



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 945**

51 Int. Cl.:
C07D 417/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07704418 .8**

96 Fecha de presentación : **07.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1987027**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Compuestos antivíricos heterocíclicos.**

30 Prioridad: **17.02.2006 US 774419 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Fell, Jay Bradford;**
Mohr, Peter y
Stengel, Peter J.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 355 945 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

Compuestos antivíricos heterocíclicos.

La presente invención, proporciona compuestos no nucleósidos y ciertos derivados de éstos, los cuales son
5 inhibidores de RNA-polimerasa viral RNA-dependiente. Estos compuestos, son de utilidad en el tratamiento de infección RNA-viral RNA-dependiente. Éstos son particularmente de utilidad como inhibidores de la NSB5-polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC) (o, procedente del inglés, HCV), como
10 inhibidores de la replicación del VHC, y para el tratamiento de la infección de la hepatitis C.

El virus de la hepatitis C, es la causa principal de la enfermedad hepática crónica, en el mundo entero. (Boyer, N. et al., J. Hepatol. 2000 32:98-112). Los pacientes infectados
15 con el VHC, tienen el riesgo de sufrir cirrosis del hígado y subsiguientemente, de un carcinoma hepatocelular y, así, de este modo, el VHC, es la indicación mayor para un transplante de hígado.

El VHC, ha sido clasificado como un miembro de los
20 virus de la familia *Flaviviridae*, el cual incluye los géneros flavivirus, pestivirus, y hapseivirus, que incluyen a los virus de la hepatitis C (Rice, C. M., Flaviviridae: The viruses and their replication. In: Fields Virology, Editors: B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley, Lippincott-Raven
25 Publishers, Philadelphia, Pa., Capítulo 30, 931-959, 1996). El VHC, es un virus desarrollado, el cual contiene un genoma de RNA de hebra individual, de sentido positivo, de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico, consiste en una

región no traducida (UTR) 5', un prologando marco de lectura abierto, que codifica a un precursor de poliproteínas de aproximadamente 3011 aminoácidos, y una corta UTR 3'. La UTR 5', es la parte más conservada del genoma del VHC, y ésta es importante para la inhibición y el control de la traducción de la poliproteína.

Actualmente, se encuentran disponibles un limitado número de terapias aprobadas, para el tratamiento de la infección por VHC. Se han revisado los nuevos procedimientos terapéuticos, y los existentes, para tratar el VHC y la inhibición de la NS5B polimerasa del VHC: R. G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999 19:5; Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., Scientific American, October: 1999 80-85; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 2003 3(3):247-253; P. Hoffmann et al., Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 2003 13(11):1707-1723; M. P. Walker et al., Promising Candidates for the treatment de chronic hepatitis C, Exp. Opin. Investing. Drugs 2003 12(8):1269-1280; S.-L. Tan et al., Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 2002 1:867-881; J. Z. Wu y Z. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, Curr. Drug Targ. - Infect. Dis. 2003 3(3):207-219.

La ribavirina, amida del ácido (1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico; Virazole®), es un análogo de

nucleósido antiviral, sintético, de amplio espectro, que no induce interferón. La ribavirina, tiene una actividad in vitro, contra varios virus de DNA y RNA, incluyendo a los *Flaviviridae* (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 2000 118:S104-
5 S114). Si bien, en la monoterapia, la ribavicina reduce los niveles de aminotransferasa en suero, a un nivel normal, en un porcentaje del 40% de los pacientes, ésta no reduce los niveles en suero de la HCV-RNA. La ribavirina, exhibe, también, una significativa toxicidad y, según se conoce,
10 induce anemia. La viramidina, es un profármaco de ribavirina, que se convierte en hepatocitos.

Los interferones (IFNs), se han venido aprovechando para el tratamiento de la hepatitis crónica, durante aproximadamente una década. Los IFNs, son glicoproteínas
15 producidas por células inmunes, como respuesta a una infección vírica. Se reconocen dos distintos tipos de interferón: el tipo 1, incluye varios interferones alfas y un interferón β , el tipo 2, incluye al interferón γ . Los interferones del tipo 1, se producen, principalmente,
20 mediante células infectadas, y protegen a las células vecinas, de una novo-infección. Los IFNs, inhiben la replicación viral de muchos virus, incluyendo el HCV (VHC), y, cuando se utiliza como tratamiento único para la infección por hepatitis C, el IFN, suprime el HCV-RNA, en suero, a
25 niveles indetectables. Adicionalmente, además, el IFN, normaliza los niveles de aminotransferasa en suero. Desafortunadamente, los efectos del IFN, son temporales. El cese de la terapia, tiene como resultado un porcentaje de

recaída del 70% y, únicamente un porcentaje del 10-15%, exhiben una respuesta virológicamente sostenida, con niveles de alanina-transferasa en suero normales. (Davis, Luke-Bakaar, mencionado anteriormente, arriba).

5 Una limitación de la anterior terapia mediante IFN, era la rápida liberación de la proteína, de la sangre. La derivatización química del IFN con polietilenglicol (PEG), ha dado como resultado proteínas con propiedades farmacocinéticas substancialmente mejoradas. El PEGASYS®, es
10 un conjugado de interferón α -2a y un mono-metoxi PEG, ramificado, de 40 kD, y el PEG-INTRON®, es un conjugado de interferón α -2b, y un mono-metoxi PEG de 12 kD. (B. A. Luxon et al., Clin. Therap. 2002 24(9):13631383; A. Kozlowski y J. M. Harris, J. Control. Release, 2001 72:217-224).

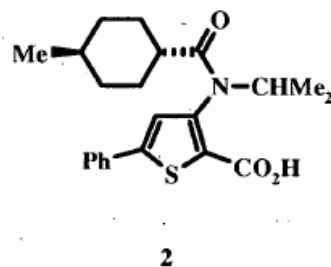
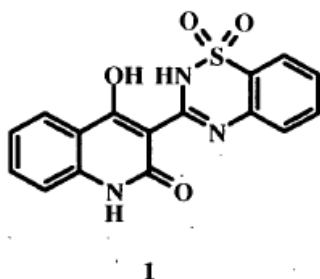
15 La combinación de una terapia del VHC con ribavirina e interferón α , es la terapia optima para el VHC. La combinación de ribavirina y PEG-IFN (mencionado posteriormente, abajo), tiene como resultado una respuesta vírica sostenida (SVR), en un porcentaje del 54-56% de
20 pacientes con VHC del tipo 1. La SVR, se aproxima a un porcentaje del 80% para el VHC de los tipos 2 y 3. (Walker, mencionado anteriormente, arriba). Desafortunadamente, la terapia combinada, produce también efectos secundarios, los cuales plantean un desafío clínico. La depresión, los
25 síntomas semejantes a la gripe y las reacciones cutáneas, se encuentran asociadas con el IFN- α subcutáneo, y la anemia hemolítica, se encuentra asociada con el tratamiento sostenido con ribavirina.

Se han identificado, ahora, un gran número de dianas moleculares potenciales, para el desarrollo de fármacos, como terapéuticos anti-VHC, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la NS2-NS3-autoproteasa, la NS3-proteasa, la NS3-helicasa y la NS5B-polimerasa. La RNA-polimerasa RNA-dependiente, es absolutamente esencial para la replicación del genoma de RNA, de hebra individual, de sentido positivo. Esta enzima, se ha ganado un significativo interés, entre los especialistas químico-médicos.

Los inhibidores nucleósidos, pueden actuar, bien ya sea como un terminador de cadena, o bien ya sea como un inhibidor competitivo que interfiere con el enlace de nucleótidos a la polimerasa. La función, como un terminador de cadena al análogo de nucleósido, debe recogerse, ser la célula, y convertirse, in vivo, en un trifosfato, para competir con el sitio de unión del nucleótido a la polimerasa. Esta conversión al trifosfato, se mediatiza, usualmente, mediante quinasas celulares, las cuales imparten limitaciones estructurales adicionales en cualquier nucleósido. Adicionalmente, además, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC, a ensayos basados en células (J. A. Martin et al., U.S. Patent No. 6,846,810; C. Pierra et al., J. Med. Chem. 2006 49(22):6614-6620; J. W. Tomassini et al., Antimicrob. Agents and Chemother. 2005 49(5):2050; J. L. Clark et al., J. Med. Chem. 2005 48(17):2005).

Los inhibidores alostéricos no-nucleósidos de la transcritasa inversa del VIH, han probado ser una terapéutica

efectiva, solos, y en combinación con inhibidores nucleósidos, y con inhibidores de proteasa. Se han descrito algunas clases de inhibidores de HCV-NSSB, no nucleósidos, y se encuentran, actualmente, en varios estados de desarrollo, incluyendo a: bencimidazoles, (H. Hashimoto et al. WO 01/47833, H. Hashimoto et al. WO 03/000254, P. L. Beaulieu et al. WO 03/020240 A2; P. L. Beaulieu et al. US 6,448,281 B1; P. L. Beaulieu et al. WO 03/007945 A1); indoles, (P. L. Beaulieu et al. WO 03/0010141 A2); benzotiadiazinas, como por ejemplo, 1, (D. Dhanak et al. WO 01/85172 A1, registrado en fecha 5/10/2001; D. Chai et al., WO2002098424, registrado en fecha 6/7/2002, D. Dhanak et al. WO 03/037262 A2, registrado en fecha 10/28/2002; K. J. Duffy et al. WO03/099801 A1, registrado en fecha 5/23/2003, M. G. Darcy et al. WO2003059356, registrado en fecha 10/28/2002; D. Chai et al. WO 2004052312, registrado en fecha 6/24/2004, D. Chai et al. WO2004052313, registrado en fecha 12/13/2003; D. M. Fitch et al., WO2004058150, registrado en fecha 12/11/2003; D. K. Hutchinson et al. WO2005019191, registrado en fecha 8/19/2004; J. K. Pratt et al. WO 2004/041818 A1, registrado

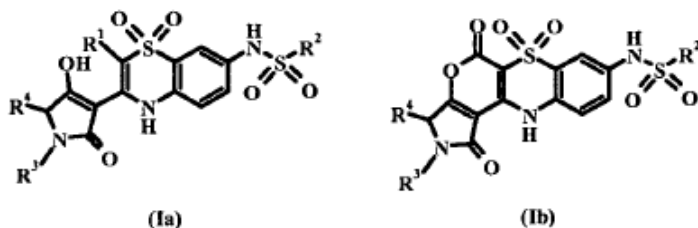


en fecha 10/31/2003); tiofenos, como por ejemplo; 2, (C. K. Chan et al. WO 02/100851 A2); benzotiofenos (D. C. Young y T.

R. Bailey WO 00/18231); β -cetopiruvatos (S. Attamura et al. US 6,492,423 B1, A. Attamura et al. WO 00/06529); pirimidinas (C. Gardelli et al. WO02/06246 A1); pirimidindionas (T. R. Bailey y D. C. Young WO00/13708); triazinas (K.-H. Chung et al. WO 02/079187 A1); derivados de rodanina (T. R. Bailey y D. C. Young WO 00/10573, J. C. Jean et al. WO 01/77091 A2); 2,4-dioxopyrans (R. A. Love et al. EP 256628 A2); phenylalanine derivatives (M. Wang et al. J. Biol. Chem. 2003 278:2489-2495).

10 Los derivados de 1,1-dioxo-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ílo que inhiben la HCV NS5B, se han dado a conocer, por parte de J. F. Blake et al. en la publicación de la patente estadounidense U. S. No. 20060252785. el 1,1-dioxo-benzo[d]isotazol-3-ílo, el cual inhibe la HCV NS5B, se ha
15 dado a conocer por parte de J. F. Blake et al. en la publicación de patente estadounidense No. 2006040927.

