina, un agonista de TLR7, un agonista de TLR9, un inhibidor de ciclofilina, un inhibidor de alfa-glucosidasa, un inhibidor de NS5A, un inhibidor de helicasa NS3, clemizol o análogo de clemizol (tales como los análogos de bencimidazol e indazol descritos en las solicitudes de patente de EE. UU. 12/383.071 y 12/383.030), u otro inhibidor de NS4B, incluyendo un inhibidor de hélice anfipática de NS4B. El compuesto en cuestión y el segundo agente antiviral, así como agentes terapéuticos adicionales como se describe aquí para terapias combinadas, se pueden administrar por vía oral, subcutánea, intramuscular, intranasal, parenteral, u otra vía. El compuesto en cuestión y el segundo agente antiviral pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo, oral, rectal, nasal, tópico (incluyendo transdérmico, aerosol, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso e intradérmico), intravesical, o inyección en un órgano afectado. En ciertos casos, los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía intranasal.

En algunas realizaciones, el compuesto en cuestión y un agente antipalúdico, por ejemplo cloroquina, primaquina, mefloquina, doxiciclina, atovaquona-proguanil, quinina, quinidina, artesunato, artemeter, lumefantrina, etc., se administran a individuos en una formulación (por ejemplo, en la misma formulación o en formulaciones separadas) con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto en cuestión y el segundo agente antipalúdico, así como agentes terapéuticos adicionales como se describe aquí para terapias combinadas, se pueden administrar por vía oral, subcutánea, intramuscular, parenteral, u otra vía. El compuesto en cuestión y el segundo agente antipalúdico pueden administrarse por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo, oral, rectal, nasal, tópico (incluyendo transdérmico, aerosol, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso e intradérmico), intravesical, o inyección en un órgano afectado.

Los compuestos en cuestión pueden administrarse en una forma de dosificación unitaria, y pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica. Dichos métodos incluyen la combinación del compuesto en

cuestión con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable que constituye uno o más ingredientes accesorios. Un vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona en función de la vía de administración escogida y la práctica farmacéutica estándar. Cada vehículo debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el sujeto. Este vehículo puede ser sólido o líquido, y el tipo generalmente se escoge en función del tipo de administración que se utilice.

Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina, agar y polvos a granel. Los ejemplos de vehículos líquidos adecuados incluyen agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluidos ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones, y disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichos vehículos líquidos pueden contener, por ejemplo, disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes, y agentes de fusión. Los vehículos preferidos son los aceites comestibles, por ejemplo aceites de maíz o de canola. Los polietilenglicoles, por ejemplo el PEG, también son buenos vehículos.

Se puede utilizar cualquier dispositivo o sistema de administración de fármacos que proporcione el régimen de dosificación de la presente descripción. Los expertos en la técnica conocen una amplia variedad de dispositivos y sistemas de administración.

Aunque esto puede no ser necesario, los compuestos y agentes descritos aquí pueden dirigirse opcionalmente al hígado, utilizando cualquier medio de direccionamiento conocido. Los compuestos de la descripción se pueden formular con una amplia variedad de compuestos que se ha demostrado que dirigen compuestos a los hepatocitos. Dichos compuestos dirigidos al hígado incluyen, pero no se limitan a, asialoglicopéptidos; poliaminoácidos básicos conjugados con restos de galactosa o lactosa; albúmina galactosilada; conjugados de asialoglicoproteína-poli-L-lisina; albúmina lactosaminada; conjugados de albúmina lactosilada-poli-L-lisina; poli-L-lisina galactosilada; conjugados de galactosa-PEG-poli-L-lisina; conjugados de lactosa-PEG-poli-L-lisina; asialofetúina; y albúmina lactosilada.

Las expresiones "dirigido al hígado" y "dirigido a hepatocitos" se refieren al direccionamiento de un compuesto hacia un hepatocito, particularmente un hepatocito infectado por virus, de modo que al menos alrededor del 25%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 35%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 45%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 55%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 65%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 75%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 85%, o al menos alrededor del 90%, o más, del compuesto administrado al sujeto ingresa al hígado a través del portal hepático y se asocia con (por ejemplo, es absorbido por) un hepatocito.

La infección por VHC está asociada con fibrosis hepática, y en ciertas realizaciones los inhibidores pueden ser útiles para tratar la fibrosis hepática (en particular para prevenir, ralentizar la progresión, etc.). Los métodos implican administrar un compuesto de la descripción como se describe anteriormente, en una cantidad eficaz para reducir la carga viral, tratando así la fibrosis hepática en el sujeto. El tratamiento de la fibrosis hepática incluye reducir el riesgo de que se produzca; reducir un síntoma asociado con la fibrosis hepática; y aumentar la función hepática.

La eficacia del tratamiento con un compuesto como se describe aquí para reducir la fibrosis hepática se determina mediante cualquiera de varias técnicas bien establecidas para medir la fibrosis hepática y la función hepática. El beneficio de la terapia antifibrótica se puede medir y evaluar utilizando el sistema de puntuación Child-Pugh, que comprende un sistema de puntos de múltiples componentes basado en anomalías en el nivel de bilirrubina sérica, el nivel de seroalbúmina, el tiempo de protrombina, la presencia y gravedad de ascitis, y la presencia y gravedad de encefalopatía. En función de la presencia y la gravedad de la anomalía de estos parámetros, los pacientes pueden clasificarse en una de tres categorías de gravedad creciente de la enfermedad clínica: A, B o C.

El tratamiento de la fibrosis hepática (por ejemplo, la reducción de la fibrosis hepática) también puede determinarse analizando una muestra de biopsia de hígado. Un análisis de una biopsia de hígado comprende evaluaciones de dos componentes principales: la necroinflamación evaluada por "grado" como una medida de la gravedad y la actividad de la enfermedad en curso, y las lesiones de fibrosis y remodelación parenquimatosa o vascular evaluadas por "estadio" como reflejo de la progresión de la enfermedad a largo plazo. Véase, por ejemplo, Brunt (2000) *Hepatology* 31:241-246; y METAVIR (1994) *Hepatology* 20:15-20. En función del análisis de la biopsia de hígado, se asigna una puntuación. Existen varios sistemas de puntuación estandarizados que proporcionan una evaluación cuantitativa del grado y gravedad de la fibrosis. Estos incluyen los sistemas de puntuación METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, e Ishak.

El sistema de puntuación METAVIR se basa en un análisis de diversas características de una biopsia hepática, incluida la fibrosis (fibrosis portal, fibrosis centrolobulillar, y cirrosis); necrosis (necrosis fragmentada y lobulillar, retracción acidófila, y degeneración balonizante); inflamación (inflamación del tracto portal, agregados linfoides portales, y distribución de la inflamación portal); cambios en el conducto biliar; y el índice de Knodell (puntuaciones de necrosis periportal, necrosis lobulillar, inflamación portal, fibrosis, y actividad general de la enfermedad). Las definiciones de cada etapa del sistema METAVIR son las siguientes: puntuación: 0, sin fibrosis; puntuación: 1, agrandamiento estrellado del tracto portal pero sin formación de tabiques; puntuación: 2, agrandamiento del tracto portal con formación poco frecuente de tabiques; puntuación: 3, numerosos tabiques sin cirrosis; y puntuación: 4, cirrosis.

El sistema de puntuación de Knodell, también llamado Índice de actividad de la hepatitis, clasifica las muestras según puntuaciones en cuatro categorías de características histológicas: I. Necrosis periportal y/o en puente; II. Degeneración intralobulillar y necrosis focal; III. Inflamación portal; y IV. Fibrosis. En el sistema de estadificación de Knodell, las puntuaciones son las siguientes: puntuación: 0, sin fibrosis; puntuación: 1, fibrosis leve (expansión portal fibrosa); puntuación: 2, fibrosis moderada; puntuación: 3, fibrosis grave (fibrosis en puente); y puntuación: 4, cirrosis. Cuanto mayor sea la puntuación, más grave será el daño al tejido hepático. Knodell (1981) Hepatol. 1:431.

En el sistema de puntuación de Scheuer, las puntuaciones son las siguientes: puntuación: 0, sin fibrosis; puntuación: 1, tractos portales fibróticos agrandados; puntuación: 2, tabiques periportales o portales-portales, pero arquitectura intacta; puntuación: 3, fibrosis con distorsión arquitectural, pero sin cirrosis evidente; puntuación: 4, cirrosis probable o definitiva. Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372.

El sistema de puntuación de Ishak se describe en Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699. Estadio 0, Sin fibrosis; Estadio 1, Expansión fibrosa de algunas áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 2, Expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 3, Expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales con ocasionales puentes portal a portal (P-P); Estadio 4, Expansión fibrosa de áreas portales con puentes marcados (P-P) así como portal-central (P-C); Estadio 5, Puentes marcados (P-P y/o P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); Estadio 6, Cirrosis, probable o definitiva.

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la descripción es una cantidad de compuesto que produce un cambio de una unidad o más en el estadio de fibrosis basándose en medidas de la función hepática previas y posteriores a la terapia (por ejemplo, según lo determinado por biopsias). En realizaciones particulares, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en cuestión reduce la fibrosis hepática en al menos una unidad en el sistema de puntuación de Child-Pugh, METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, o Ishak.

También se pueden utilizar índices secundarios o indirectos de la función hepática para evaluar la eficacia del tratamiento. La evaluación morfológica computarizada semiautomatizada del grado cuantitativo de fibrosis hepática basada en la tinción específica de colágeno y/o marcadores séricos de fibrosis hepática también se puede medir como una indicación de la eficacia de un método de tratamiento en cuestión. Los índices secundarios de la función hepática incluyen, pero no se limitan a, los niveles de transaminasas séricas, el tiempo de protrombina, la bilirrubina, el recuento de plaquetas, la presión portal, el nivel de albúmina, y la evaluación de la puntuación de Child-Pugh. Una cantidad eficaz del compuesto en cuestión es una cantidad que es eficaz para aumentar un índice de función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, o al menos alrededor de 80%, o más, en comparación con el índice de función hepática en un individuo no tratado, o con un individuo tratado con placebo. Los expertos en la técnica pueden medir fácilmente dichos índices de función hepática, utilizando métodos de ensayo estándar, muchos de los cuales están disponibles comercialmente y se utilizan rutinariamente en entornos clínicos.

