



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 333**

51 Int. Cl.:  
**C07K 5/08** (2006.01)  
**A61K 38/06** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05706397 .6**  
96 Fecha de presentación : **18.01.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1730167**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Péptidos macrocíclicos con acción contra el virus de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **21.01.2004 US 537863 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.05.2011**

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE  
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.  
KG.**

72 Inventor/es: **Llinas-Brunet, Montse;  
Bailey, Murray;  
Bhardwaj, Punit K.;  
Bilodeau, François;  
Forgione, Pasquale;  
Ghiro, Elise;  
Goudreau, Nathalie;  
Halmos, Teddy y  
Rancourt, Jean**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 358 333 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

Péptidos macrocíclicos con acción contra el virus de la hepatitis C.

5

**ÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a compuestos, procesos para sintetizarlos y composiciones destinadas al tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). La presente invención aporta en concreto nuevos análogos peptídicos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos análogos, para usarlos en tratamiento de la infección por VHC.

10

**ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCIÓN**

El virus de la hepatitis C (VHC) es el principal agente etiológico de hepatitis no A-no B postransfusional y adquirida en la comunidad a escala mundial. Se estima que en el mundo hay más 200 millones de personas infectadas por el virus. Un alto porcentaje de portadores quedan infectados crónicamente y muchos evolucionan hacia una enfermedad crónica del hígado, la llamada hepatitis C crónica. A su vez este grupo corre el riesgo de contraer enfermedades hepáticas graves como cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y la enfermedad hepática terminal, que conduce a la muerte.

15

20

El mecanismo por el cual el VHC establece la persistencia viral y produce una gran tasa de enfermedades hepáticas crónicas no ha sido del todo dilucidado. Se sabe cómo el VHC interactúa con el sistema inmune del huésped y lo elude. Por otra parte aún hay que demostrar los roles de las respuestas inmunes celular y humoral como protección contra la infección y la enfermedad por VHC. Se ha comunicado el uso de inmunoglobulinas para la profilaxis de la hepatitis viral asociada a transfusiones. Sin embargo el Centro de control de enfermedades no recomienda actualmente el tratamiento con inmunoglobulinas para esta finalidad. La falta de una respuesta inmune que proteja efectivamente dificulta el desarrollo de una vacuna o de medidas profilácticas adecuadas tras la exposición; por tanto, a corto plazo, las esperanzas están puestas firmemente en las intervenciones antivirales.

25

30

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos con el fin de identificar agentes farmacéuticos capaces de tratar de manera efectiva la infección por VHC en pacientes aquejados de hepatitis C crónica. Estos estudios han supuesto el uso de interferón alfa, solo o combinado con otros agentes antivirales. Dichos estudios han demostrado que un número importante de participantes no responden a estas terapias y que una gran proporción de los que responden favorablemente recaen al terminar el tratamiento.

35

Hasta hace poco el interferón (IFN) constituía la única terapia disponible de beneficio demostrado, aprobada clínicamente para pacientes con hepatitis C crónica. No obstante, el porcentaje de respuesta continua es baja y el tratamiento con interferón también provoca efectos secundarios graves (p.ej. retinopatía, tiroiditis, pancreatitis aguda, depresión) que merman la calidad de vida de los pacientes tratados. Recientemente se ha aprobado la combinación de interferón con ribavirina para pacientes que no responden al IFN solo, pero esa combinación no alivia los efectos secundarios causados por el IFN. Al parecer, con formas pegiladas de interferones tales como PEG-Intron® y Pegasys® se pueden tratar parcialmente estos efectos secundarios perniciosos, pero los fármacos antivirales siguen siendo la alternativa en el tratamiento oral del VHC.

45

Por tanto es necesario el desarrollo de agentes antivirales efectivos para el tratamiento de la infección por VHC que superen las limitaciones de las terapias farmacéuticas existentes.