La presente invención, está dirigida a nuevos compuestos heterocíclicos que inhiben la HCV-polimerasa, al uso de tales compuestos como sustancias terapéuticamente
20 activas, de una forma particular, como agente antivíricos para el tratamiento de trastornos mediatizados por el VHC (HCV), a procedimientos para el tratamiento de un trastorno mediatizado por el VHC, conteniendo, los citados compuestos y composiciones, una estructura en concordancia con la fórmula
25 Ia ó Ib



5

en donde,

R^1 , es halógeno, alquilo C_{1-3} , COR^5 , CH_2-COR^5 , CN ó CH_2CN ;

R^2 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -
 10 alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , NR^aR^b ó fenilo, en donde, los
 citados anillos de fenilo, se encuentran opcionalmente
 sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente
 seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en
 alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b y ciano;

15 R^3 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , ó
 fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentran
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, indepen-
 dientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo
 consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b ,
 20 nitro y ciano, ó piridinil-metilo, en donde, el citado
 piridinilo, se encuentra opcionalmente sustituido con
 halógeno;

R^4 , es alquilo C_{1-6} ó cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 , es OH, alcoxi C_{1-6} , NR^cR^d .

25 R^a y R^b , (i) tomadas independientemente, en cada caso,
 son hidrógeno, ó alquilo C_{1-6} , ó

(ii) tomadas conjuntamente, son $(CH_2)_n$, en
 donde, n, es 4-6 ó $(CH_2)_2X(CH_2)_2$, en donde, X, es O, S, NR^c ;

R^c y R^d son, independientemente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ; y, sales, hidratos y solvatos de éstos, farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de la presente invención, son adicionalmente de utilidad para inhibir la HCV-polimerasa, en células infectadas por VHC (HCV).

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia
10 ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba. La frase "tal y como se ha definido anteriormente, arriba", se refiere a la más amplia definición para cada grupo, tal y como se proporciona en la especificación o la reivindicación más
15 amplia. En la totalidad de las otras formas de presentación proporcionadas posteriormente, más abajo, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada forma de presentación, y que no están explícitamente definidos, retienen la más amplia definición proporcionada en la
20 especificación.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

25 R^3 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo

consistente en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, NR^aR^b, nitro y ciano, ó piridinil-metilo, en donde, el citado piridinilo, se encuentra opcionalmente sustituido con halógeno; y R¹, R², R⁴, R⁵, R^a, R^b, R^c, R^d, X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba. En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R¹, es halógeno; R², es alquilo C₁₋₆ ó cicloalquilo C₃₋₇; R³, es alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, ó fenil-alquilo C₁₋₃, en donde, el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, NR^aR^b, nitro y ciano; R⁴, es alquilo C₁₋₆; y R⁵, R^a, R^b, R^c, R^d, X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R¹, es halógeno; R², es alquilo C₁₋₆ ó cicloalquilo C₃₋₇; R³, es alquilo C₁₋₆ ó fenil-alquilo C₁₋₃, en donde, el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C₁₋₆, halógeno y alcoxi C₁₋₆; R⁴, es alquilo C₁₋₆; y R⁵, R^a, R^b, R^c, R^d, X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R¹, es halógeno; R², es alquilo C₁₋₆; R³, es

alquilo C_{1-6} , ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi C_{1-6} ; R^4 ,
 5 es alquilo C_{1-6} , y R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R^1 , es cloro; y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X
 10 y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R^1 , es halógeno; R^2 , es NR^aR^b ; R^3 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde,
 15 el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b , nitro y ciano; R^a y R^b , (i) tomadas independientemente, en cada caso, son hidrógeno, ó alquilo
 20 C_{1-6} , ó (ii) tomadas conjuntamente, son $(CH_2)_n$, en donde, n, es 4-6; y R^4 , R^5 , R^c , R^d y X, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula
 25 Ia, en donde, R^1 , es cloro; R^2 , es NR^aR^b ; R^3 , es alquilo C_{1-6} , ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el

grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b , nitro y ciano; R^4 , es alquilo C_{1-6} ; R^a y R^b , (i) tomadas independientemente, en cada caso, son hidrógeno, ó alquilo C_{1-6} , ó (ii) tomadas conjuntamente, son $(CH_2)_n$, en donde, n, 5 es 4-6; y R^4 , R^5 , R^c , R^d y X, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R^1 , es alquilo C_{1-6} ; y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , 10 R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R^1 y R^2 , son alquilo C_{1-6} ; R^3 , es alquilo C_{1-6} , ó 15 fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , halógeno ó alcoxi C_{1-6} ; y R^4 , R^5 , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, 20 arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R^1 , es COR^5 ; R^5 , es NR^cR^d ; y R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, 25 arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R^1 , es COR^5 ; R^2 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo

C₃₋₇, ó NR^aR^b; R³, es alquilo C₁₋₆, ó fenil-alquilo C₁₋₃, en donde, el citado fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, NR^aR^b, nitro y ciano; R⁴, es alquilo C₁₋₆; R⁵, es NR^cR^d; R^c y R^d, son hidrógeno; y R^a, R^b, X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En una forma de presentación, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ia, en donde, R¹, es COR⁵, R², es metilo R³, es 4-F-bencilo; R⁴, es tert.-butilo; R⁵, es NR^cR^d; R^c y R^d, son hidrógeno; y R^a, R^b, X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En una forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto en concordancia con la fórmula Ib, en donde, R², R³, R⁴, R^a, R^b, R^c, R^d, X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto para el tratamiento del VHC, compuesto éste, el cual es:

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

{3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,

5 {3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

{3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,,
15

{3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

20 *N*-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

{3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,
25

{3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirro]-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-

1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

{3-[(S)-5-*tert.*-butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

10 *N*-[3-((S)-1-Bencil-5-*tert.*-butil-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

15

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

20

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

25 *N*-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

Amida del ácido 3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-2-carboxílico,

5 Amida del ácido 3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-2-carboxílico,

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

25 *N*-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]-tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

Amida del ácido 3-[(S)-5-*tert.*-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

Amida del ácido 3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

Amida del ácido 3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, ó

N-[(S)-3-*tert.*-Butil-2-(4-fluoro-bencil)-1,5,6,6-tetraoxo-1,2,3,5,6,11-hexahidro-4-oxa-6 λ^6 -tia-2,11-diaza-ciclopenta[*a*]antracen-8-il]-metanosulfonamida (Ib, R² = Me, R³ = *tert.*-Bu, R⁴ = *p*-F-bencilo).

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^a, R^b, R^c, R^d, X

y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, como compuesto terapéuticamente activo, de una forma particular, como un agente antivírico y para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad
5 causada por el virus consistente en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV en inglés-).

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X
10 y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y por lo menos un modulador del sistema inmune y / o por lo menos un agente antivírico, que inhibe la replicación del VHC, como agentes antivíricos para el tratamiento de una enfermedad causada por virus consistente en el Virus de la
15 Hepatitis C (VHC, -ó HCV-).

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X
y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y
20 por lo menos un modulador del sistema inmune y / o por lo menos un agente antivírico, que inhibe la replicación del VHC, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por virus consistente en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV-).

25 Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y

un modulador del sistema inmune, modulador del sistema inmune éste, el cual se trata de un interferón, una interleucina, un factor de necrosis tumoral, o un factor estimulante del colon, como agentes terapéuticos para el tratamiento de una
5 enfermedad causada por virus consistente en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV-).

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X
10 y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un modulador del sistema inmune, modulador del sistema inmune éste, el cual se trata de un interferón, una interleucina, un factor de necrosis tumoral, o un factor estimulante del colon, para la fabricación de un medicamento para tratar una
15 enfermedad causada por virus consistente en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV-).

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X
20 y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un modulador del sistema inmune, modulador del sistema inmune éste, el cual se trata de un interferón, o de un interferón químicamente derivatizado, como agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad causada por virus consistente
25 en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV-).

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X

y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y por lo menos otro compuesto antivírico, compuesto(s) antivírico(s) éste (éstos), que es (son) un inhibidor de HCV-proteasa, otro inhibidor de HCV-proteasa, un inhibidor de HCV-helicasa, un inhibidor de HCV-primasa, y un de fusión de VHC, como agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad causada por virus consistente en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV-).

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y por lo menos otro compuesto antivírico, compuesto(s) antivírico(s) éste (éstos), que es (son) un inhibidor de HCV-proteasa, otro inhibidor de HCV-proteasa, un inhibidor de HCV-helicasa, un inhibidor de HCV-primasa, y un de fusión de VHC, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad causada por virus consistente en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV-).

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y por lo menos un portador o soporte, diluyente o excipiente, farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad causada por virus, consistente en el Virus de la

Hepatitis C (VHC, -ó HCV-), que comprende la administración, a un paciente que se encuentre en necesidad de éste, de una cantidad farmacéuticamente efectiva, de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad causada por virus, consistente en el Virus de la Hepatitis C (VHC, -ó HCV-), que comprende la co-administración, a un paciente que se encuentre en necesidad de éste, de una cantidad farmacéuticamente efectiva, de un compuesto en concordancia con la fórmula Ia ó Ib, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , X y n, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y por lo menos un modulador del sistema inmune y / o por lo menos un agente antivírico, que inhibe la replicación del HCV.

La frase "un" o "una) entidad, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a una o más unidades de la entidad en cuestión; así, por ejemplo, un compuesto, se refiere a uno o más compuestos, o por lo menos un compuesto. Como tales, los términos "uno" (o "una"), "uno(a) o más", y "por lo menos uno(a)", pueden utilizarse aquí, en este documento, de una forma intercambiable.

La frase "tal y como se ha definido aquí, anteriormente, arriba", se refiere a la más amplia definición proporcionada, la cual, generalmente, se encuentra en la especificación.

El término "opcional" u "opcionalmente", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa el hecho de que, un evento o circunstancia subsiguientemente descrito, debe ocurrir, si bien no de una forma necesaria, y que, la descripción, incluye casos en donde, el evento o circunstancia, acontece, y casos en los cuales éste no acontece. Así, por ejemplo, "opcionalmente sustituido", significa el hecho de que, la porción, puede ser hidrógeno o un sustituyente.

El término "alquilo C₁₋₆", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un residuo hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena ramificado o no ramificada, el cual contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo ó pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

Cuando el término "alquilo", se utiliza como un sufijo, seguido de otro término, como en "fenilalquilo" ó "hidroxialquilo", se pretende que éste se refiera a un grupo alquilo, tal y como se define anteriormente, arriba, que se encuentra sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre otro grupo específicamente mencionado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo", significa el radical R'R'', en donde, R', es un radical fenilo, y R'', es un radical alquilenos, tal y como se define aquí, en este documento, debiéndose entender el hecho de que, el punto de unión de la porción fenilo, se encontrará en el radical alquilenos.

El término "fenil-alquilo C_{1-6} ", se refiere así, de este modo, a un radical $R'R''$, en donde, R' , es un grupo fenilo, y R'' , es una cadena de alquilenos, que comprende de 1 a 6 metilenos.

5 El término "alquilenos", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo lineal, saturado, divalente, de 1 a 8 átomos de carbono, o un hidrocarburo divalente, saturado, ramificado, de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se indique de otro modo. Los ejemplos
10 de radicales alquilenos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "cicloalquilo C_{3-7} ", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un anillo carboxílico,
15 saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, a saber, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ó cicloheptilo.

El término "cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} ", se refiere al radical $R'R''$, en donde, R' , es cicloalquilo C_{3-7} y, R'' , es
20 alquilenos C_{1-3} , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba.

El término "alcoxi", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un grupo -O-alquilo, en donde, alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba,
25 tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros.

El término "halógeno", ó "halo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa flúor, cloro, bromo, ó yodo.