Los marcadores séricos de fibrosis hepática también pueden medirse como una indicación de la eficacia de un método de tratamiento en cuestión. Los marcadores séricos de fibrosis hepática incluyen, pero no se limitan a, hialuronato, péptido procolágeno III N-terminal, dominio 7S del colágeno tipo IV, péptido procolágeno I C-terminal, y laminina. Otros marcadores bioquímicos de fibrosis hepática incluyen α -2-macroglobulina, haptoglobina, gammaglobulina, apolipoproteína A, y gamma glutamil transpeptidasa.

En algunos casos, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en cuestión es una cantidad que es eficaz para reducir un nivel sérico de un marcador de fibrosis hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, o al menos alrededor de 80%, o más, en comparación con el nivel del marcador en un individuo no tratado, o con un individuo tratado con placebo. Los expertos en la técnica pueden medir fácilmente dichos marcadores séricos de fibrosis hepática, utilizando métodos de ensayo estándar, muchos de los cuales están disponibles comercialmente y se utilizan rutinariamente en entornos clínicos. Los métodos para medir marcadores séricos incluyen métodos basados en la inmunidad, por ejemplo ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos, y similares, que utilizan anticuerpos específicos para un marcador sérico determinado.

También se pueden utilizar pruebas cualitativas o cuantitativas de la reserva hepática funcional para evaluar la eficacia del tratamiento con un agente. Estos incluyen: el aclaramiento de verde de indocianina (ICG), la capacidad de eliminación de galactosa (GEC), la prueba del aliento de aminopirina (ABT), el aclaramiento de antipirina, el aclaramiento de monoetilglicinaxilidida (MEG-X), y el aclaramiento de cafeína.

Como se utiliza aquí, una "complicación asociada con cirrosis del hígado" se refiere a un trastorno que es una secuela de una enfermedad hepática descompensada, es decir, o que ocurre posteriormente y como resultado del desarrollo

de fibrosis hepática, e incluye, pero no se limita a, desarrollo de ascitis, sangrado por varices, hipertensión portal, ictericia, insuficiencia hepática progresiva, encefalopatía, carcinoma hepatocelular, insuficiencia hepática que requiere trasplante de hígado, y mortalidad relacionada con el hígado.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto en este contexto puede considerarse como una cantidad que es eficaz para reducir la incidencia (por ejemplo, la probabilidad de que un individuo desarrolle) un trastorno asociado con cirrosis del hígado en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, o al menos alrededor de 80%, o más, en comparación con un individuo no tratado, o con un individuo tratado con placebo.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente si el tratamiento con el compuesto en cuestión es eficaz para reducir la incidencia de un trastorno asociado con cirrosis del hígado.

La reducción de la carga viral del VHC, así como la reducción de la fibrosis hepática, pueden estar asociadas con un aumento de la función hepática. De este modo, la descripción proporciona métodos para aumentar la función hepática, que generalmente implican la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la descripción. Las funciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, la síntesis de proteínas tales como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutaminyltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica hepática, que incluye, pero no se limita a, el metabolismo de hidratos de carbono, el metabolismo de aminoácidos y amoníaco, el metabolismo hormonal, y el metabolismo de lípidos; desintoxicación de fármacos exógenos; una función hemodinámica, que incluye la hemodinámica esplácnica y portal; y similares.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente si la función hepática está aumentada mediante pruebas de función hepática bien establecidas. De esta forma, la síntesis de marcadores de la función hepática, tales como albúmina, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina, y similares, se puede evaluar midiendo el nivel de estos marcadores en el suero, utilizando ensayos inmunológicos y enzimáticos estándar. La circulación esplácnica y la hemodinámica portal se pueden medir mediante la presión de cuña portal y/o la resistencia utilizando métodos estándar. Las funciones metabólicas se pueden medir midiendo el nivel de amoníaco en el suero.

Se puede determinar si las proteínas séricas normalmente segregadas por el hígado están dentro del intervalo normal midiendo los niveles de dichas proteínas, utilizando ensayos inmunológicos y enzimáticos estándar. Los expertos en la técnica conocen los intervalos normales para dichas proteínas séricas. Los siguientes son ejemplos no limitativos. El intervalo normal de alanina transaminasa es de alrededor de 7 a alrededor de 56 unidades por litro de suero. El intervalo normal de aspartato transaminasa es de alrededor de 5 a alrededor de 40 unidades por litro de suero. La bilirrubina se mide mediante ensayos estándar. Los niveles normales de bilirrubina suelen ser menores que alrededor de 1,2 mg/dl. Los niveles de seroalbúmina se miden mediante ensayos estándar. Los niveles normales de seroalbúmina están en el intervalo de alrededor de 35 a alrededor de 55 g/l. La prolongación del tiempo de protrombina se mide mediante ensayos estándar. El tiempo de protrombina normal es menor que alrededor de 4 segundos más largo que el de control.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto en este contexto es aquella que es eficaz para aumentar la función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o más. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad eficaz para reducir un nivel elevado de un marcador sérico de la función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o más, o para reducir el nivel del marcador sérico de la función hepática dentro de un intervalo normal. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es también una cantidad eficaz para aumentar un nivel reducido de un marcador sérico de la función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o más, o para aumentar el nivel del marcador sérico de la función hepática dentro de un intervalo normal.

La infección por VHC está asociada con cáncer de hígado, y en ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona composiciones y métodos para reducir el riesgo de que un individuo desarrolle cáncer de hígado. Los métodos implican administrar el compuesto en cuestión, como se describe anteriormente, en los que se reduce la carga viral en el individuo, y en los que se reduce el riesgo de que el individuo desarrolle cáncer de hígado. Una cantidad eficaz de un compuesto es aquella que reduce el riesgo de cáncer de hígado en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, o más. Se puede determinar si se

reduce el riesgo de cáncer de hígado, por ejemplo en grupos de estudio, en los que los individuos tratados según los métodos en cuestión tienen una incidencia reducida de cáncer de hígado.

Sujetos susceptibles de tratamiento usando los compuestos de la descripción

Los individuos a los que se les ha diagnosticado clínicamente una infección con un patógeno de interés son aptos para el tratamiento con los métodos de la presente descripción. En realizaciones particulares de interés, los individuos de interés para el tratamiento según la descripción tienen un título de patógeno detectable que indica una replicación activa, por ejemplo un título de VHC de al menos alrededor de 10^4 , al menos alrededor de 10^5 , al menos alrededor de 5×10^5 , o al menos alrededor de 10^6 , o más de 2 millones de copias del genoma del VHC por mililitro de suero. Se pueden utilizar métodos similares para determinar si los sujetos infectados con otro patógeno son aptos para el tratamiento utilizando los métodos en cuestión.

La eficacia del tratamiento antiinfeccioso puede determinarse utilizando cualquier método conveniente. Por ejemplo, se puede determinar si un método en cuestión es eficaz para tratar una infección viral midiendo la carga viral o midiendo un parámetro asociado con la infección.

La carga viral se puede medir midiendo el título o nivel de virus en suero. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR) y una prueba de ADN ramificado (bDNA). Muchos de estos ensayos están disponibles comercialmente, incluyendo una PCR de transcripción inversa cuantitativa (RT-PCR) (Amplicor HCV Monitor™, Roche Molecular Systems, Nueva Jersey); y un ensayo de amplificación de señal de ADN (ácido desoxirribonucleico) ramificado (Quantiplex™ HCV RNA Assay (bDNA), Chiron Corp., Emeryville, California). Véase, por ejemplo, Gretch et al. (1995) Ann. Intern. Med. 123:321-329.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a los expertos en la técnica una descripción y descripción completa de cómo realizar y utilizar realizaciones de la presente descripción, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni pretenden representar que los experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio ponderal, la temperatura está en grados centígrados, y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a sus realizaciones específicas, los expertos en la técnica deben entender que se pueden realizar diversos cambios y se pueden sustituir equivalentes sin apartarse de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de materia, procedimiento, etapa o etapas del procedimiento, al objetivo de la presente descripción. Todas estas modificaciones están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