El VHC es un virus ARN de cadena positiva envuelta, perteneciente a la familia Flaviviridae. El genoma del ARN monocatenario del VHC tiene una longitud aproximada de 9500 nucleótidos y un solo marco abierto de lectura (ORF), que codifica una única gran poliproteína de unos 3000 aminoácidos. En células infectadas esta poliproteína es cortada en múltiples sitios por proteasas celulares y virales, para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) es efectuada por dos proteasas virales. La primera, aún mal caracterizada, corta por la unión NS2-NS3 (designada en lo sucesivo proteasa NS2/3); la segunda es una serina-proteasa contenida en la región N-terminal de la NS3 (proteasa NS3) que interviene en todos los cortes subsiguientes de la secuencia posterior de NS3, tanto en *cis*, en el sitio de corte NS3-NS4A, como en *trans*, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece cumplir varias funciones, actuando como un cofactor de la proteasa NS3 y, probablemente, facilitando la localización de la NS3 y de otros componentes de la replicasa viral en la membrana. La formación de un complejo de la proteasa NS3 con NS4A parece necesaria para el desarrollo del proceso, pues aumenta la eficiencia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividad de nucleósido trifosfatasa y ARN-helicasa. La NS5B es una ARN-polime-rasa dependiente de ARN que está involucrada en la replicación del VHC.

55

60

65

Una estrategia general para desarrollar agentes antivirales consiste en inactivar los enzimas codificados viralmente que son esenciales para la replicación del virus. Mediante un ensayo clínico de dos días de duración se ha demostrado que el inhibidor BILN 2061 de la proteasa VHC NS3 es efectivo para reducir rápida-

mente las cargas virales en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (*Nature* (2003) 426, p. 186-189), proporcionando así una prueba de principio de la actividad clínica antiviral de los inhibidores de la proteasa VHC NS3.

5 Además se ha encontrado que la proteasa NS3 puede bloquear la actividad antiviral celular mediada por IFN en la célula infectada (**Foy y otros, *Science*, 17 de abril de 2003**), lo que hace creer en la hipótesis de que la proteasa NS3/NS4A sería una diana terapéutica dual cuya inhibición podría bloquear la replicación viral y restaurar la respuesta al interferón en las células infectadas por VHC.

10 En las patentes WO 00/59929 (patente US 6,608,027), WO 03/053349, WO 03/064455 y WO 2004/037855 se han descrito compuestos macrocíclicos que inhiben la proteasa VHC NS3.

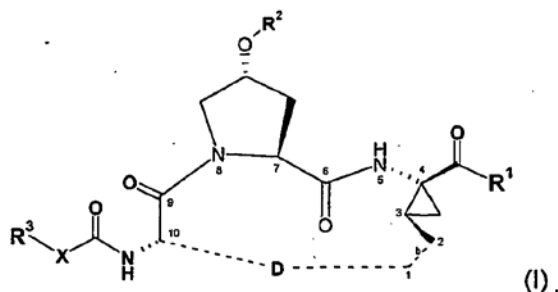
La presente invención proporciona ahora nuevos compuestos inhibidores de la proteasa NS3 y también compuestos que son activos en cultivos celulares.

15 Una ventaja de un aspecto de la presente invención reside en que los compuestos conforme a la misma inhiben específicamente la proteasa NS3 y no muestran una actividad inhibidora significativa contra otras serina-proteasas tales como elastasa leucocitaria humana (ELH), elastasa pancreática porcina (EPP) o quimotripsina pancreática bovina, o contra cisteína-proteasas como la catepsina B hepática humana (Cat B).

20

### RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

En el ámbito de la presente invención se incluyen los compuestos de fórmula (I):



25

donde  $R^1$  es hidroxilo o  $NHSO_2R^{11}$  con  $R^{11}$  igual a alquilo ( $C_{1-6}$ ), alqueno ( $C_{2-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), cicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, arilo, **Het**, aril-alquilo ( $C_{1-4}$ )- o **Het**-alquilo ( $C_{1-4}$ )-;

30

a) dichos grupos alquilo ( $C_{1-6}$ ), alqueno ( $C_{2-6}$ ), arilo, **Het**, cicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, aril-alquilo ( $C_{1-4}$ )- y **Het**-alquilo ( $C_{1-4}$ )- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo ( $C_{1-6}$ ), haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -O-haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), -O-arilo, -C(=O)-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo ( $C_{1-4}$ ), -C(=O)-N-(alquilo ( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo ( $C_{1-4}$ ) y -N-(alquilo ( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>; y

35

b) dicho grupo cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ) puede estar opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes escogidos independientemente entre nitro, halógeno, hidroxilo, ciano, -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alqueno ( $C_{2-4}$ ), -O-halo-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo ( $C_{1-4}$ ), -N-(alquilo ( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>, trialquil-( $C_{1-6}$ )-silo,  $R^{41}$ -C(=O)- $R^{41}$ , -C(=O)OR<sup>41</sup>, -C(=O)N( $R^{42}$ ) $R^{41}$ , -SO<sub>2</sub> $R^{41}$  y -OC(=O)- $R^{41}$ ;