Los compuestos de la fórmula I, exhiben tautomerismo. Los compuestos tautoméricos, pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos, resultan de la migración de un átomo de hidrógeno, unido, de una forma covalente, entre dos átomos. Los tautómeros, de una forma general, existen en equilibrio, y los intentos que se han realizado para aislar un tautómero individual, producen, usualmente, una mezcla, cuyas propiedades químicas y físicas, son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio, depende de las características químicas dentro de la molécula. Así, por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, predomina la forma ceto; mientras que, en fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos usuales, incluyen tautómeros de ceto / enol, ($-C(=O)-CH-$ D $-C(-OH)=CH-$), amida / ácido imídico ($-C(=O)-NH-$ D $-C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH-D-C(-NHR)=N-$). Los dos últimos, son particularmente comunes en anillos de heteroarilo y heterocíclicos y, la presente invención, abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

El término "combinación", tal y como se utiliza aquí, en este documento, en referencia a la administración de una pluralidad de fármacos, en un régimen terapéutico, mediante una administración concurrente o secuencial de los fármacos, al mismo tiempo, o a diferentes tiempos. Una lista no

limitativa de tales tipos de polímeros, incluye a los homopolímeros de óxido de polialquileno, tales como el polietilenglicol (PEG), o el polipropilenglicol (PPG), polioles de polioxietilínicos, los copolímeros de éstos y los
5 copolímeros de bloque de éstos, con la condición de que se mantenga la solubilidad en agua de los polímeros de bloque. Una persona experta en el arte especializado de la técnica, estará al corriente de numerosos métodos para enlazar el polímero e interferón (véase, a título de ejemplo, A.
10 Kozlowski y J. M. Harris J. Control. Release 2001 72(1-3):217-24). Una lista no limitativa de IFN α químicamente derivatizado, en la presente invención, incluye PEG interferon- α -2a (PEGASYS®) y PEG interferon- α -2b (PEGINTRON®).

15 El término "solvato", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un compuesto de la presente invención, o una sal de éste, la cual incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente, unido mediante fuerzas intermoleculares no
20 covalentes. Los disolventes preferidos, son volátiles, no tóxicos, y / o aceptables, para la administración a humanos, en cantidades correspondientes a trazas.

El término "hidrato", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un compuesto de la presente
25 invención, o una sal de éste, la cual incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua, unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Las abreviaciones usualmente utilizadas, incluyen a:
acetilo (Ac), bencilo (Bn), butilo (Bu), N,N'-
diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE),
diclorometano (DCM), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-
5 dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), clorhidrato
de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo
(Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éter dietílico
(Et₂O), ácido acético (HOAc), metanol (MeOH), punto de fusión
(mp), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), espectro de masas
10 (ms), N-metilmorfolina (NMM), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-
propilo (*i*-Pr), piridina (pyr), temperatura ambiente (rt ó
RT), trietilamina (TEA ó Et₃N), tetrafluoroborato de O-
benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), tetrahi-
drofurano (THF). La nomenclatura convencional, incluyendo los
15 prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario*
(*tert*.-) y *neo*, tiene su significado usual, utilizando con
una porción alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney,
Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press,
Oxford.).

20 Los compuestos de la presente invención, pueden
fabricarse mediante una gran variedad de procedimientos, los
cuales se representan en los esquemas de reacción,
sintéticos, ilustrativos, que se muestran y se describen
posteriormente, a continuación. Los materiales de partida y
25 los reactivos utilizados en la preparación de estos
compuestos, generalmente, o bien se encuentran
comercialmente disponibles en el mercado, de procedencia de
proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., o

bien se preparan mediante procedimientos que son conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, los cuales se presentan en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volúmenes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª Edición, Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost e I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40. Los esquemas de reacción que se facilitan a continuación, son meramente ilustrativos de algunos procedimientos, mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse varias modificaciones de estos esquemas de reacción sintéticos, y éstos vendrán sugeridos a una persona experta en el arte especializado de la técnica, que se haya referido a la revelación contenida en esta solicitud.

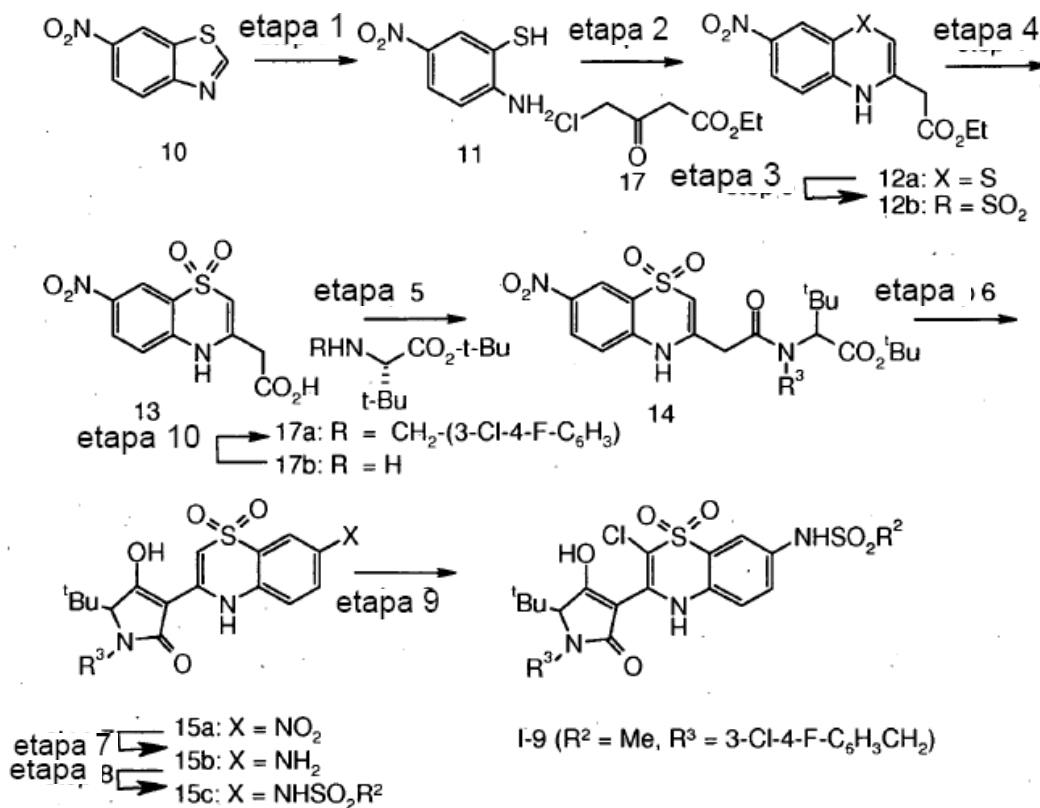
Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética, pueden aislarse y purificarse, en caso deseado, utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al filtrado, la destilación, la cristalización, la cromatografía y por el estilo. Tales tipos de materiales, pueden caracterizarse utilizando medios

convencionales, incluyendo a las constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifica de una forma contraria, las reacciones descritas aquí, en este documento, se llevan a
5 cabo bajo la acción de una atmósfera inerte, a la presión atmosférica, dentro de unos márgenes de temperatura de la reacción, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos límites que van desde aproximadamente -78°C , hasta aproximadamente 150°C , de una forma preferible, dentro de
10 unos límites que van desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 125°C , y de la forma más preferible, y de una forma conveniente, a aproximadamente la temperatura ambiental (o ambiente), como por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C .

15 Algunos compuestos, en los siguientes esquemas, se representan con sustituyentes generalizados; no obstante, una persona experta en el arte especializado de la técnica,, apreciarán inmediatamente el hecho de que, la naturaleza de los grupos R, pueden variar, para proporcionar los varios
20 compuestos contemplados en esta invención. No obstante, las condiciones de reacción, son a título de ejemplo, y las condiciones alternativas, son bien conocidas. Las secuencias de reacción, en los ejemplos que se facilitan a continuación, no pretenden limitar el ámbito de la invención, tal y como se
25 expone en las reivindicaciones.

ESQUEMA 1



15

Se procedió a preparar el éster etílico del ácido (7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (12b), mediante la alquilación y ciclización del 2-amino-5-nitro-tiofenol (11) y del 3-cloroacetoacetato de etilo (17), para proporcionar el [4H-benzo[1,4]tiazin-(3E)-iliden]-acetato de etilo (12a). El tiofenol 11, se preparó mediante la desunión del 6-nitro-benzotiazol (10; CAS Reg. No. 2942-06-5). La alquilación de los tioles y las aminas, se lleva a cabo, opcionalmente, en un disolvente o en una mezcla de disolventes, tales como DCM, DMF, PhH, tolueno, clorobenceno, THF, PhH/THF, dioxano, MeCN ó sulfolano, con una agente de alquilación, tal como el 3-cloroacetoacetato de alquilo, opcionalmente, en presencia de una base orgánica de amina

terciaria, en presencia de una base inorgánica, de una forma conveniente, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0 y 150°C, de una forma preferible, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0 y 100°C. La ciclización del intermediario aminocetona, acontece espontáneamente, bajo la condición de reacción, para proporcionar 12a. La oxidación del sulfuro a la correspondiente sulfona (12a → 12b) e hidrólisis del éster etílico (12a → 13), se realizó procediendo a utilizar protocolos estándar, para proporcionar 13.

La construcción de las 4-hidroxi-1,5-dihidro-pirrol-2-onas, se realizó mediante ciclización intra-molecular catalizada de ésteres 2-(alquil-(hetero)aril-acetilamino)-alcanoicos. La ciclización, se utilizó para la síntesis de fase sólida de ácidos tetrámicos (J. Matthews y R. A. Rivero, J. Org. Chem. 1998 63(14):4808-4810). Las amidas requeridas 14, se prepararon mediante condensación, de ambos, 13, con un α-aminoácido N-sustituido 17a. Una persona experta en el arte especializado de la técnica, apreciará el hecho de que, los aminoácidos con una sustitución diversa en la posición α, son muy accesibles, y pueden utilizarse para preparar compuestos, dentro del ámbito de la presente invención.

La acilación de 17a, se realiza mediante metodología estándar. Tales tipos de acilación, se llevan a cabo, de una forma conveniente, con un haluro de acilo correspondiente o anhídrido de ácido, en un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, dioxano,

benceno, tolueno, MeCN, DMF, solución acuosa de hidróxido
sódico, ó sulfolano, opcionalmente, en presencia de una base
orgánica o inorgánica, a temperaturas correspondientes a un
valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre -20
5 y 200°C, pero, de una forma preferible, a temperaturas
correspondientes a un valor comprendido dentro de unos
márgenes situados entre -10 y 160°C. Las bases orgánicas
preferidas, por ejemplo, las aminas terciarias, incluyen,
aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a TEA,
10 DIPEA y piridina. Las bases inorgánicas típicas, incluyen,
aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, al K₂CO₃
y al NaHCO₃.

La acilación, debe también llevarse a cabo, con el
ácido carboxílico libre, en presencia de un agente activante
15 de ácidos, o un agente deshidratante, como por ejemplo,
cloroformiato de isobutilo; carbodiimidas tales como EDCI ó
DCC, opcionalmente, en presencia de una aditivo, tal como
HOBT, N-hidroxisuccinimida ó TBTU, en presencia de una base,
tal como DIPEA ó NMM; DCI ó N,N'-tionildiimidazol; ó
20 Ph₃P/CCL₄, a temperaturas correspondientes a un valor
comprendido dentro de unos márgenes situados entre -20 y
200°C, pero, de una forma preferible, a temperaturas
correspondientes a un valor comprendido dentro de unos
márgenes situados entre -10 y 100°C.

25 El N-sustituyente del anillo de pirrolidona, puede
introducirse mediante la alquilación o alquilación reductora
de 17b. Los procedimientos, proporcionan una significativa
flexibilidad en la selección y la introducción de un N-

sustituyente. La aminación reductora, se lleva a cabo, de una forma preferible, procediendo a combinar una amina y compuesto carbonilo, en presencia de un complejo de hidruro metálico, tal como borhidrato sódico, borhidrato de litio, 5 cianoborhidrato sódico, borhidrato de zinc, triacetoxiborhidrato de sodio, ó borano / piridina, de una forma conveniente, a un valor pH de 1-7, o con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación, como por ejemplo, en presencia de paladio / carbón vegetal,, a unan 10 presión de hidrógeno correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 1 a 5 bar, de una forma preferible, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

15 Opcionalmente, se añade un agente deshidratante, tal como tamices moleculares, ó Ti(IV)(O-i-Pr)_4 , con objeto de facilitar la formación de la imina intermediaria, a la temperatura ambiente. Puede también ser ventajoso, el proceder a proteger los grupos potencialmente reactivos, 20 durante la reacción con grupos protectores convencionales, los cuales se dividen, otra vez, mediante métodos convencionales, después de la reacción. Los procedimientos de aminación reductora, han sido revisados: R. M. Hutchings y M. K. Hutchings Reduction de C=N toCHNHbv Metal Hydrides in 25 Comprehensive Organic Synthesis col. 8,I. Fleming (Ed) Pergamon, Oxford 1991 pp. 47-54.