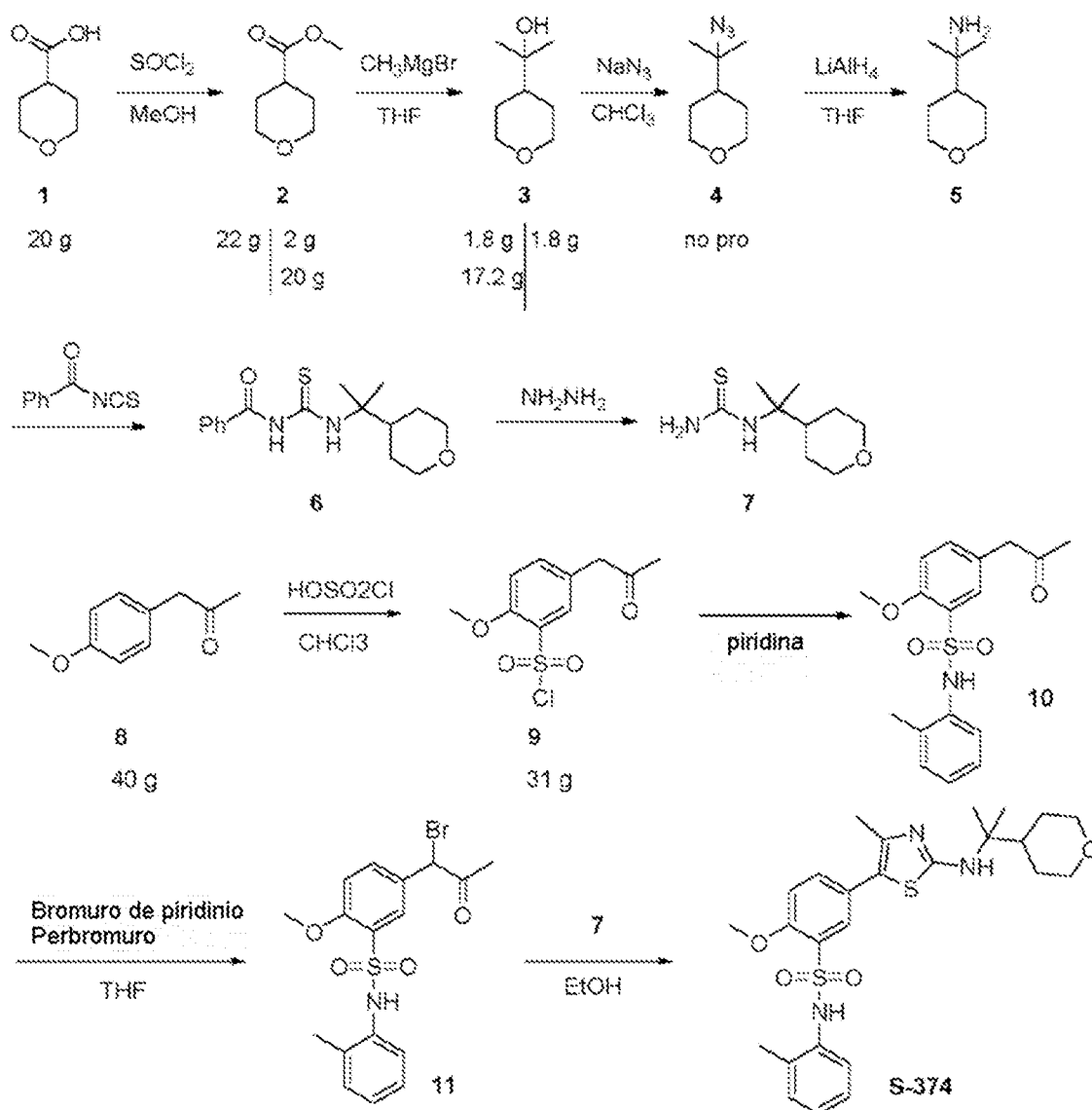
Ejemplo 1: Síntesis y ensayos

En los ensayos descritos aquí, el complejo p110 α -p85 y p110 γ se adquirió de Millipore. Los ensayos se realizaron con α -fosfatidilinositol (Avanti) como se describe en Knight et al. Nat Protoc. 2007;2 (10):2459-66. Las series de inhibidores se prepararon al 10 % de DMSO como lotes 5x para el ensayo. Los ensayos de HsVps34 se realizaron como se describe en Knight et al., excepto que la composición final del amortiguador de ensayo utilizado se cambió a HEPES 20 mM 7,5, NaCl 100 mM, MgCl 3 mM, PI 1 mg/ml, y se utilizó hvps34 44 nM en el ensayo. Para los inhibidores con una IC50 aparente menor o igual a 22 nM, los valores se volvieron a analizar utilizando hvps34 4,4 nM con MnCh 3 mM. Las células COS-7 se cultivaron en placas de 10 cm, y se transfectaron a 70% de confluencia con 10 μ g de ADN plasmídico (PI4KIII β bovina marcada con HA, PI4KIII α humana marcada con HA) utilizando Lipofectamina 2000 y 5 ml de Opti-MEM siguiendo las instrucciones del fabricante. Después de 5 horas, el medio de transfección se reemplazó por 10 ml de DMEM completo. 36 horas después de la transfección, las células se lavaron una vez con 5 ml de PBS (pH 7,4), y se lisaron en 1 ml de amortiguador de lisis (1) en hielo. Los lisados se recogieron por raspado y, después de 15 min, se centrifugaron a 13.000 rpm durante 10 min. A los lisados se añadieron 200 μ l de perlas de flujo rápido de proteína G Sepharose 4 que se prelavaron con PBS y amortiguador de lisis y 2 μ g de anticuerpo anti-HA. Los tubos se incubaron entonces durante la noche a 4 grados C en un rotador de tubos. Las perlas de Sefarosa en el lisado se lavaron dos veces con NaCl 150 mM en amortiguador RIPA, dos veces con amortiguador RIPA, y una vez con amortiguador de cinasa (Tris/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl2 20 mM, EGTA 1 mM, PtdIns 1 mM, Triton X-100 al 0,4%, BSA 0,5 mg/ml), y finalmente las perlas se resuspendieron en 200 μ l de amortiguador de cinasa. Las reacciones de cinasa se realizaron en una mezcla de 45 μ l de amortiguador de PI (PI 1 mM en amortiguador de cinasa), 10 μ l de perlas inmunoprecipitadas, 2 μ l de inhibidores (disueltos y diluidos en DMSO) o DMSO, y 5 μ l de [γ -³²P]-ATP (1 mM y 2 μ Ci/tubo). Los inmunoprecipitados en amortiguador de PI se preincubaron con los fármacos durante 20 minutos antes del inicio de la reacción de la cinasa añadiendo ATP, y las reacciones se llevaron a cabo durante 30 minutos en tubos de polipropileno de 15 ml. Las reacciones se terminaron mediante adición de 3 ml de CHCl₃:CH₃OH:HCl (200:100:0,75), seguido de 0,6 ml de HCl 0,6 N para inducir la separación de fases. Las mezclas se agitaron, se

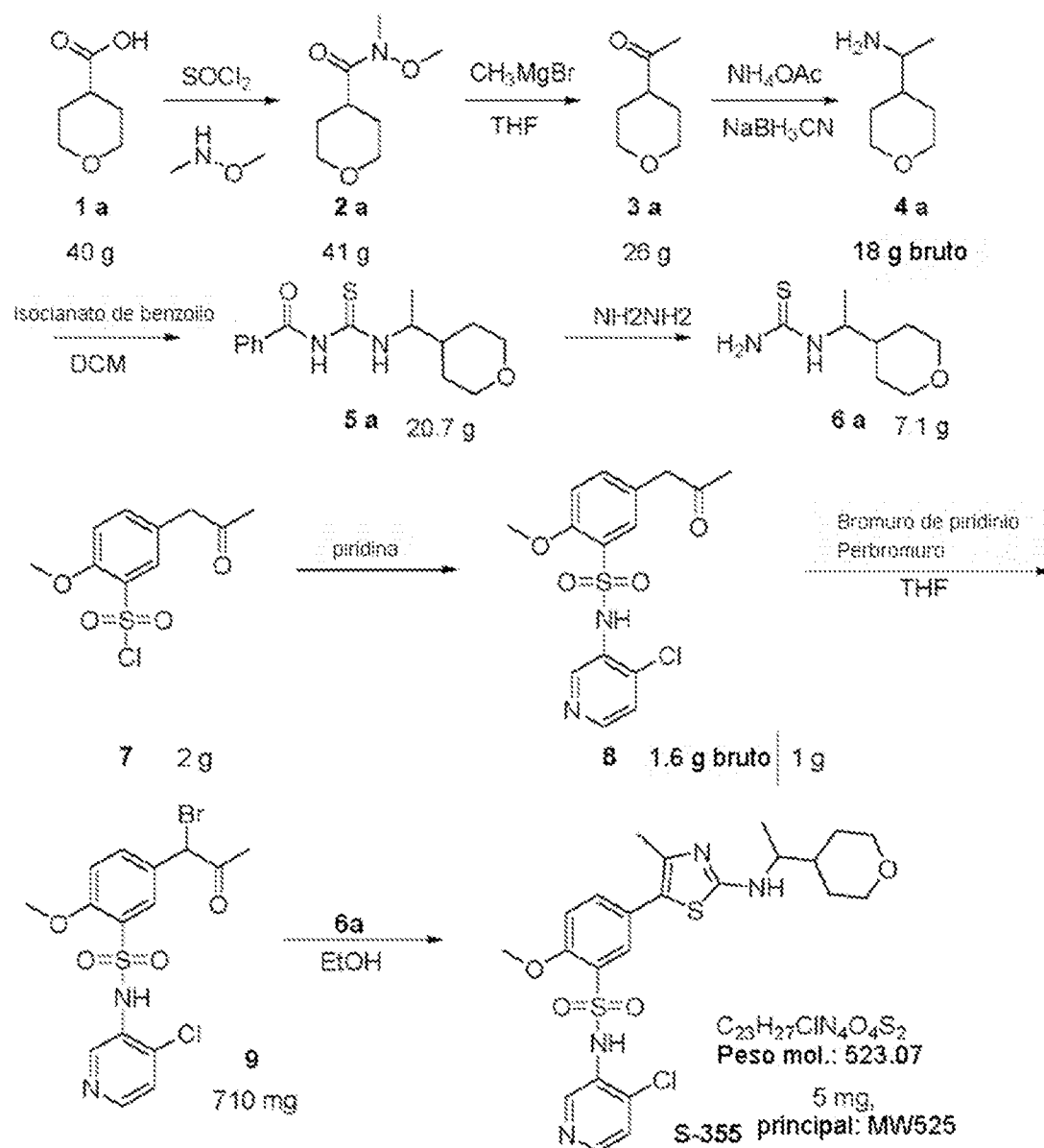
centrifugaron a 2000 rpm durante 2 minutos, y se descartó la fase superior. A la fase inferior se añadieron 1,5 ml de $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{HCl}$ 0,6N (3:48:47), y la mezcla se agitó en vórtice, y se centrifugó a 2000 rpm durante 2 min. A continuación, la fase inferior se transfirió a viales de recuento y se evaporó. Las muestras se contaron en un contador de centelleo beta después de añadir 5 ml de Instafluor (Perkin-Elmer).