La ciclización intramolecular inducida por *tert.*-butóxido de sodio, de 14, proporciona la 4-hidroxi-1-(3-

metil-butyl)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (15a). Mientras que, la ciclización, se ejemplariza aquí, mediante *tert.*-butóxido de sodio, podrían utilizarse, de una forma intercambiable, una variedad de bases fuertes, incluyendo al *tert.*-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio (y tras dialquilamidas de litio), hexametildisilazano de litio, e hidruro sódico. La reacción, usualmente, se lleva a cabo en disolventes eterales, tales como THF, dioxano, ó DME. Pueden también utilizarse, en la ciclización, los alcóxidos de sodio o de potasio, en disolventes alcohólicos. La reacción, puede llevarse a cabo a temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre -70 y 60°C.

La reducción del grupo nitro (15a → 15b), y la sulfonación (15b → 15c), se llevaron a cabo mediante protocolos estándar. Se conocen numerosos procedimientos para la reducción de los grupos nitro y, una persona experta en el arte especializado de la técnica, podría rápida y fácilmente elegir las condiciones apropiadas. La sulfonilación, se lleva a cabo con el cloruro de alquilsulfonilo apropiado. Los cloruros de sulfonilo, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos. La cloración del anillo de triazina, se realizó con cloruro de trifluorometilsulfonilo, como agente clorante. (G. H. Hakimelahi y G. Just, Tetrahedron Lett, 1979 3643-44)

Otros sustituyentes, en la posición 2 del anillo de tiazina, se introdujeron mediante sustitución electrofílica

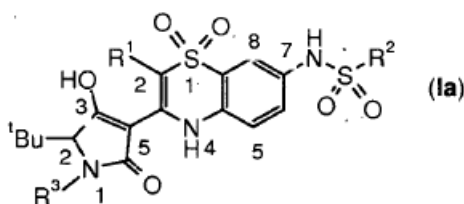
de análogos de la porción 2-cloro. Los reactivos para la fluoración electrofílica, se han descrito (véase, por ejemplo, S. D. Taylor et al. Tetrahedron 1999 55:12431-12477), y el tratamiento de la tiazina con N-
5 fluorobencenosulfonamida, proporcionó el compuesto de 2-fluoro. Así, de este modo, el sustituyente 2-metilo, se introdujo procediendo a poner en contacto la tiazina con formaldehído, en presencia de cianoborhidrato sódico, bajo unas suaves condiciones ácidas. Bajo estas condiciones, el
10 compuesto intermediario de hidroximetilo, se reduce, mediante el hidruro (hidrato), al correspondiente sustituyente de metilo. Una persona experta en el arte especializado de la técnica, reconocerá el hecho de que, las condiciones, serían también aplicables a otros compuestos de carbonilo,
15 suficientemente electrofílicos, para reaccionar con el anillo de tiamina. Los cianuros de sulfonilo (como por ejemplo, el cianuro de toluenosulfonilo), tienen dos centros potencialmente electrofílicos, el átomo de azufre y el átomo de carbono del cianuro, en yuxtaposición. En la práctica, el
20 carbono del cianuro, es más electrofílico, y se encuentra sujeto a la reacción, con los centros nucleofílicos (véase, por ejemplo, A. M. van Leusen y J. C. Jagt, Tetrahedron Lett. 1970 12:967-970), y la puesta en contacto de la tiamina, con el cianuro de p-toluenosulfinilo, proporciona el derivado de
25 2-ciano, el cual se hidrolizó a la amida, utilizando procedimientos estándar.

Los ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención, y dentro del ámbito de la presente

invención, se proporcionan en la tabla que se facilita a continuación. Los ejemplos y preparaciones, que siguen a continuación, se proporcionan para facilitar, a aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, el entendimiento y la práctica más claros, de la presente invención. Éstos deben no considerarse como siendo limitativos del ámbito de la invención, sino, únicamente, como siendo ilustrativos y representativos de éstos.

De una forma general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud, se basa en AUTONOM®, v. 4,0, un sistema computerizado del Beilstein Institute, para la preparación de la nomenclatura sistemática de IUPAC. Si existe una discrepancia entre la estructura representada y el nombre asignado a esta estructura, se le acordará mayor peso a la estructura representada. Adicionalmente, además, si la estereoquímica de la estructura o una porción de una estructura, no se encuentran indicados, con, por ejemplo, líneas en negrita o líneas discontinuas (mediante guiones), la estructura o porción de la estructura, deberá interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de ésta. Los sistemas de numeración que se facilitan a continuación, para estos sistemas de anillo, son de la forma que sigue, según se muestra en la TABLA 1.

TABLA 1

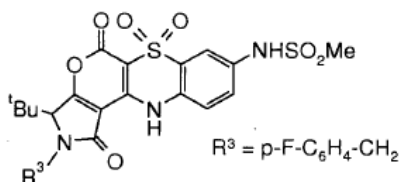


N° de							
	<u>comp.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>mw</u>	<u>mp (° C)</u>	<u>ms</u>
5	I-1	Me	Me	CH2- <i>p</i> -C6H4F	549,64	170-174	
	I-2	Cl	Me	<i>iso</i> -amilo	532,08	142-145	
	I-3	Cl	Me	CH2- <i>p</i> -C6H4F	570,06	144-148	
	I-4	Cl	Et	CH2- <i>p</i> -C6H4F	584,09	136-140	
	I-5	Cl	<i>c</i> -C3H5	CH2- <i>p</i> -C6H4F	596,10	137-141	
10	I-6	Cl	Me	CH2-4-F-3-Me-C6H3	584,09	140-146	
	I-7	Cl	Et	CH2-4-F-3-Me-C6H3	598,11	130-135	
	I-8	Cl	<i>c</i> -C3H5	CH2-4-F-3-Me-C6H3	610,12	127-131	
	I-9	Cl	Me	CH2-3-Cl-4-F-C6H3	604,51	147-151	
	I-10	Cl	Et	CH2-3-Cl-4-F-C6H3	618,53	140-144	
15	I-11	Cl	<i>c</i> -C3H5	CH2-3-Cl-4-F-C6H3	630,54	137-141	
	I-12	Cl	Et	<i>iso</i> -amilo	546,11	125-165	
	I-13	Cl	Me	5-F-piridin-2-ilo	571,05		571,2
	I-14	Cl	Me	CH2Ph	552,07	148-152	
	I-15	Cl	Me	(CH2)2- <i>c</i> -C5H9	558,12	137-141	
20	I-16	Cl	Me	CH2-4-F-3-MeO-C6H3	600,09	139-144	
	I-17	Cl	Me	(CH2)2- <i>c</i> -C3H5	530,06		530,1
	I-18	F	Me	CH2-4-F-3-Me-C6H3	567,63		566,2
	I-19	CN	Me	CH2- <i>p</i> -C6H4F	560,63		559,2
	I-20	-CONMe2	Me	CH2- <i>p</i> -C6H4F	606,69	140	605,1
25	I-21	-CONH2	Me	CH2- <i>p</i> -C6H4F	578,64		579,0
	I-22	Cl	<i>c</i> -C3H5	iso-amilo	558,12		558,1
							556,1
	I-23	-CN	Me	CH2-4-F-3-Cl-C6H3	595,07		595,1
	I-24	-CN	Me	CH2-4-F-3-MeO-C6H3	590,65	218	589,2
	I-25	-CN	Me	CH2-4-F-3-Me-C6H3	574,65	>250	573,0

Continuación tabla 1

N° de

	<u>comp.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>mw</u>	<u>mp (°C)</u>	<u>ms</u>
	I-26	CN	Me	<i>iso</i> -amilo	522,64	>250	521,2
5	I-27	-CN	Me	(CH ₂) ₂ - <i>C</i> -C ₃ H ₅	520,63		521,1
	I-28	-CN	Me	(CH ₂) ₂ - <i>C</i> -C ₅ H ₉	548,68	>250	
	I-29	-CONH ₂	Me	<i>iso</i> -amilo	540,66	150-155	541,1
	I-30	-CONH ₂	Me	CH ₂ -4-F-3-Me-C ₆ H ₃	592,67	168-172	593,0
	I-31	Me	Me	<i>iso</i> -amilo	511,66	210-215	510,2
10	I-32				561,61	120	560,2



(mw = peso molecular; mp = punto de fusión; ms =
15 espectro de masas)

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación oral y portadores o soportes. La administración oral, puede ser en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas,
20 cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención, son eficaces, cuando se administran por otras rutas o vías de administración, incluyendo la vía parenteral continua (goteo intravenoso), la vía intramuscular, la vía
25 intravenosa, y la administración mediante supositorios, entre otras vías o rutas de administración. La forma preferida de administración, es generalmente la oral, utilizando un conveniente régimen diario de dosificación, el cual puede

ajustarse en concordancia con el grado de aflicción y la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, conjuntamente
5 con uno o más excipientes, portadores o soportes, o diluyentes convencionales, pueden en emplazarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación, pueden estar comprendidas por ingredientes
10 convencionales en proporciones convencionales, con compuestos o principios activos adicionales, o sin éstos, y las formas de dosificación unitarias, pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo, comensurado o proporcionado con la dosificación diaria que se pretende
15 utilizar. Las composiciones farmacéuticas, pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, materias en polvo, formulaciones de liberación sostenida,, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones elixires, o cápsulas rellenas, para el uso oral; o
20 en forma de supositorios, para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles, para el uso parenteral. Una preparación típica, contendrá aproximadamente una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde
25 aproximadamente un 5%, hasta aproximadamente un 95%, del compuesto o compuestos activo(s) (referido a peso/peso). El término "preparación" o "forma de dosificación", pretende incluir ambas, las formulaciones sólidas y las formulaciones

líquidas, del compuesto activo y, una persona experta en el arte especializado de la técnica, apreciará el hecho de que, un ingrediente activo, puede existir en diferentes preparaciones, en dependencia de órgano o tejido diana y en la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un compuesto que es de utilidad en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente, segura, no tóxica y no considerada como no deseable, desde el punto de vista biológico o desde cualquier otro punto de vista, e incluye a excipientes que son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico. Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse solos, pero, generalmente, se administrarán en mezcla, con no o más excipientes, diluyentes, o portadores o soportes, farmacéuticamente apropiados, seleccionados en concordancia con la vía o ruta de administración pretendida, la práctica farmacéutica estándar.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo, puede también conferir, inicialmente, una propiedad farmacocinética deseable, en el ingrediente activo, la cual se encontraba ausente en la forma de no sal, y puede incluso afectar de una forma positiva, la farmacocinética del ingrediente activo, con respecto a su actividad terapéutica, en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable", de un compuesto, significa una sal que es farmacéuticamente aceptable, y que posee la deseada actividad farmacológica del compuesto progenitor. Tales tipos de sales, incluyen: sales

de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, y por el estilo; o formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido

5 acético, el ácido propiónico, el ácido hexanóico, el ácido ciclopentanopropiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido láctico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido maléico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido el

10 ácido benzóico, el ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido 1,2-etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido benzenosulfónico, el ácido 4-clorobencenesulfónico, el ácido 2-naftalenosulfónico,

15 el ácido 4-toluenosulfónico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, el ácido glucoheptónico, el ácido 3-fenilpropiónico, el ácido trimetilacético, el ácido tert.-butilacético, el ácido laurilsulfúrico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el

20 ácido hidroxinaftóico, el ácido salicílico, el ácido el ácido esteárico, el ácido mucónico, y por el estilo; ó (2) sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto progenitor, o bien se encuentra reemplazado por un ión metálico, como por ejemplo, un ión de metal alcalino, en

25 ión alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y por el estilo. Debería entenderse el hecho de que, todas las

referencias a sales farmacéuticamente aceptables, incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas de cristal (polimorfos), tal y como se definen aquí, de la misma sal de adición de ácido.