Síntesis: Los compuestos pueden sintetizarse utilizando cualquier método conveniente. Por ejemplo, mediante métodos similares a los descritos por Shokat et al. "A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110alpha in insulin signaling." Cell. 2006;125(4):733-47. Los materiales de partida se obtienen de Aldrich o Alfa Aesar. Las reacciones se monitorizan mediante LC/MS, y los productos de reacción se caracterizan mediante LC/MS y RMN ^1H . Los productos intermedios y finales se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o mediante HPLC de fase inversa.

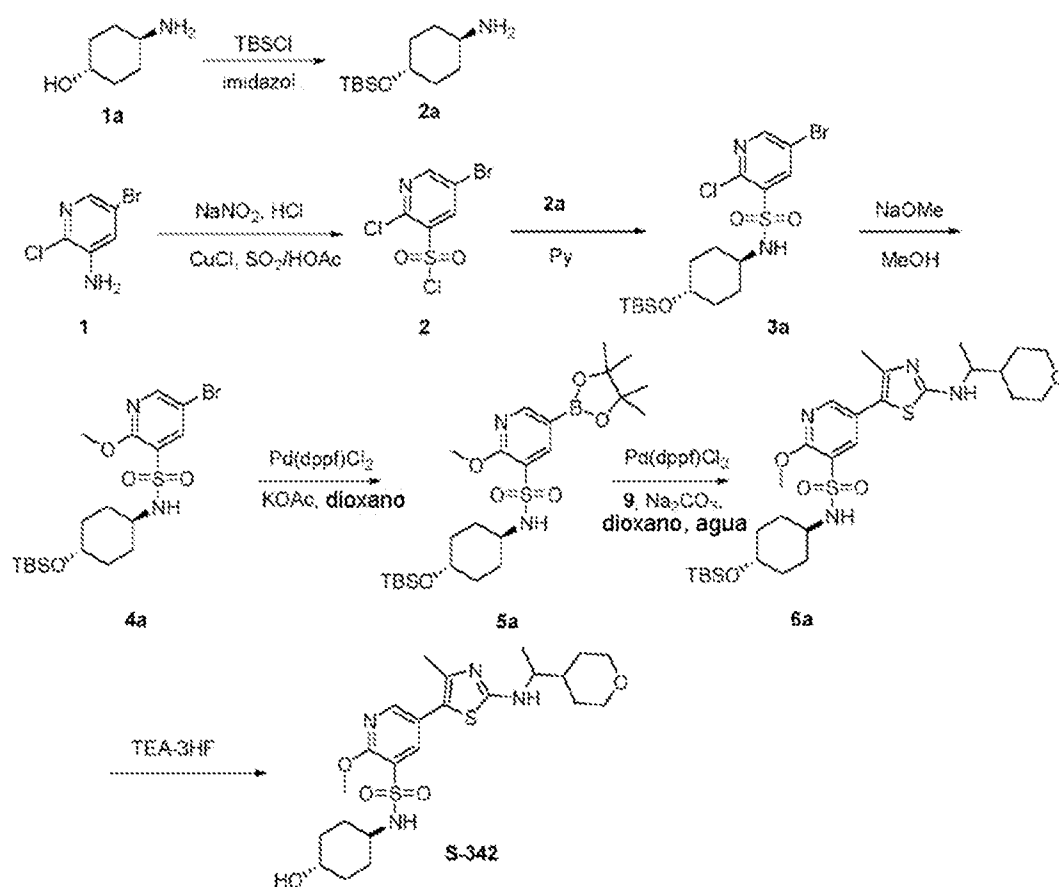
A continuación se muestran esquemas sintéticos ejemplares 1-3, que pueden adaptarse para la síntesis de compuestos en cuestión:



Esquema 1: Síntesis del compuesto comparativo S-374



Esquema 2: Síntesis del compuesto S-355



Esquema 3: Síntesis del compuesto S-342

Ensayo de PI-cinasa: Los compuestos se prueban en C.1.1. Ensayos de PI cinasa como lo describen Shokat et al., "A membrane capture assay for lipid kinase activity." Nat. Protoc. 2007;2(10):2459-66.

Ensayo anti-VHC: Los ensayos anti-VHC se realizan según lo descrito por Cho et al. "Identification of a class of HCV inhibitors directed against the nonstructural protein NS4B." Sci. Transl. Med. 2011;2(15):15ra6.

Ensayos antiinfecciosos de amplio espectro: Los compuestos se prueban para determinar su actividad contra agentes seleccionados que albergan proteínas con dominios BAAPP u otros motivos de unión a PI-4 o PIP2 (es decir, el virus de la vacuna, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la hepatitis A, y el virus de la gripe) en estudios clínicos. Se analiza la actividad contra múltiples patógenos de categorías A, B y C del NIAID.

Ensayo del virus de la vacuna: Se realizan ensayos de placa estándar en células CV-1, utilizando los métodos descritos por Glenn et al., "Amphipathic helix-dependent localization of NS5A mediates hepatitis C virus RNA replication." J. Virol. 2003;77(10):6055-61, en presencia de vehículo o vehículo más diversas concentraciones del compuesto.

Ensayo de VHA: Células Huh7 que albergan replicones del VHA que codifican un gen de resistencia a blasticidina (Yang et al., "Disruption of innate immunity due to mitochondrial targeting of a picornaviral protease precursor." Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(17):7253-8) se cultivan en medios que contienen blasticidina, con o sin diversas concentraciones del compuesto. La actividad anti-VHA se evalúa tanto por la eficiencia de siembra celular como por los niveles de ARN del VHA utilizando ensayos de RT-PCR cuantitativa. Se utiliza un replicón del VHA ligado a luciferasa para ensayos de replicación transitoria para evaluar los efectos de los mutantes del dominio BAAPP de VHA.

Ensayo del VEJ: Los ensayos del VEJ se realizan utilizando virus infecciosos en cultivos celulares, así como en un modelo animal *in vivo*, utilizando métodos similares a los descritos por Shah et al. "Molecular characterization of attenuated Japanese encephalitis live vaccine strain ML-17." Vaccine. 2006; 24(4):402-11.

Ensayo del virus de la gripe: Los ensayos del virus de la gripe se realizan utilizando virus infecciosos en cultivo celular, utilizando métodos similares a los descritos por Hossain et al. "Establishment and characterization of a Madin-Darby canine kidney reporter cell line for influenza A virus assays." J. Clin. Microbiol. 48(7):2515-23.

Ensayo de Plasmodium falciparum: Los ensayos de *Plasmodium falciparum* se realizan utilizando un cultivo alimentado con eritrocitos de formas anulares de *P. falciparum*, utilizando métodos similares a los descritos por Deu et al. "Functional Studies of *Plasmodium falciparum* Dipeptidyl Aminopeptidase I Using Small Molecule Inhibitors and Active Site Probes." *Chemistry & Biology* 17, 808-819.

Ensayo de rinovirus: Los ensayos de rinovirus se realizan determinando en qué medida el compuesto protege a las células HeLa S3 del efecto citopático de un inóculo de rinovirus humano 14, utilizando métodos similares a los descritos por Buckwold et al., "Synergistic In Vitro Interactions between Alpha Interferon and Ribavirin against Bovine Viral Diarrhea Virus and Yellow Fever Virus as Surrogate Models of Hepatitis C Virus Replication," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47(7), 2293-2298.

Ensayo del VHA: Los ensayos del VHA se realizan co-cultivando células derivadas de Huh7 que albergan el replicón del VHA seleccionable por blasticidina (VHA-Bla, descrito por Yang et al, "Disruption of innate immunity due to mitochondrial targeting of a picornaviral protease precursor", *PNAS* 104(17), 7253-7258) durante alrededor de dos semanas en DMEM con 10% de FBS, 1% de Pen-Strep, 1% de L-glutamina, 1% de aminoácidos no esenciales y 4 µg/ml de blasticidina, con diversas concentraciones de compuesto o control de vehículo en placas de 6 pocillos a una densidad de 1000 células de VHA-Bla por pocillo y 1/72 de placa confluyente de células alimentadoras Huh7 por pocillo. Al final de este cultivo, se cuentan las colonias grandes en cada pocillo, y se calcula una concentración eficaz a la cual la eficiencia de siembra se reduce en un 50% (EC50).

Para todos los ensayos descritos anteriormente, se determinan los valores EC50, EC90, y CC50, y se realizan experimentos iniciando los tratamientos farmacológicos en distintos momentos después del inicio de la infección, para ayudar a localizar los aspectos más sensibles del ciclo de vida de cada patógeno a la inhibición de la PI4-cinasa.

Ensayos de resistencia: La capacidad de surgimiento de resistencia y su naturaleza se determinan utilizando cualquier método conveniente, por ejemplo métodos que implican la secuenciación de cualquier aislado resistente que pueda propagarse. También se realizan co-tratamientos con otros fármacos. Los experimentos se llevan a cabo en condiciones BL2+ cuando sea apropiado.

Modelo de ratón humanizado: Las características de comportamiento de los compuestos se evalúan dosificándolos en un modelo de ratón con un hígado humanizado, para determinar sus propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas *in vivo*. Este modelo consiste en ratones NOG inmunodeficientes (NOD/shi SCID *Il2rg* ^{-/-}) que albergan un transgén de timidina cinasa (TK) derivado del virus del herpes bajo el control de un promotor de albúmina (Hasegawa et al., "The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional." *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;405(3):405-10). Una breve exposición al ganciclovir tiene como objetivo la destrucción del hígado endógeno del ratón, lo que es seguido del trasplante de células hepáticas humanas. Se puede lograr un injerto de alto nivel de hepatocitos humanos y establecer una infección eficiente por VHC. Se realiza un análisis cuantitativo de los parámetros PK *in vivo* y la eficacia de los compuestos y metabolitos en el plasma de los ratones humanizados.