5 Las preparaciones de formas sólidas, incluyen a las materias en polvo, tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador o soporte sólido, puede ser una o más sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes saborizantes (condimentos),
10 solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material encapsulante. En las materias en polvo, el portador o soporte, generalmente, es un sólido finalmente dividido, el cual es una mezcla con el componente activo, finamente
15 dividido. En tabletas, el componente activo, generalmente, se mezcla con el portador o soporte, que tiene la necesaria capacidad de unión, en proporciones apropiadas, y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los portadores o soportes apropiados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en
20 cuanto a éstos, al carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao,, y por el estilo. Las preparaciones en forma sólida, adicionalmente al
25 componente activo, contiene colorantes, saborizantes (condimentos), tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y por el estilo.

Las formulaciones líquidas, son también apropiadas para la administración oral, incluyendo dichas formulaciones, a las emulsiones, los jarabes, los elixires, las soluciones acuosas, las suspensiones acuosas. Éstas, incluyen a las preparaciones en forma sólida, las cuales se pretende convertir a preparaciones en forma líquida, poco antes de su uso. Las emulsiones, pueden prepararse en soluciones, como por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como la lecitina, el monooleato de sorbitán, o la acacia. Las soluciones acuosas, pueden prepararse procediendo a disolver el componente activo en agua, y añadiendo colorantes, saborizantes (condimentos), agentes estabilizantes y agentes espesantes, que sean apropiados. Las suspensiones acuosas, pueden prepararse procediendo a dispersar el componente activo, finamente dividido, en agua, con material viscoso, tal como las gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración parenteral (como por ejemplo, mediante inyección, como por ejemplo, inyección mediante bolos, o mediante infusión continua), y pueden presentarse en forma de dosis unitarias, en ampollas, jeringas pre-llenadas, infusiones de pequeño volumen, o en recipientes contenedores multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones, pueden tomar formas tales como las consistentes en suspensiones, soluciones, o emulsiones en

aceite o en vehículos acuosos, como por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de portadores o soportes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes, o vehículos, incluyen al propilenglicol, polietilenglicol, 5 aceites vegetales, (como por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (como por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como los consistentes en agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes o de suspensión, agentes 10 estabilizantes y / o agentes dispersantes. De una forma alternativa, el ingrediente activo, puede encontrarse en forma de una materia en polvo, obtenida mediante el aislamiento aséptico de un sólido estéril, o mediante liofilización, a partir de una solución, para la 15 constitución, antes de se uso, con un vehículo apropiado, como por ejemplo, agua estéril, exenta de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración como supositorios. Se procede, en primer lugar, a fundir una cera de bajo punto de 20 fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y, el componente activo, se dispersa, de una forma homogénea, como por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea, fundida, se vierte, a continuación, en moldes provistos del tamaño conveniente, y se dejan enfriar y 25 solidificar.

Los compuestos de la presente invención, pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o proyecciones

pulverizadas (sprays), contienen, adicionalmente al ingrediente activo, aquéllos portadores o soportes que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como siendo apropiados.

5 Cuando se desee, las formulaciones, pueden prepararse con recubrimientos entéricos, para una administración con liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Así, por ejemplo, los compuestos de la presente invención, pueden formularse en dispositivos de suministro transdérmico
10 o subcutáneo de fármacos. Estos sistemas de suministro, son ventajosos, cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto, y cuando es crucial el beneplácito o conformidad del paciente, con un régimen de tratamiento. Los compuestos, en sistemas de suministro transdérmico, frecuentemente, se
15 encuentran unidos a soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés, puede también combinarse con un mejorador o intensificador de la penetración, como por ejemplo, Azone (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro de liberación sostenida, se insertan
20 subcutáneamente, en la capa subdérmica, mediante cirugía, o mediante inyección. Los implantes subdérmicos, encapsulan el compuesto, en una membrana soluble en lípidos, como por ejemplo, caucho de silicona, ó un polímero biodegradable, como por ejemplo, ácido poliacético.

25 Las formulaciones apropiadas, conjuntamente con portadores o soportes, diluyentes, y excipientes, se describen en Remington: The Science and Practice de Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª

edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones, puede modificar las formulaciones, dentro de las enseñanzas de la especificación, para proporcionar numerosas formulaciones, para una vía o ruta particular de administración, sin convertir a las composiciones de la presente invención en inestables o comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos, para convertirlos en más solubles en agua, o en otro vehículo, por ejemplo, puede realizarse fácilmente, mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), las cuales son bien conocidas, por parte de aquellas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica. Se encuentra también dentro de los conocimientos de las personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica, la potestad de modificar la vía o ruta de administración y el régimen de dosificación, de un compuesto particular, con objeto de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos, para la obtención de un máximo efecto en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad, en un individuo. La dosis, se ajustará a los requerimientos individuales, en cada caso particular. Dicha dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites, en dependencia de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad, y las condiciones

generales de salud del paciente, otros medicamentos con los cuales se esté tratando el paciente, la ruta o forma de administración, y las preferencias y experiencia del médico practicante involucrado. Para la administración oral, será
5 apropiada una dosis diaria correspondiente a una cantidad diaria comprendida dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, por día, en monoterapia o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida, es la
10 correspondiente a una cantidad diaria comprendida dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, por día, de una forma más preferida, una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso
15 corporal, por día, y de una forma mayormente preferida, aproximadamente 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por día. Así, de este modo, para la administración a una persona de 70 kg de peso, los márgenes de dosificación, serán los correspondientes a una cantidad comprendida dentro
20 de unos márgenes que van desde aproximadamente 7 mg a aproximadamente 0,7 g, por día. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosificación o dosis individual, o como dosificaciones divididas, efectuándose ésta, de una forma preferible, a razón de una dosificación dividida entre
25 1 y 5 dosificaciones por día. De una forma general, el tratamiento, se inicia con dosificaciones más pequeñas, las cuales son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosificación, se incrementa, mediante

pequeños incrementos, hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Una persona usualmente experta en el tratamiento de las enfermedades que se describen aquí, en este documento, serán capaces, sin una experimentación
5 excesiva, y en dependencia y concordancia con los conocimientos personales, su experiencia, y las revelaciones de la presente solicitud de patente, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva, de los compuestos de la presente invención, para una enfermedad y paciente dados.

10 En formas de presentación de la presente invención, el compuesto activo, o una sal, puede administrarse en combinación con otro agente antiviral, tal como un nucleósido inhibidor de la HVC-polimerasa, otro inhibidor no nucleósido de la HVC-polimerasa, un inhibidor de HCV-proteasa,
15 interferón, o un interferón químicamente derivatizado. Cuando el compuesto activo o su derivado o sal, se administran en combinación con otro agente antiviral, la actividad, puede incrementarse, con respecto a la del compuesto progenitor. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, dicha
20 administración, puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósido. "Administración concurrente, tal y como se utiliza aquí, en este documento, incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o a diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes al
25 mismo tiempo, puede realizarse mediante una formulación individual que contenga dos o más ingredientes activos, o mediante la administración simultánea de dos o más formas de dosificación, con un agente activo individual.

De una forma general, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, y opcionalmente, uno o más agentes antivirales, es una cantidad efectiva para reducir la carga viral o lograr una respuesta viral sostenida a la terapia. Los indicadores de utilidad para una respuesta sostenida, adicionalmente a la carga viral, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la fibrosis hepática, elevación de los niveles de transaminasas en suero, y la actividad macroinflamatoria en el hígado. Un ejemplo usual, el cual pretende ser ejemplificante y no limitativo de un marcador, es la alanina transaminasa en suero (ALT), la cual se mide mediante ensayos clínicos estándar. En algunas formas de presentación de la invención, un régimen de tratamiento efectivo, es un régimen de tratamiento que reduce los niveles de ALT, a un valor de menos de 45 UI/ml en suero.

Las preparaciones farmacéuticas son, preferiblemente, en formas de dosificación unitarias. En dichas formas, la preparación, se subdivide en dos dosis unitarias, que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La dosificación unitaria, puede consistir en una preparación envasada, conteniendo, el envase, cantidades discretas de preparación, tales como tabletas envasadas, cápsulas, y materias en polvo, en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación individual, puede ser una cápsula, tableta, píldora o pastilla, en sí misma, o ésta puede ser el número apropiado de cualesquiera de éstas, en forma envasada.

Ejemplo 1

N-{3-[(*S*)-5-*tert.*-Butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ6-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (**I-9**; véase el ESQUEMA 1)

Etapas 1 y 2

A una solución de 6-nitrobenzotiazol (**10**, 10,2 g, 57 mmol) en EtOH (500 ml), se le añadió KOH (7,0 g, 125 mmol). La reacción se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, se enfrió a una temperatura de 0°C. Se procedió a añadir cloroacetoacetato de etilo (9,3 g, 57 mmol) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se vertió en HCl 1 N (500 ml) y, el sólido resultante, se recolectó. El sólido, se disolvió en EtOAc. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y, el disolvente, se eliminó, mediante la acción de presión reducida. El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO₂, eluyendo con 10% EtOAc/hexano, para proporcionar 0,61 g (70%) de **12a**: LCMS temperatura ambiente 3,48 minutos, M+H.

Etapa 3

A una solución de **12a** (22 g, 81 mmol) en acetona (250 ml) y THF (50 ml), se le añadió HCO₂H (37 g, 810 mmol). La mezcla, se enfrió a una temperatura de 10°C, utilizando un baño de hielo. Se procedió a añadir KMnO₄ (32 g, 200 mmol), lentamente, mediante la acción de una agitación vigorosa. Se dejó que la reacción se calentara a la temperatura ambiente,

en un transcurso de tiempo de dos horas, mediante agitación. Se procedió a eliminar el disolvente, bajo la acción de presión reducida. Se añadió agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla, se filtro y, el sólido se lavó con agua y EtOAc.

5 Se procedió a combinar el filtrado y el lavado y, los orgánicos, se separaron. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con HCl 1N, NaHCO₃ saturado, y salmuera. Los orgánicos, se secaron (MgSO₄) y, el disolvente, se eliminó mediante la acción de presión reducida. El residuo, se

10 trituró con DCM y, el sólido resultante, se filtró, para proporcionar 8,3 g (34%) de 12b: LCMS RT 3,15 minutos, M+H.

Etapa 4

A una suspensión de **12b** (3,0 g, 10 mmol) en MeOH (100 ml), se le añadió NaOH 1N (100 ml). Esta mezcla, se agitó a

15 la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se procedió a eliminar el MeOH, mediante la acción de presión reducida y, el residuo, se acidificó, mediante la adición de HCl 1N. Se procedió a recoger el sólido, y éste se lavó con agua y EtOAc, para proporcionar

20 2,4 g (8,5 mmol) de **13**: LCMSRT 1,87 minutos.

Etapa 5

A una solución de **13** (1,0 g, 3,5 mmol) y **17a** (1,2 g, 3,5 mmol) en DMF (10ml), se le añadió DCC (0,44 g, 3,5 mmol). La reacción, se agitó a la temperatura ambiente durante un

25 transcurso de tiempo de 2 horas. Se añadió HCl 1N (100 ml) y se procedió a recoger el sólido resultante. was added and the resulting solid was collected. El sólido, se lavó con agua, y, a continuación, se disolvió en EtOAc. La solución de

EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y, el disolvente volátil, se eliminó mediante la acción de presión reducida, para proporcionar 2,1 g (3,5 mmol) de **14**: LCMS RT 3,6 minutos, M-H.

5 Etapa 6

Se procedió a agitar una mezcla de **14** (2,1 g, 3,5 mmol) y *tert.*-BuONa (850 mg, 8,8 mmol) en EtOH (50 ml), a una temperatura de 60° C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La reacción, se extinguió mediante la adición de HCl
10 1N, hasta que se acidificó la reacción. Se recolectó el sólido resultante, y se lavó con HCl 1N (50 ml). El sólido, se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica, se lavó (MgSO₄) y, el disolvente, se eliminó, mediante la acción de presión reducida, para proporcionar 1,8
15 g (100%) de **15a**: LCMS RT 2,9 minutos, M-H.

Etapa 7

Se procedió a disolver una mezcla de **15a** (1,8 g, 3,5 mmol), en EtOH (50 ml) y Pd/C (10% del tipo Degussa, 250 mg). La mezcla, se agitó de una forma vigorosa, bajo un globo de
20 H₂, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla, se filtró, a través de un tampón de CELITE® y, el disolvente, se eliminó, mediante la acción de presión reducida. El producto, se purificó mediante cromatografía de columna con 5% EtOAc/DCM. El residuo, se trituroó con DCM/Hexanos, para
25 proporcionar 0,900g (51%) de **15b**: LCMS 2,9 minutos, M-H.

Etapa 8

A una solución de **15b** (150 mg, 0,30 mmol) en piridina (5 ml)m, enfriada a una temperatura de 0°C, se le añadió

cloruro de metanosulfonilo (69 mg, 0,60 mmol). Después de proceder a agitar, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió NaOH 1N (30 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente, durante
5 un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla, se acidificó, mediante la adición de HCl 1N. El producto, se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, y se secaron (MgSO₄). El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO₂, eluyendo con 10% EtOAc/DCM
10 para proporcionar 0,110g (63%) de **15c**: LCMS 2,61 minutos, M-H.

Etapas 9

A una solución de **15c** (110 mg, 0,2 mmol) en piridina (5 ml), enfriada a una temperatura de 0°C se le añadió
15 cloruro de trifluorometanosulfonilo (29 mg, 0,17 mmol), como una solución 1M en DCE. Después de un transcurso de tiempo de 1,5 minutos, la reacción, se extinguió mediante la adición de HCl 1N, hasta que se acidificó la mezcla de reacción. El producto, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas
20 combinadas, se lavaron con salmuera, y se secaron (MgSO₄). El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO₂, eluyendo con 10% EtOAc/DCM, para proporcionar 44 mg (38%) de I-9: LCMS 3,67 minutos, M-H.

Etapas 10

25 A una solución de O(t.-Bu)-t.-butilglicina HCl (17b, 2,0 g, 8,9 mmol) en DCM (90 ml) que contenía HOAc (10 ml) se le añadió 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído (2,10 g, 13,4 mmol). Esta mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un

transcurso de tiempo de 18 horas. Se procedió a retirar el DCM, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se disolvió en EtOAc (100 ml), y se lavó con NaOH 1N y salmuera. Los orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se retiraron, mediante
5 la acción de presión reducida, para proporcionar 2,2 g (75%) de 17b: LEMS RT 3,13 minutos, M+H.

La {3-[(S)-5-tert.-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido
10 etanosulfónico, se preparó de una forma similar, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 8, se procedió a reemplazar el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo, para proporcionar 32 mg (41%) de I-10: LCMS RT 3,78 minutos, M-H.

15 La {3-[(S)-5-tert.-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico, se preparó de una forma similar, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa
20 8, se procedió a reemplazar el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de ciclopropanosulfónico, para proporcionar 52 mg (38%) de I-11: LCMS RT 3,80 minutos, M-H.

La N-{3-[(S)-5-tert.-butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó de la forma que se describe para I-9, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa
25 10, el 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído, se reemplazó por 3-

metil-4-fluorobenzaldehído, para proporcionar 58 mg (46%) de I-6: LCMS RT 3,66 minutos, M-H.

La {3-[(S)-5-tert.-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico, se preparó de la forma que se describe para I-6, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 8, se procedió a reemplazar el cloruro de metanosulfonilo, por cloruro de etanosulfonilo, para proporcionar 48 mg(43%) de I-7:LCMS RT 3,61 minutos, M-H.

La {3-[(S)-5-tert.-butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol--il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico, se preparó de la forma que se describe para I-6, excepto en cuanto a lo referente a que, en la etapa 8, el cloruro de metanosulfonilo, se reemplazó por el cloruro de ciclopropilsulfonilo, para proporcionar 48 mg (43%) de I-8: LCMS RT 3,61 minutos, M-H.

La N-{3-[(S)-5-tert.-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó de la forma que se describe para I-9, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 10, el 3-cloro-4-fluorobenzaldehído se, reemplazó por 4-fluoro-benzaldehído, para proporcionar 68 mg (46%) de I-3: LCMS RT 3,53 minutos, M-H.

La {3-[(S)-5-tert.-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-di-

hidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico, se preparó de la forma que se describe para I-3, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 8, el cloruro de metanosulfonilo, se reemplazó por cloruro de etanosulfonilo, para proporcionar 50 mg (47%) de I-4: LCMS RT 3,62 minutos, M-H.

La {3-[(S)-5-tert.-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropano sulfónico, se preparó de la forma que se describe para I-3, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 8, el cloruro de metanosulfonilo se reemplazó por cloruro de ciclopropanosulfonilo, para proporcionar 50 mg (47%) de I-5: LCMS RT 3,62 minutos, M-H.

La N-{3-[(S)-5-tert.-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó de la forma que se describe para I-9, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 10, el 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído, se reemplazó por 3-metil-butanal, para proporcionar 40 mg (29%) de I-2: LCMS RT 3,99 minutos, M+H.

La {3-[(S)-5-tert.-butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico, se preparó de la forma que se describe para I-2 excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 8, el cloruro de metanosulfonilo, se reemplazó por cloruro de

etanosulfonilo, para proporcionar 23 mg (22%) de I-12: LCMS RT 3,82 minutos, M-H.

La {3-[(S)-5-tert.-butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico, se preparó de la forma que se describe para I-2, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 8, el cloruro de metanosulfonilo, se reemplazó por ácido ciclopropanosulfónico, para proporcionar 40 mg (33%) de I-22: LCMS RT 3,87 minutos, M-H.

La N-{3-[(S)-5-tert.-butil-1-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó de la forma que se describe para I-9, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 10, el 3-cloro-4-fluorobenzaldehído, se reemplazó por ciclopentil-acetaldehído, para proporcionar 65 mg (38%) de I-15: LCMS RT 3,96 minutos, M-H.

La N-[3-((S)-1-bencil-5-tert.-butil-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida, se preparó de la forma que se describe para I-9, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 10, el 3-cloro-4-fluorobenzaldehído, se reemplazó por benzaldehído, para proporcionar 44 mg (21%) de I-14: LCMSRT 3,52 minutos, M-H.

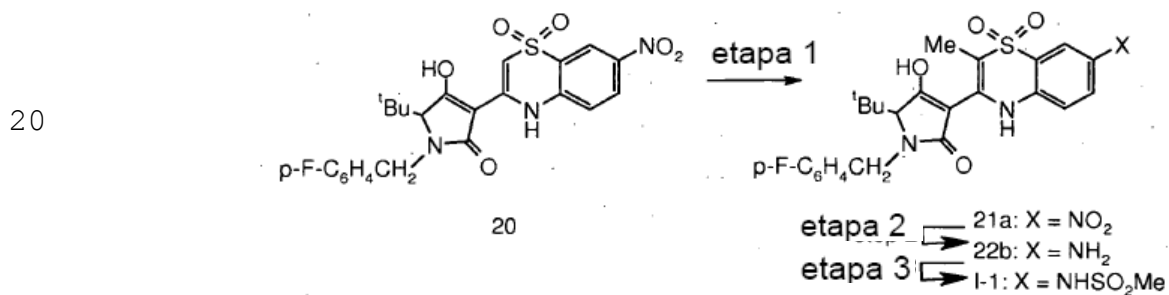
La N-{3-[(S)-5-tert.-butil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfona-

mida, se preparó de la forma que se describe para I-9 ,
 excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa
 10, el 3-cloro-4-fluorobenzaldehído, se reemplazó por 4-
 fluoro-3-metoxibenzaldehído, para proporcionar 44 mg (36%) de
 5 I-16: LCMS RT 3,41 minutos, M-H.

El 5-tert.-butil-1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-hi-
 droxi-3-(7-metanosulfonil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo-
 [1,4]tiazin-3-il)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona, se preparó de la
 forma que se describe para I-9, excepto en cuanto a lo
 10 referente al hecho de que, en la etapa 10, el 3-cloro-4-
 fluorobenzaldehído, se reemplazó por 5-fluoropicolin-
 aldehído, para proporcionar 80 mg (47%) de I-13: LCMS RT
 3,45 minutos, M+H.

Ejemplo 2

15 5-tert.-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-3-(7-
 metanosulfonil-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo-
 [1,4]tiazin-3-il)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona (I-1)



La 5-tert.-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-3-(7-
 25 nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-1,5-
 dihidro-pirrol-2-ona (20), se prepare mediante la secuencia
 utilizada para preparar 15a (ESQUEMA 1, etapas 1-6 y 10),
 excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa

10, el 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído, se reemplazó por 4-fluorobenzaldehído.

Etapa 1

A una solución de 20 (0,42 g, 0,86 mmol) y
5 formaldehído, (37% en agua, 0,70 g, 8,6 mmol) en MeCN (50 ml), se le añadió cianoborhidrato sódico (0,27 g, 4,3 mmol). Esta mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Se procedió a añadir HOAc, mediante procediendo de goteo, para ajustar el pH a un
10 valor de 4. Después de un transcurso de tiempo de 15 minutos, se añadió HCl 1N (20 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se añadió salmuera (50 ml) y, el producto, se extrajo en éter. Los extractos combinados, se secaron (MgSO_4) y, el disolvente, se eliminó,
15 mediante la acción de presión reducida. El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO_2 , eluyendo con DCM y, a continuación, 5% EtOAc/DCM, para proporcionar 175 mg (41%) de 21a: LCMS RT 3,16 minutos, M-H.

Etapa 2

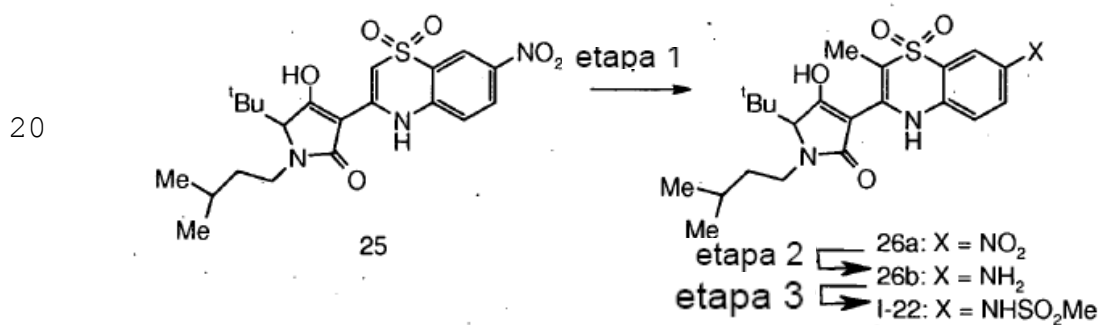
20 Se procedió a agitar una mezcla de 21a (0,175 g, 0,35 mmol), EtOH (50ml) y níquel Raney (dispersión, 1 ml), de una forma vigorosa, bajo un balón de H_2 , durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla, se filtró a través de un tampón de CELITE® y, el disolvente, se eliminó mediante la
25 acción de presión reducida. El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO_2 , eluyendo con 5% EtOAc/DCM. El eluido, se trituró con DCM/hexanos, para proporcionar 80 mg (48%) de 22b: LCMS 3,7 minutos, M+H.

Etapa 3

A una solución que se encontraba a una temperatura de 0°C, de 22b (80 mg, 0,17 mmol) en piridina (5 ml, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (39 mg, 0,34 mmol). Después de proceder a agitar, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió NaOH 1N (30 ml). La reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se añadió HCl 1N, hasta que se acidificó la mezcla. El producto, se extrajo en Et₂O. Los orgánicos, se lavaron con salmuera, y se secaron (MgSO₄). El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO₂, eluyendo con 10% EtOAc/DCM, para proporcionar 67 mg (72%) de I-1: LCMS 2,11 minutos, M-H.