PK y PD: Se administran por sonda una dosis del compuesto a cohortes de ratones TK-NOG humanizados (por ejemplo, 5 ratones por grupo de tratamiento). Las dosis se escogen de manera que se mantenga una concentración por encima de las respectivas EC50. Se obtienen alícuotas seriadas de plasma al inicio del estudio, a 15 minutos, a 30 minutos, a 1 hora y a 2 horas después de la dosificación. Se sacrifican grupos de ratones tratados de forma similar, para analizar los niveles de los fármacos y metabolitos clave en el hígado. Se miden las concentraciones de compuestos y sus metabolitos. Se determinan los parámetros PK, tales como C_{max}, T_{1/2}, AUC, y aclaramiento oral. Con base en estos parámetros, cohortes de ratones TK-NOG humanizados (5 ratones por grupo de tratamiento) infectados con inóculos de VHC que consisten en el clon 2a infeccioso (25) o sueros anónimos derivados de pacientes se administran por sonda nasogástrica (Glenn et al., "In vivo antiviral effectiveness of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus (HDV)". *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(3):407-14) para dosis múltiples, y se obtienen alícuotas seriadas de suero, y la eficacia antiviral se determina midiendo los títulos de VHC mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Los ratones tratados individualmente también pueden servir como su propio control, en los que los títulos de VHC antes, durante y después del tratamiento se pueden usar para evaluar la eficacia antiviral, en los que un efecto antiviral se indica por una caída en el título durante la fase de tratamiento en comparación con la fase de pretratamiento, con (en el caso en que el virus no se haya eliminado completamente durante el período de tratamiento) o sin (en el caso en que el virus se haya eliminado completamente durante el período de tratamiento) un aumento en el título después del cese del tratamiento.

Evaluación de la resistencia a fármacos: (In vitro) Células Huh7 que albergan un replicón subgenómico de genotipo bicistrónico 1b, en el que el primer cistrón codifica el gen de la neomicina fosfotransferasa (que confiere resistencia a G418) y el segundo cistrón codifica las proteínas no estructurales del VHC necesarias para la replicación del genoma del ARN, se cultivan en medios que contienen G418 más concentraciones crecientes de compuestos, para seleccionar colonias resistentes a los fármacos. Esto, junto con la extracción de los replicones alojados en las células resistentes, la secuenciación para identificar mutaciones de resistencia candidatas, y la clonación de estas mutaciones en un replicón de tipo salvaje para confirmar que son verdaderamente causantes de la resistencia, se lleva a cabo utilizando métodos convenientes. *(In vivo)* Los inóculos consisten en el clon 2a infeccioso y sueros derivados de pacientes anónimos. Una vez confirmado el establecimiento de la infección, los ratones humanizados se tratan mediante sonda

oral con un régimen de compuestos que promueve la resistencia y que implica un aumento progresivo de la dosis desde una dosis baja (0,1 mg/kg/día), con descansos del fármaco. Las muestras de suero para análisis se toman en el momento 0, y a partir de entonces, en forma seriada, cada semana. El enfoque se centra primero en cualquier muestra que presente un rebote en el título de más de 1 log después de un nadir anterior. Se realiza la secuenciación de ADN estándar de clones individuales aislados mediante clonación RT-PCR. La pirosecuenciación ultraprofunda se reserva para determinar los signos más tempranos de cualquier resistencia observada. Como control, se realizan experimentos similares con un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC (por ejemplo, Boceprevir).

Ejemplo 2:

Se prepararon compuestos comparativos seleccionados de la Tabla 1 y se probaron para determinar su actividad inhibidora en una variedad de ensayos de cinasas.

Tabla 3. Comparación de la actividad de PI4K y PI3K cinasas de compuestos comparativos seleccionados

A = <100 nM; B = 100 nM-1 uM; C = 1-10 uM; D = >10 uM						
Compuesto	PI4KIIIA	PI4KIIIB	PI3K p110a	PI3K p110g	PI3KC2B	PI3KC2G
S-1		A	D	D	D	A
S-8		B				
S-9		A				
S-25		B				
S-28		C				
S-29		B				
S-37		B				
S-41		A				
S-43		B				
S-46		B				
S-49		A				
S-50		B				
S-52		B				
S-53		B				
S-54		C				
S-78		C				
S-81		B				
S-91		B				
S-92		C				
S-94		C				
S-95		B				
S-98	D	A	D	D		
S-100	D	B		D		C
S-101		C				
S-102		B				
S-103		C				
S-107		C				
S-109		B				
S-111		B				
S-115		A				

ES 3 010 661 T3

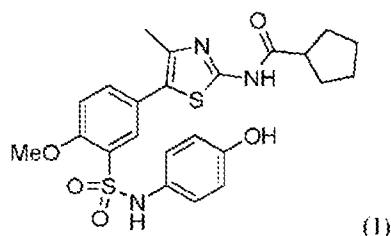
A = <100 nM; B = 100 nM-1 uM; C = 1-10 uM; D = >10 uM						
Compuesto	PI4KIIIA	PI4KIIIB	PI3K p110a	PI3K p110g	PI3KC2B	PI3KC2G
S-118		B				
S-119		B				
S-121		C				
S-122		B				
S-123		A				
S-127	D	B		D		D
S-128	D	B		D		D
S-129	D	B		D		D
S-131	D	B				D
S-133		A				
S-134		A				
S-135		A				
S-136		A				
S-138		B				
S-145	B	A	D	D		
S-146		B				
S-147	B	A	D	D		
S-148	B	A	D	D		
S-149		A				
S-150		B				
S-151		A				
S-152		A				
S-153		A				
S-154		B				
S-155		B				
S-156		A				
S-157		B				
S-159		B				
S-160		A		D	D	B
S-161		B				
S-185		A				
S-166		A				
S-167		A				
S-169	A	A	D	D		D
S-170	A	A	D	D		D
S-173		A				
S-178		B				
S-183		A				
S-184		B				

ES 3 010 661 T3

A = <100 nM; B = 100 nM-1 uM; C = 1-10 uM; D = >10 uM						
Compuesto	PI4KIIIA	PI4KIIIB	PI3K p110a	PI3K p110g	PI3KC2B	PI3KC2G
S-185		C				
S-188		A				
S-189		A				
S-192		B				
S-193		A			D	D
S-194		B				
S-195		B				
S-196		B				
S-197		A				
S-198		B				
S-199		A				
S-200		B				
S-201		A				
S-202		A				
S-203		A				
S-204		B				
S-205		B				
S-206		C				
S-207		A				
S-208		B				
S-209		B				
S-210		C				
S-214	D	B		D		D
S-215	C	A		D	D	C
S-216		A		D	D	C
S-218		A				
S-219		A				
S-220		A				
S-221		A				
S-222		A				
S-223		A				
S-226		A				
S-227		A	D	D	D	C
S-228		B				
S-229		B				
S-230		A				
S-231		A		D	D	B
S-234		B				
S-235		B				

A = <100 nM; B = 100 nM-1 uM; C = 1-10 uM; D = >10 uM						
Compuesto	PI4KIIIa	PI4KIIIb	PI3K p110a	PI3K p110g	PI3KC2B	PI3KC2G
S-253		B				
S-258		C				
S-259	A	A	C	C		C
S-260	A	A	D	D		D
S-261	A	A	B	B		B
S-262	A	A	D	C		B
S-263	A	A	C	C		B
S-265	A	A	D	D		C

Ejemplo 3: Actividad del compuesto comparativo



El compuesto comparativo 1 que se muestra anteriormente exhibe actividad contra PI4KIII α (IC₅₀ 1,75 micromolar) y PI4KIII β (IC₅₀ 7 nanomolar) en ensayos enzimáticos *in vitro*.

Para confirmar aún más su mecanismo de acción, se determinó el efecto de (1) sobre los niveles de PI-4 en células utilizando inmunofluorescencia para monitorizar los conjuntos localizados intracelulares de PI-4. Se probó el efecto de (1) sobre los conjuntos intracelulares de PIP₂, que se predijo que serían igualmente sensibles a la inhibición utilizando (1). De hecho, se observó una disminución dependiente de la dosis en PI-4 y PIP₂ tras el tratamiento con (1). Como control para los efectos no específicos sobre las células, estas últimas también se co-tiñeron con un anticuerpo contra la calnexina localizada en el RE, lo que reveló que el efecto sobre PI-4 y PIP₂ ocurrió en ausencia de cualesquiera efectos detectables sobre el RE.

Las imágenes de células muestran que (1) disminuye PI(4)P y PI(4,5)P₂ (paneles inferiores) de manera dependiente de la dosis. Se utilizaron células Huh7.5 no infectadas o células Huh7.5 infectadas con VHC. Las células se trataron con concentraciones de 250 nM, 500 nM o 1 uM de (1) o del vehículo de control, y se analizaron mediante inmunofluorescencia con anticuerpos contra PI(4)P o PI(4,5)P₂, junto con un anticuerpo contra calnexina, para controlar la morfología del RE.

Las concentraciones en las que se observaron efectos significativos sobre PI-4 y PIP₂ en las células diana son paralelas a la EC₅₀ observada de 365 nM (CC₅₀ > 10 micromolar) para PT423 contra el VHC en ensayos de replicación estándar (Cho et al., "Identification of a class of HCV inhibitors directed against the nonstructural protein NS4B." Sci. Transl. Med. 2011;2(15): 15ra6). De acuerdo con su diana hospedante, la PI4-quinasa, no se pudo seleccionar resistencia utilizando el sistema de replicación del VHC.

Ejemplo 4

Las Tablas 4-6 muestran los resultados de las pruebas de compuestos comparativos seleccionados para la actividad antiviral (EC₅₀) en diversos ensayos, tal como un genotipo 2a del VHC en células Huh7.5 mediante un ensayo informador de luciferasa, para toxicidad celular (CC₅₀) y vida media metabólica (t_{1/2}), según los métodos descritos anteriormente.

Tabla 4. Comparación de la actividad antiviral de inhibidores comparativos de PI4K seleccionados.

A = <1 nM; B = 1-100 nM; C = 100 nM-1 uM; D = 1-10 uM; E = >10 uM						
Compuesto	VHC2a EC ₅₀	HRV EC ₅₀	EV71 EC ₅₀	Ébola EC ₅₀	Norovirus EC ₅₀	HuH-7 CC ₅₀
S-1	B	A				E

A = <1 nM; B = 1-100 nM; C = 100 nM-1 μ M; D = 1-10 μ M; E = >10 μ M						
Compuesto	VHC2a EC ₅₀	HRV EC ₅₀	EV71 EC ₅₀	Ébola EC ₅₀	Norovirus EC ₅₀	HuH-7 CC ₅₀
S-29		A				E
S-32	D	A		D		E
S-66	D	A				E
S-85		A				E
S-89		A				E
S-98	D	A	A		D	E
S-106		A				E
S-115	C	A				E
S-138	C	A				E
S-227	B	B	A	C	C	E
S-228	C	A		D		E
S-260	C	D				E
S-261	B	D				E
S-263	B	D				E

Tabla 5. Comparación de la actividad antiviral de inhibidores de PI4K seleccionados (de la invención).

A = <1 nM; B = 1-100 nM; C = 100 nM-1 μ M; D = 1-10 μ M; E = >10 μ M		
Compuesto	EV71 EC ₅₀ (μ M)	HRV EC ₅₀ (μ M)
S-315	B	B
S-316	B	B
S-317	B	B
S-318	A	B
S-319	B	B
S-320	B	B
S-321	B	B
S-322	B	B
S-323	A	A
S-328	B	B
S-327	B	B
S-326	B	C
S-325	D	D
S-324	B	B
S-329	B	B
S-334	B	B
S-375	B	B
S-335	B	B
S-330	C	D
S-333	C	C
S-336	B	B

A = <1 nM; B = 1-100 nM; C = 100 nM-1 uM; D = 1-10 uM; E = >10 uM		
Compuesto	EV71 EC ₅₀ (μM)	HRV EC ₅₀ (μM)
S-337	B	C
S-338	B	B
S-339	B	B
S-341	B	B
S-331	B	B
S-340	B	B

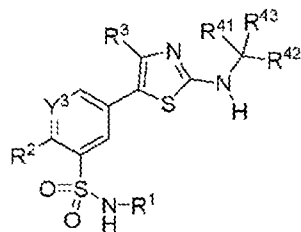
Los compuestos de interés se probaron en una variedad de ensayos basados en células, para determinar la actividad antiviral.

5 Tabla 6. Actividad antiviral de los inhibidores de PI4K.

A = <1 nM; B = 1-100 nM; C = 0,1-1 μM; D = 1-10 μM; E = >10 μM				
Compuesto	S-98 (comparativo)	S-227 (comparativo)	S-316	S-328
Virus Cocksackie B3 EC ₅₀ (uM)	B	B	<B	<B
Enterovirus 68 EC ₅₀ (uM)	A	A	<B	<B
Enterovirus 71 EC ₅₀ (uM)	B	B	<B	<B
Poliovirus (WM-3) EC ₅₀ (uM)	<B	<B	C	<B
NV (GT1) EC ₅₀ (uM)	D	C		
Adenovirus 5 (Adenoid 75) EC ₅₀ (uM)	E	E	E	E
Virus del dengue 2 EC ₅₀ (uM)	E	E	>D	>E
Virus de la gripe A H1N1 EC ₅₀ (uM)	E	E	>D	>E
Coronavirus MERS EC ₅₀ (uM)	E	E	>D	>E

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (XXXIX):

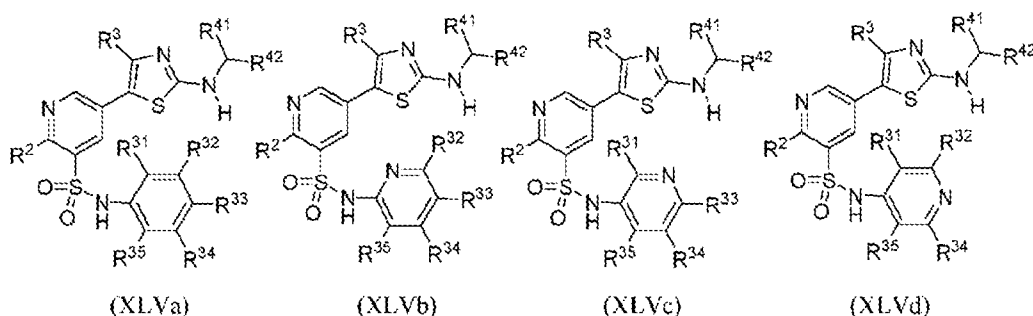
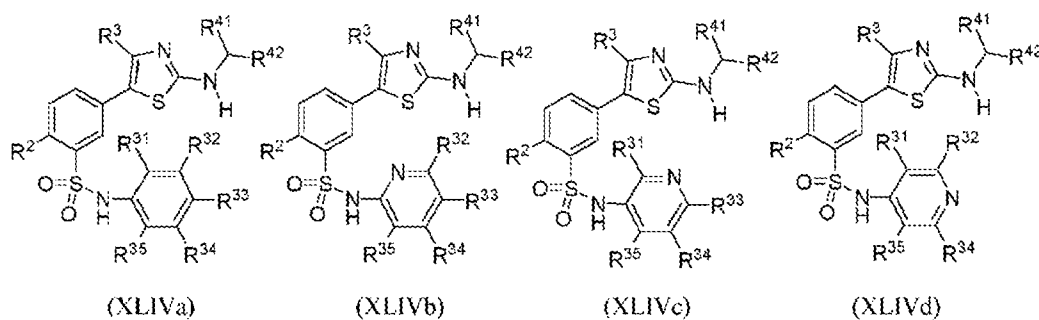


(XXXIX)

en la que:

- 5
- 10 R^2 es un alcoxi o un alcoxi sustituido;
 R^3 es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono;
 Y^3 es CH o N;
 R^1 es un arilo, un arilo sustituido, un heteroarilo, un heteroarilo sustituido, un alquilo, un alquilo sustituido, un cicloalquilo, un cicloalquilo sustituido, un heterociclo o un heterociclo sustituido;
- 15 R^{41} y R^{43} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono; y
 R^{42} se selecciona de 4-tetrahidropirano y 4-tetrahidropirano sustituido,
- 20 en la que si cualquiera de R^1 - R^4 y/o R^{41} - R^{43} es un grupo sustituido, uno o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono saturado se sustituyen por un sustituyente seleccionado de, $-R^{60}$, halo, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_2O^+M^+$, $-SO_2OR^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_2O^+M^+$, $-OSO_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^-$
- 25 M^+ , $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^+M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-$, M^+ , $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,
- 30 o un átomo de hidrógeno en un átomo de carbono insaturado se sustituye por un sustituyente seleccionado de $-R^{60}$, halo, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-$, M^+ , $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^+M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-$, M^+ , $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-$
- 35 M^+ , $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-$, M^+ , $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-$, M^+ , $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,
- 40 en los que R^{60} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;
cada R^{70} es independientemente hidrógeno o R^{60} ;
cada R^{80} es independientemente R^{70} , o dos grupos R^{80} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que incluye opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N está sustituido
- 45 con $-H$ o alquilo C_1 - C_3 ; y
cada M^+ es un contraión con una única carga positiva neta.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una de las fórmulas (XLIVa)-(XLIVd) y (XLVa)-(XLVd):



5 en las que:

R^{31} - R^{35} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido y $-COzR$, en el que R es H, alquilo o alquilo sustituido,

- 10 en las que si cualquiera de R^{31} - R^{35} o R es un grupo sustituido, uno o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono saturado se sustituye por un sustituyente seleccionado de $-R^{60}$, halo, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_2O^-$, M^+ , $-SO_2OR^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-$, M^+ , $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^-$, M^+ , $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-$, M^+ , $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,
- 15

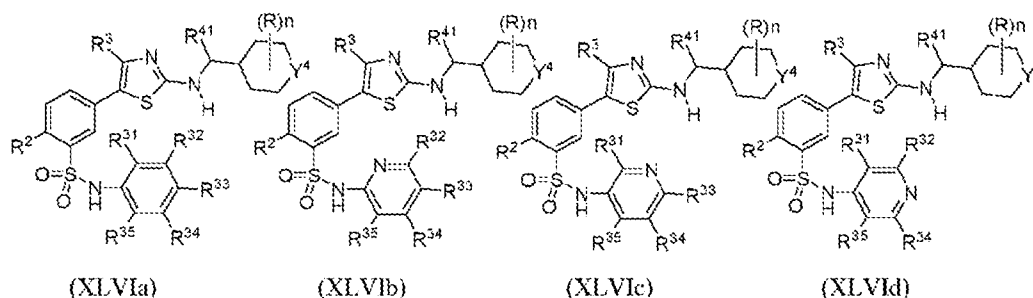
20 en los que R^{60} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

cada R^{70} es independientemente hidrógeno o R^{60} ;