Ejemplo 3

N-[3-(5-tert.-Butil-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida (I-31)



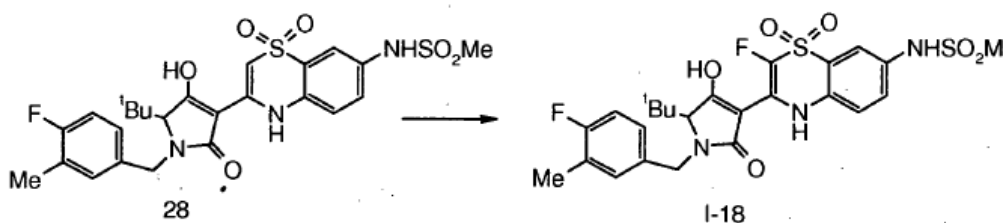
La 5-*tert.*-butil-1-isobutil-4-metil-3-(2-metil-7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona (25), se preparó mediante la secuencia utilizada para preparar 15a (ESQUEMA 1, etapas 1-6 y 10), excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 10, el 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído, se reemplazó por 3-metilbutanal.

La N-[3-(5-*tert.*-butil-1-isobutil-4-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida, se preparó de la forma que se describe para I-1 (Ejemplo 2), excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, en la etapa 1, el compuesto 20, se reemplazó por el compuesto 25, para proporcionar 30 mg (32%) de I-31: LCMS RT 4,37 minutos, M+H.

15 Ejemplo 4

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (I-18)

20

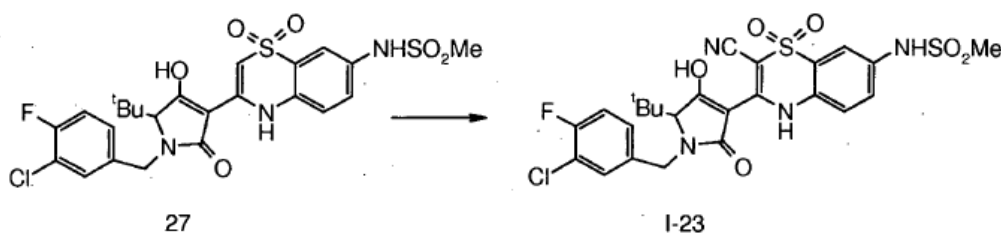


A una solución de 28 (100 mg, 0,182 mmol) en DCM (2 ml) y EtOH (1 ml), se le añadió K₂CO₃ (126 mg, 0,91 mmol) y N-fluorobencenesulfonimida (57 mg, 0,182 mmol). Esta mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se acidificó con HCl 1N y, la

mezcla resultante, se extrajo en EtOAc. Los extractos combinados, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se evaporaron, bajo la acción del vacío. El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO_2 , eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para proporcionar 11 mg (11%) de I-18: LCMS RT 3,64 minutos, M-H.

Ejemplo 5

N-{3-[5-tert.-Butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (I-23)



15

Se procedió a preparar tiazinas 2-ciano-sustituidas, utilizando la correspondiente tiazina insustituida en la posición 2. Estos precursores, se prepararon según se representa en el ESQUQMA 1 y se ejemplifica en el ejemplo 1, excepto en cuanto o lo referente que se omite la etapa 9. Se introduce el apropiado sustituyente de N-pirrolidona, procediendo a utilizar el apropiado aldehído, en la aminación reductora, en la etapa 10 del ejemplo 1.

A una solución de 27 (190 mg, 0,33 mmol) en piridina (5 ml), enfriada a una temperatura de 0° C, se le añadió cianuro de *p*-toluenosulfonilo (90 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió a añadir una

25

solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) se le añadió y, la mezcla resultante, se extrajo tres veces con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo la acción del vacío. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía de SiO₂, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para proporcionar 66 mg (33%) de I-23: LCMS RT 2,64 minutos, M+H.

La N- {3-[5-*tert.*-*b*util-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4] tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó de una forma análoga, a partir de la N-{3-[5-*tert.*-*b*util-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1, 4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (15c, R³ = 4-F-3-MeO-C₆H₃CH₂), para proporcionar 35 mg (24%) de I-24: LCMS RT 2,51 minutos, M-H.

La N- {3-[5-*tert.*-*b*util-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó de una forma análoga, a partir de la N-{3-[5-*tert.*-*b*util-1-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (15c, R³ = 4-F-C₆H₄CH₂) para proporcionar 80 mg (59%) de I-19: LCMS RT 2,42 minutos, M-H.

La N-{3-[5-*tert.*-*b*util-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó a partir de la N-{3-[5-*tert.*-*b*util-1-(4-fluoro-3-

metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (15c, R³ = 4-F-3-Me-C₆H₃CH₂), para proporcionar 14 mg (13%) de I-25: LCMS RT 3,44 minutos, M+H.

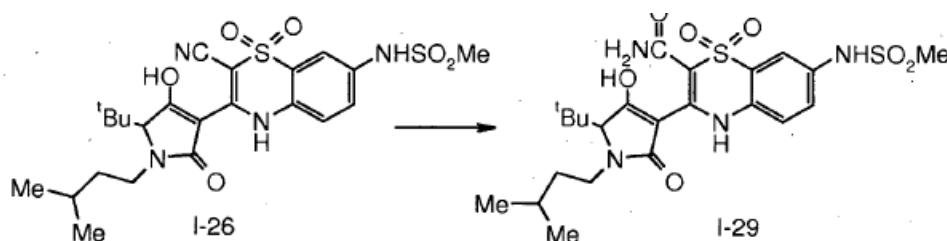
5 La N-{3-[5-**tert.**-butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó a partir de la N-{3-[5-**tert.**-butil-4-hidroxi-1-(3-metilbutyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-
10 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (15c, R³ = Me₂CH(CH₂)₂) para proporcionar 28 mg (27%) de I-26: LCMS RT 2,48 minutos, M-H.

La N-{3-[5-**tert.**-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-
15 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida se preparó a partir de la N-{3-[5-**tert.**-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (15c, R³ = **C**-C₃H₅-(CH₂)₂), para proporcionar 78 mg (49%) de I-
20 27: LCMS RT 2,40 minutos, M+H.

La N-{3-[5-**tert.**-Butil-1-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, se preparó a partir de la N-{3-[5-**tert.**-butil-1-(2-ciclopentil-
25 etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (15c, R³ = **C**-C₅H₉-(CH₂)₂), para proporcionar 27 mg (16%) de I-28: LCMS RT 2,71 minutos, M-H.

Ejemplo 6

Amida del ácido 3-[(S)-5-*tert.*-Butil-4-hidroxil-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-7-metanosulfonylamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico (I-29)



Se procedió a agitar una solución de I-26 (217 mg, 0,40 mmol), HCl 1N (50 ml) y THF (10 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se añadió EtOAc (50 ml) y, la fase orgánica, se separó. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó, bajo la acción del vacío. El producto, se purificó mediante cromatografía en SiO₂, eluyendo con 2,5% MeOH/DCM, para proporcionar 32 mg, (15%) de I-29: LCMS RT 3,40 minutos, M+H.

La amida del ácido 3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(4-fluorobencil)-4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico, se preparó de una forma análoga, a partir del compuesto I-19, para proporcionar 15 mg (29%) del compuesto I-21: LCMS RT 3,30 minutos, M+H.

La amida del ácido 3-[(S)-5-*tert.*-butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico, se preparó de una forma análoga, a

Ejemplo 7

10



20

Ejemplo 30

Actividad de HCV NS5B RNA polimerasa

25

y secada, que contiene el producto de RNA radiomarcado. La luz emitida por el centelleante, es proporcional a la cantidad de producto de RNA generado por el NS5B570n-BK, en el punto final de la reacción.

5 La HCV-polimerasa histidina N-terminal marcada, derivada de la cepa HCV-BK, genotipo Ib(NS5B570n-BK, contiene una delación de 21 aminoácidos, en el término C, con relación a la longitud total de la HCV-polimerasa, y se purifica a partir de la cepa de E. coli M15. La construcción que
10 contiene la secuencia de codificación de los residuos de aminoácidos 2421-2999 de la cepa HCV BK (GenBank, número de acceso M58335), corriente abajo de un cassette de expresión del promotor de Tag, se insertó en las construcciones de plásmidos. Las construcciones de plásmidos, se transforman en
15 E. coli y, las colonias, se inoculan y cultivan, durante el transcurso de toda la noche, en 10 litros de caldo de cultivo del tipo "Terrific broth" (Tartoff and Hobbs), suplementado con 100 µg/ml de ampicilina, a una temperatura de 37°C. La expresión de la proteína, se induce mediante la adición de
20 1 mM isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG), cuando las densidades ópticas, alcanzan un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1,5 y 3,5 OD₆₀₀, y el cultivo, se incuba, entonces, durante un transcurso de tiempo de 16 a 18 horas, a una temperatura de 22°C. El NS5B570n-BK, se
25 purifica, hasta homogeneidad, utilizando un protocolo de tres etapas, incluyendo una cromatografía de columna sobre resinas de Ni-NTA, SP-Sefarosa HP y Superdex 75.

Cada reacción enzimática de 50 μ l, contiene 8:4 mg/mlpoly A:oligo U₁₆ (molde:cebador), 200 nM enzima NS5B570n-BK, 2,1 mCi de UTP tritiado (Perkin Elmer, n° de catálogo TRK-412; actividad específica: 30 a 60 Ci/mmol; 5 concentración de solución stock, de 7,5x10⁻⁵ M a 20,6x10⁻⁶ M), 1 mM ATP, CTP, y GTP, 40 mM Tris-HCl pH 8,0,2 a 40 mM NaCl, 4 mM DTT (ditiotreitól), 4 mM MgCl₂, y 5 ml de compuesto serial diluído en DMSO. Las mezclas de reacción, se recolectan en placas de filtro de 96 pozos, del tipo MADVN0B 10 96-well (Millipore Co.) y se incuban, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 30 °C. Las reacciones, se interrumpen y paran, mediante la adición de ácido tricloroacético al 10% (volumen /volumen), y se incuban, durante un transcurso de tiempo de 40 minutos, a una 15 temperatura de 4 °C. Las reacciones, se filtran, se lavan con 6 volúmenes de ácido tricloroacético al 10% (volumen/volumen), 2 volúmenes de reacción de etanol al 70% (volumen/volumen), se secan mediante la acción del aire, y se añaden 25 ml de centelleante (Microscint 20, Perkin-Elmer), a 20 cada pozo de reacción.

La cantidad de luz emitida por el centelleante, se convierte en recuentos por minuto (CPM - del inglés, counts per minut), en un lector de placa del tipo Topcount®plate reader (Perkin-Elmer, Rango de energía: Bajo, Modo de 25 eficiencia: Normal, Tiempo de recuento : 1 minuto, Sustrato de fondo: ninguno, reducción de sonido cruzado: cerrado.

Los datos, se analizan con sistemas GraphPad®Prism®and / ó Microsoft®Excel®. La reacción, en ausencia de enzima, se

utiliza para determinar la señal de fondo, la cual se
 substrahe de las reacciones enzimáticas. Las reacciones de
 control positivas, se realizan en ausencia de compuesto, a
 partir de las cuales, la actividad corregida de fondo, se
 5 ajusta a un 100% de actividad polimerasa. Todos los datos, se
 expresan como porcentaje del control positivo. La
 concentración del compuesto, a la cual se reduce la tasa de
 catalización de enzimas de la síntesis de RNA, a un
 porcentaje del 50% (IC_{50}), se calcula introduciendo la
 10 ecuación (i)

$$Y = \% \text{ Min} + \frac{(\% \text{ Max} - \% \text{ Min})}{\left[1 + \frac{X}{(IC_{50})^S} \right]} \quad (i)$$

15

a los datos, en donde, "Y", corresponde a la actividad
 enzimática relativa (en %), "% Min", es la actividad
 20 enzimática relativa, residual, a la concentración saturante
 del compuesto, "%Max", la actividad enzimática relativa
 máxima, comparada con el control positivo, X, corresponde a
 la concentración del compuesto, y "S", es el coeficiente de
 Hill (o pendiente). Los datos representativos, se
 25 proporcionan en la tabla 2, la cual se facilita
 posteriormente, más abajo.