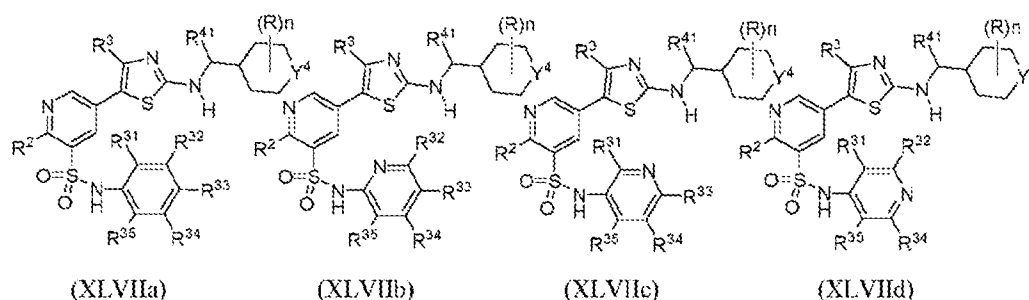
25 cada R^{80} es independientemente R^{70} , o dos grupos R^{80} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que incluye opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N está sustituido con $-H$ o alquilo C_1 - C_3 ; y

cada M^+ es un contraión con una única carga positiva neta.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene una de las fórmulas (XLVIa)-(XLVIId) y (XLVIIa)-(XLVIIId):



30



en las que:

- 5 (R)_n es uno o más sustituyentes opcionales, cada uno seleccionado independientemente de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno y CO₂R'', en el que R'' es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; Y⁴ es O; y R⁴¹ es H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono,
- 10 en las que si R, R'' o R⁴¹ es un grupo sustituido, uno o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono saturado se sustituyen por un sustituyente seleccionado de -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻, M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻, M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻,
- 15 M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻, M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰.

en los que R⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;
 cada R⁷⁰ es independientemente hidrógeno o R⁶⁰;
 cada R⁸⁰ es independientemente R⁷⁰, o dos grupos R⁸⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que incluye opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N está sustituido con -H o alquilo C₁-C₃; y
 cada M⁺ es un contraión con una única carga positiva neta.

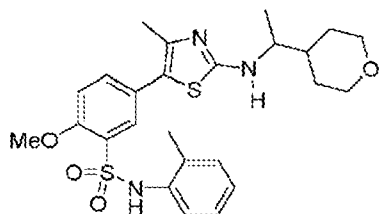
4. Una composición farmacéutica antiinfecciosa, que comprende:

- 30 el compuesto de la reivindicación 1; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Un método para inhibir una PI4-cinasa, comprendiendo el método poner en contacto una muestra que comprende la PI4-cinasa con el compuesto de la reivindicación 1.
- 35 6. El método de la reivindicación 5, en el que la PI4-cinasa es una PI4-III cinasa, opcionalmente en el que la PI4-III cinasa es una PI4KIII α - o PI4KIII β -cinasa.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un sujeto por una afección de enfermedad infecciosa, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en la que la afección de enfermedad infecciosa es causada por una infección de un patógeno susceptible a la inhibición de PI4-cinasa.
- 45 8. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, en la que:
la enfermedad infecciosa es resultado de una infección con un virus seleccionado de las familias Picomaviridae, Flaviviridae, Caliciviridae, Filoviridae, Hepeviridae y Coronavirinae; o
el compuesto tiene actividad contra dos o más patógenos.
- 50 9. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, en la que la enfermedad infecciosa es resultado de una infección con un patógeno seleccionado de VHC, rinovirus, P. falciparum, virus del Ébola, Francisella tularensis, hantavirus, virus del SARS, virus del MERS, virus de la vacuna, viruela, virus de la encefalitis japonesa, virus de la hepatitis A, y virus de la gripe, norovirus, poliovirus, enterovirus, HEV, EV71, EV68, virus del Nilo Occidental, citomegalovirus, P. aeruginosa, y virus del dengue.

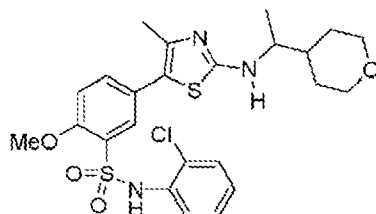
10. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en la que el patógeno se selecciona de EV71, EV68, rinovirus humanos, virus de la hepatitis A, VHC, norovirus y virus del ébola.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una de las siguientes estructuras:

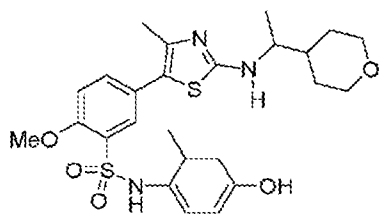
S-315



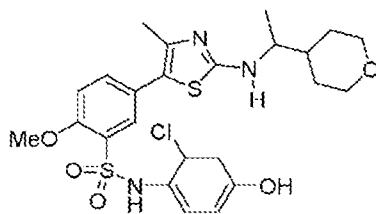
S-316



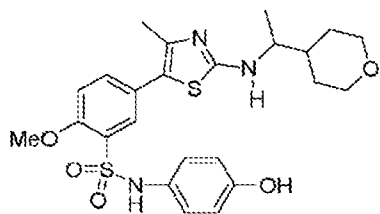
S-317



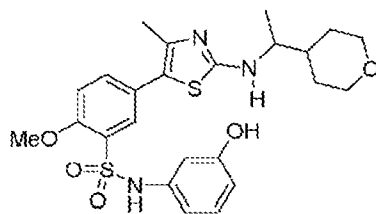
S-318



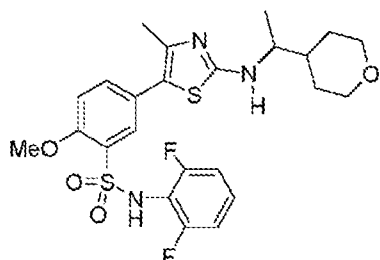
S-319



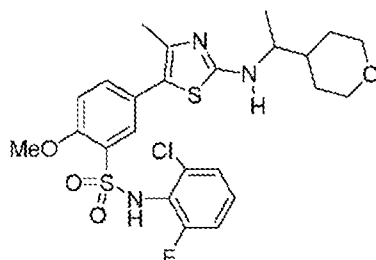
S-320



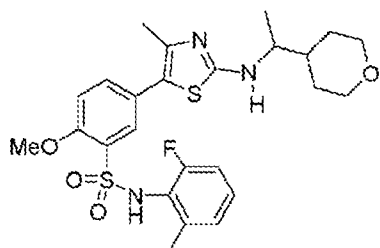
S-321



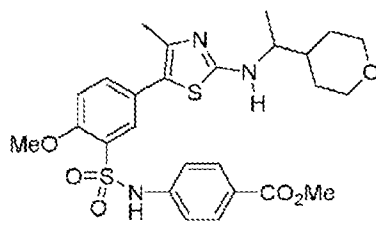
S-322



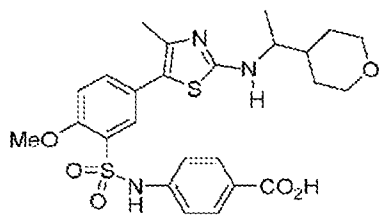
S-323



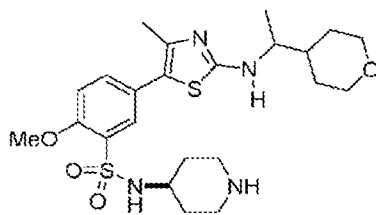
S-324



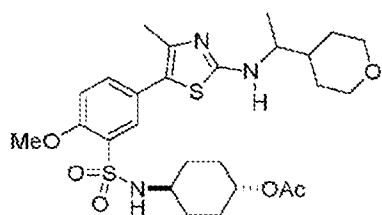
S-325



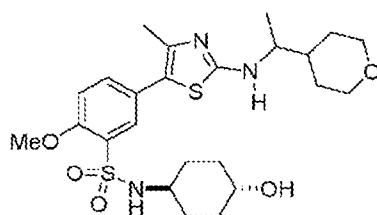
S-326



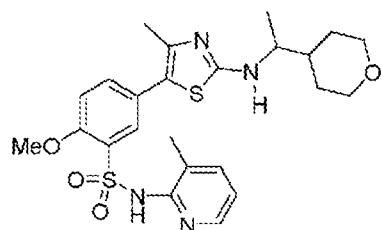
S-327



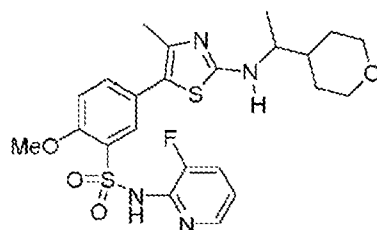
S-328



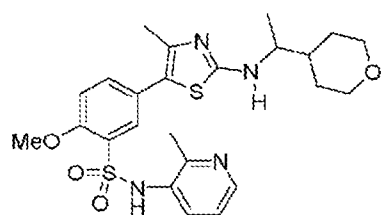
S-329



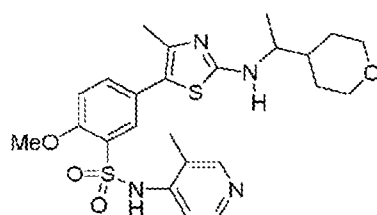
S-330



S-331

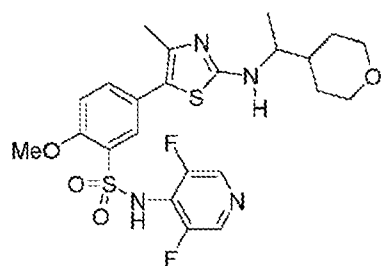


S-332

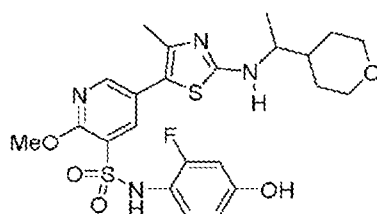


5

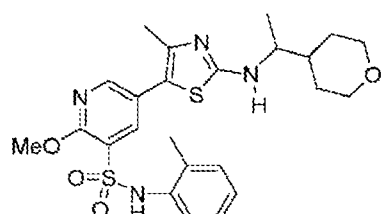
S-333



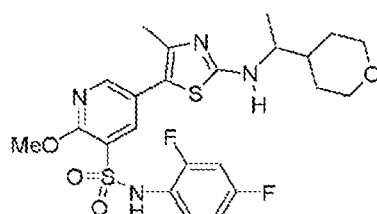
S-334



S-335

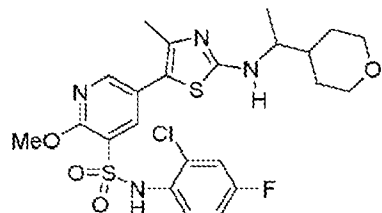


S-336

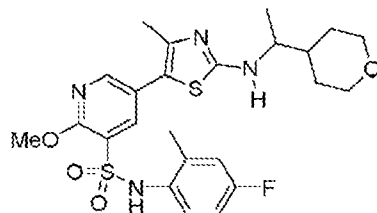


10

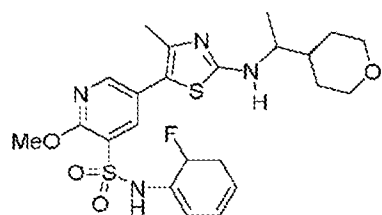
S-337



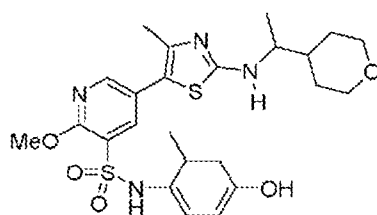
S-338



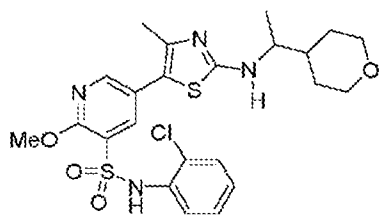
S-339



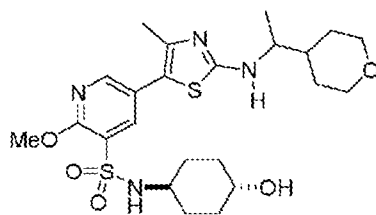
S-340



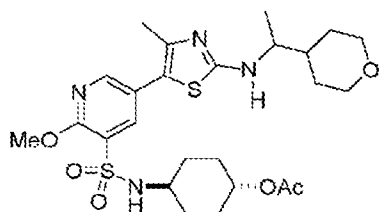
S-341



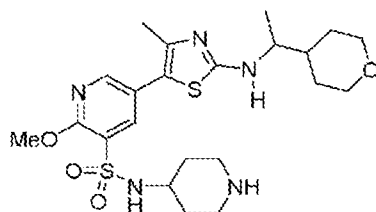
S-342



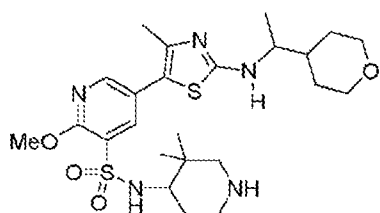
S-343



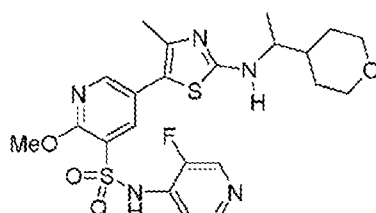
S-344



S-345

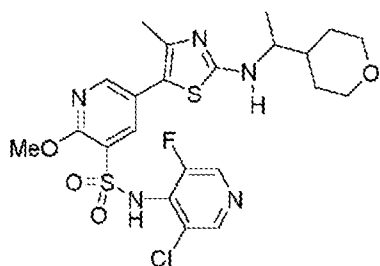


S-346

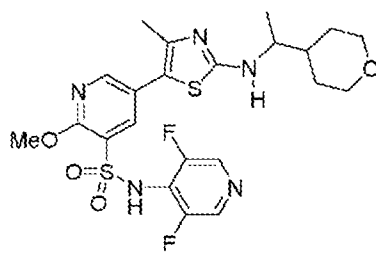


5

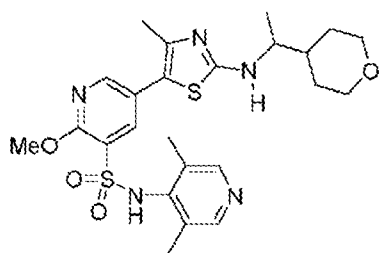
S-347



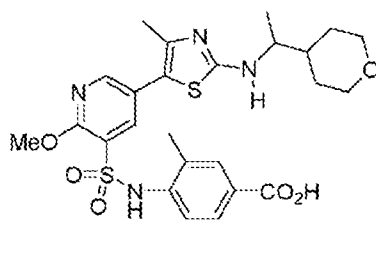
S-348



S-349

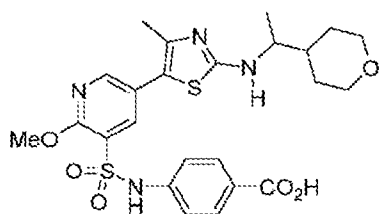


S-350

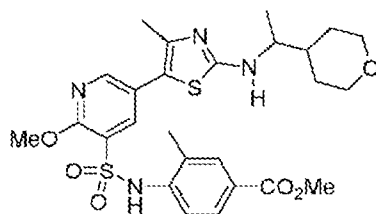


10

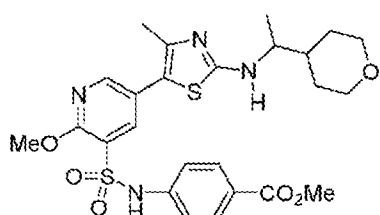
S-351



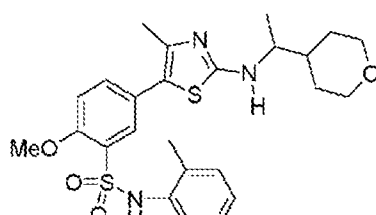
S-352



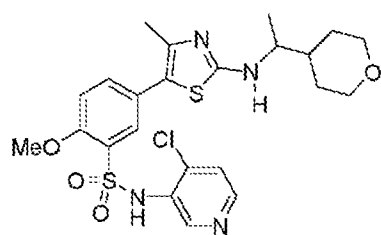
S-353



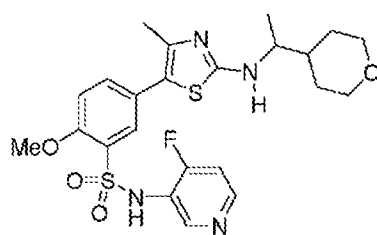
S-354



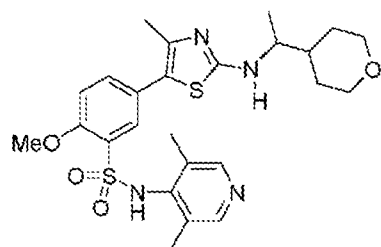
S-355



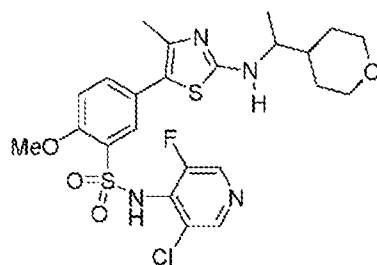
S-356



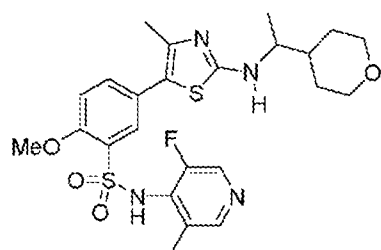
S-357



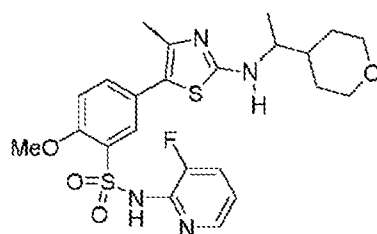
S-358



S-359

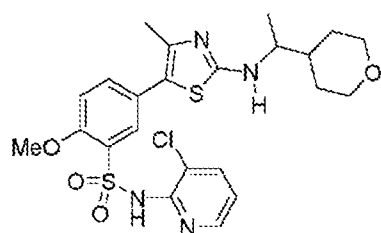


S-360

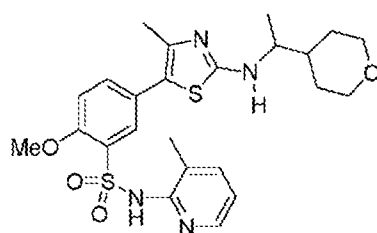


5

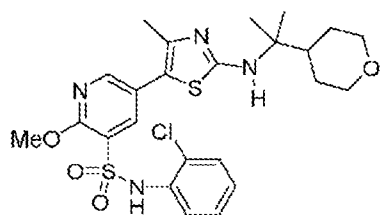
S-361



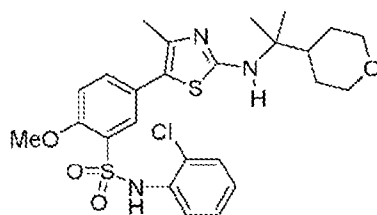
S-362



S-363

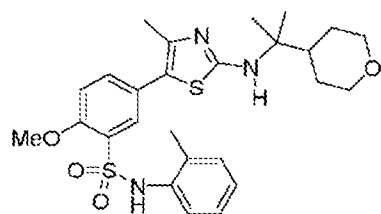


S-367

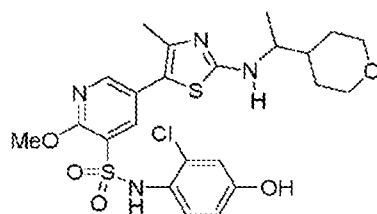


10

S-371



S-375



S-275