Ejemplo 31

Ensayo de la luciferasa de Renilla

Este ensayo, mide la capacidad de los compuestos de la
 30 fórmula I, para inhibir la replicación de HCV-RNA y, así, por

lo tanto, su utilidad potencial para el tratamiento de infecciones por VHC. El ensayo, utiliza un informador, como lectura individual para el nivel de RNA del replicón de VCH. Se procedió a introducir el gen Remilla luciferasa, en el primer macro de lectura abierto de una construcción de replicón NK5 (N. Krieger et al., J. Virol. 2001 75(10):4614), inmediatamente después de la secuencia del sitio de entrada del ribosoma (IRES), interno, y se fusionó con el gen de la neomicina-fosfotransferasa (NPTII), vía un péptido de auto-segmentación 2A, procedente del virus de la "enfermedad del pié y boca" (Ryan & Drew, EMBO Vol 13:928-933). Después de la transcripción in vitro, el RNA, se sometió a electroporación, en células Hub 7 del hematoma humano, y se aislaron y expandieron las colonias G418-resistentes. La línea celular 2209-23, seleccionada de una forma estable, contiene RNA subgenómico replicativo de VHC, y la actividad de la luciferasa de Renilla, expresada mediante el replicón, refleja su nivel de RNA en las células. En ensayo, se realizó en placas duplicadas, una en blanco opaco, y una en transparente, con objeto de medir la actividad antivírica y la citotoxicidad de un compuesto químico, en paralelo, asegurando el hecho de que, la actividad observada, no se debe al incremento de la proliferación de células.

Las células del replicón de HCV de la luciferasa de Renilla (2209-23) cultivadas en MEM Dulbecco (GibcoBRL, nº de catálogo 31966-021), con un 5% de suero de ternero fecal 5% (FCS, GibcoBRLcat. no. 10106-169), se colocaron en una placa de 96 pozos, a 5000 células por pozo, y se incubaron durante

el transcurso de toda la noche. Veinticuatro horas después, se añadieron, diferentes diluciones de compuestos químicos, en el medio de cultivo, a las células y, a continuación, éstas se incubaron adicionalmente, a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de tres días. Al final del tiempo de incubación, se procedió a recolectar las células en las placas blancas, y se midió la actividad de luciferasa, utilizando un sistema de ensayo de informador doble de luciferasa, (Promega, n° de catálogo E1960. Todos los reactivos descritos en el párrafo que se facilita a continuación, se incubaron en el equipo, o modo de kit, del fabricante, y se siguieron las instrucciones del fabricante, para la preparación de los reactivos. Las células, se lavaron dos veces, con 200 µl suero salino, tamponado de fosfato (pH 7,0) (PBS), por hoyo, y se sometió a lisis, con 25 µl de un tampón de lisis pasiva, previamente a la incubación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. Se añadieron cien microlitros de reactivo LAR II, a cada pozo. La placa, se insertó, a continuación, en el luminómetro de microplaca LB 96V (MicroLumatPlus, Berthold), y se inyectaron 100 µl de reactivo Stop & Glo®, en cada pozo, y se midió la señal, utilizando un programa de medición de 10 segundos, con una dilación de 2 segundos. El valor de IC₅₀, la concentración del fármaco requerida para reducir el nivel de replicón a un 50%, con relación al valor de control de las células no tratadas, puede calcularse a partir del gráfico de la reducción de la actividad luciferasa, con respecto a la concentración de fármaco.

Se utilizó un reactivo WST-1, procedente de la firma Roche Diagnostic (n° de catálogo 1644807), para el ensayo de citotoxicidad. Se añadieron diez microlitros de reactivo, a cada pozo, incluyendo pozos que contienen el medio solos, como pozos en blanco (ciegos). A continuación, se procedió a incubar las células, durante un transcurso de tiempo de 1 a 1,5 horas, a una temperatura de 37°C, y se midió el valor de OD, mediante un lector de placa de 96 pozos, a 450 nm (filtro de referencia a 650 nm). Otra vez, puede calcularse el CC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir la proliferación de células, en un porcentaje del 50%, con relación al valor de control de las células no tratadas, puede calcularse a partir de un gráfico del porcentaje de reducción del valor de WST-1, con respecto a la concentración del fármaco.

TABLA 2

Compuesto	Ensayo de la	Actividad de
Número	polimerasa	R. luciferasa
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
I-3	0,002	0,004
I-18	0,005	0,016
I-19	0,006	0,016

Ejemplo 32

Se procedió a preparar composiciones farmacéuticas del compuesto objeto, para la administración vía varias rutas, según se describe en este ejemplo.

Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% peso / peso
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato magnésico	0,5%

Los ingredientes, se mezclan y dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula sería, aproximadamente la dosis total diaria.

5 Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% peso / peso
Ingrediente activo	20,0%
Estearato magnésico	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Los ingredientes, se combinan y se granulan, utilizando un disolvente tal como el metanol. La formulación, se seca, a continuación, y se conforma en tabletas (que contienen
10 aproximadamente 20 mg de compuesto activo), con una máquina de tabletas apropiada.

Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	% peso / peso
Ingrediente activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g

Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Agente saborizante (condimento)	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	q.s. a 100 ml

Los ingredientes, se mezclan, para formar una suspensión para la administración oral

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% peso / peso
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	q. s. para convertirlo en isotónico
Agua para la inyección	100 ml

5

El ingrediente activo, se disuelve en una porción de agua, para la inyección. Se añade, a continuación, una cantidad suficiente de cloruro sódico, mediante agitación, para convertir a la solución en isotónica. La solución, se
 10 constituye hasta el peso, con el resto de agua, para la inyección, se filtra a través de una filtro de membrana de 0,2 micras, y se envasa, bajo condiciones estériles.

Formulación para supositorios (E)

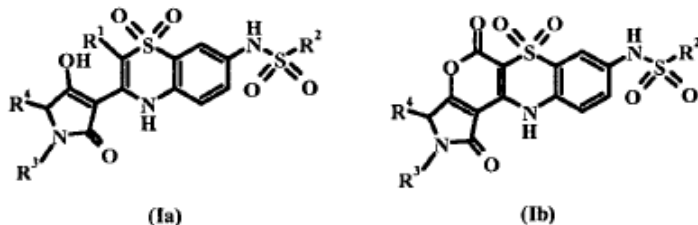
Ingrediente	% peso / peso
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	74,5%

Los ingredientes, se funden conjuntamente, y se mezclan, en una baño de vapor, y se vierten al interior de moldes, que contienen 2,5 g de peso total.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto, en concordancia con la fórmula Ia ó Ib

5



en donde,

R^1 , es halógeno, alquilo C_{1-3} , COR^5 , CH_2-COR^5 , CN ó CH_2CN ;

R^2 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , NR^aR^b ó fenilo, en donde, los citados anillos de fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b y ciano;

R^3 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b , nitro y ciano, ó piridinil-metilo, en donde, el citado piridinilo, se encuentra opcionalmente sustituido con halógeno;

R^4 , es alquilo C_{1-6} ó cicloalquilo C_{3-7} ;

R^5 , es OH, alcoxi C_{1-6} , NR^cR^d .

R^a y R^b , (i) tomadas independientemente, en cada caso, son hidrógeno, ó alquilo C_{1-6} , ó

(ii) tomadas conjuntamente, son $(\text{CH}_2)_n$, en donde, n , es 4-6 ó $(\text{CH}_2)_2\text{X}(\text{CH}_2)_2$, en donde, X , es O, S, NR^c ;

R^c y R^d son, independientemente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ; y,

5 sales, hidratos y solvatos de éstos, farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto, según la reivindicación 1, teniendo, el citado compuesto, una estructura en concordancia con la fórmula Ia.

10 3.- Un compuesto, según la reivindicación 2, en donde:

R^1 , es halógeno;

R^2 , es alquilo C_{1-6} ó cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 , es alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentran
15 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b , nitro y ciano;

R^4 , es alquilo C_{1-6} .

20 4.- Un compuesto, según la reivindicación 3, en donde, R^3 , es alquilo C_{1-6} , ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , halógeno y alcoxi
25 C_{1-6} .

5.- Un compuesto, según la reivindicación 4, en donde, R^2 , es alquilo C_{1-6} .

6.- Un compuesto, según la reivindicación 1, en donde, R^2 , es cloro.

7.- Un compuesto, según la reivindicación 1, en donde, R^1 , es halógeno;

5 R^2 , es NR^aR^b ;

R^3 , es alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, en donde, el citado fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el
10 grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b y ciano;

R^a y R^b , (i) tomadas independientemente, en cada caso, son hidrógeno, ó alquilo C_{1-6} , ó

(ii) tomadas conjuntamente, son, $(CH_2)_n$, en
15 donde, n, es 4-6.

8.- Un compuesto, según la reivindicación 7, en donde, R^1 , es cloro,

R^3 , es alquilo C_{1-6} ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el citado fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a
20 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b y ciano;

R^4 , es alquilo C_{1-6} ;

R^a y R^b , (i) tomadas independientemente, en cada caso,
25 son hidrógeno, ó alquilo C_{1-6} , ó

(ii) tomadas conjuntamente, son $(CH_2)_n$, en donde, n, es 4-6.

9.- Un compuesto, según la reivindicación 1, en donde, R^1 , es alquilo C_{1-6} .

10.- Un compuesto, según la reivindicación 9, en donde, R^2 , es alquilo C_{1-6} , y R^3 , es alquilo C_{1-6} ó fenil-
5 alquilo C_{1-3} , en donde, en donde, el citado fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , halógeno, ó alcoxi C_{1-6} .

11.- Un compuesto, según la reivindicación 1, en donde,
10 R^1 , es COR^5 y, R^5 , es NR^cR^d .

12.- Un compuesto, según la reivindicación 11, en donde,

R^1 , es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} ó NR^aR^b ,

R^3 , es alquilo C_{1-6} ó fenil-alquilo C_{1-3} , en donde, el
15 citado fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, independientemente seleccionados, en cada caso, de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, NR^aR^b , nitro y ciano,

R^4 , es alquilo C_{1-6} ;

20 R^c y R^d , son hidrógeno.

13.- Un compuesto, según la reivindicación 12, en donde, R^2 , es metilo, R^3 , es 4-F-bencilo, R^4 , es tert.-butilo.

14.- Un compuesto, según la reivindicación 1, teniendo, el citado compuesto, una estructura en concordancia con la
25 fórmula Ib.

15.- Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

5 *N*-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,
10 {3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
15

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,
20

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,,
25

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirro]-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido etanosulfónico,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-[3-((S)-1-Bencil-5-**tert.**-butil-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 10 Amida del ácido 3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

Amida del ácido 3-[(S)-5-**tert.**-butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

{3-[(S)-5-**tert.**-butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-amida del ácido ciclopropano-sulfónico,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

N-{3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida,

Amida del ácido 3-[(S)-5-**tert.**-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

Amida del ácido 3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

Amida del ácido 3-[(S)-5-**tert.**-Butil-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-2-carboxílico,

N-{3-[(S)-5-*tert.*-Butil-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida, ó

N-[(S)-3-*tert.*-Butil-2-(4-fluoro-bencil)-1,5,6,6-tetraoxo-1,2,3,5,6,11-hexahidro-4-oxa-6λ⁶-tia-2,11-diaza-ciclopenta[*a*]antracen-8-il]-metanosulfonamida

16.- Un compuesto, según la reivindicación Ia ó Ib, según se define en la reivindicación 1, como un agente antiviral.

10 17.- El uso de un compuesto, según la fórmula Ia ó Ib, según se define en la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC ó HCV).

15 18.- El uso de un compuesto, según la fórmula Ia ó Ib, según se define en la reivindicación 1, y por lo menos un modulador del sistema inmune y / o por lo menos un agente antivírico, que inhibe la replicación del VHC, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC ó
20 HCV).

19.- El uso de un compuesto, según la fórmula Ia ó Ib, según se define en la reivindicación 1, y por lo menos un modulador del sistema inmune y / o por lo menos un agente antivírico, que inhibe la replicación del VHC, para la
25 preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC ó HCV).

20.- Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la reivindicación 1, mezclado con por lo menos un portador o soporte, diluyente o excipiente, 5 farmacéuticamente aceptable.