40

donde  $R^{41}$  está en cada caso escogido independientemente entre:

45

- i) H, cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), cicloalqueno ( $C_{4-7}$ ), **Het** o aril-alquil-( $C_{1-4}$ )-O-;
- ii) arilo y ariloxi, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo ( $C_{1-6}$ ); y
- iii) alquilo ( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, halógeno, alqueno ( $C_{2-10}$ ), alquino ( $C_{2-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), cicloalqueno ( $C_{4-7}$ ), arilo, **Het**, ariloxi y aril-alquil-( $C_{1-4}$ )-O-, donde cada uno de dichos arilo y ariloxi está opcionalmente sustituido con alquilo ( $C_{1-6}$ ); y

50

$R^{42}$  está escogido entre H y alquilo ( $C_{1-6}$ ); o

55

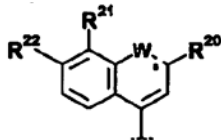
$R^{11}$  es -N( $R^{11a}$ )( $R^{11b}$ ), donde  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  están escogidos independientemente entre H, alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), cicloalquil-( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, arilo, aril-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, **Het** y **Het**-alquilo ( $C_{1-4}$ )-; donde dichos alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), cicloalquil-( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, arilo, aril-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, **Het** y **Het**-alquilo ( $C_{1-4}$ )- están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, ciano, nitro, haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -O-haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo ( $C_{1-4}$ ), -N(alquilo ( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>, -

C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -C(=O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-6</sub>); o

5 **R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** están conectados con el nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente condensado con al menos otro anillo para formar un heteropoliciclo, de manera que dicho heterociclo y heteropoliciclo contienen opcionalmente de uno hasta tres heteroátomos adicionales elegidos independientemente entre N, S y O, y están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, nitro, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-8</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>),

10 -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -C(=O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

15 **R<sup>2</sup>** es un grupo de fórmula:



donde

20 **R<sup>20</sup>** es H, OH, halógeno o **Y<sup>1</sup>-R<sup>20a</sup>**, donde **Y<sup>1</sup>** es un enlace, O, S o **NR<sup>20b</sup>** y donde: **R<sup>20a</sup>** está seleccionado del grupo formado por: alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquil-(C<sub>1-6</sub>)-C≡N, alquenilo (C<sub>2-8</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre:

25 halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), **Het**, -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>; y **R<sup>20b</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); y

30 **W** es N; y la línea de trazos "a" es un doble enlace; o **R<sup>20</sup>** es oxo y **W** es **NR<sup>23</sup>**, donde **R<sup>23</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>); y la línea de trazos "a" es un enlace sencillo;

35 **R<sup>21</sup>** es halógeno o **Y<sup>2</sup>-R<sup>21a</sup>**, donde **Y<sup>2</sup>** es un enlace, O, S, SO o SO<sub>2</sub>, y **R<sup>21a</sup>** es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>); **R<sup>22</sup>** es H, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) o -N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;

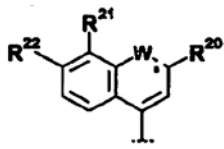
40 **X** es O o NH;

**R<sup>3</sup>** es alquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>),  
 a) donde el cicloalquilo y el cicloalquil-alquilo- puede estar mono-, di- o trisustituido con alquilo (C<sub>1-3</sub>);  
 b) donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloalquil-alquilo- puede estar mono- o disustituido con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo y O-alquilo (C<sub>1-6</sub>);  
 45 c) donde cada grupo alquilo puede estar mono-, di- o trisustituido con halógeno; y  
 d) donde en cada grupo cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- no unidos directamente entre sí pueden estar sustituidos por -O-, de tal manera que el átomo de O va unido al grupo **X** mediante al menos dos átomos de C;

50 **D** es una cadena alquilenos saturada o insaturada de 3 hasta 8 átomos; y la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble;

55 donde **Het**, tal como se emplea aquí, se define como un heterociclo de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático y opcionalmente está condensado con al menos otro anillo, para formar un heteropoliciclo de 4 a 14 miembros con 1 a 5 heteroátomos donde sea posible, escogidos independientemente entre O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático;

60 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que



R<sup>2</sup> sea un grupo de fórmula

y

W sea N; y la línea de trazos "a" sea un doble enlace; y

R<sup>20</sup> sea H, halógeno o Y<sup>1</sup>-R<sup>20a</sup>, donde Y<sup>1</sup> sea O y R<sup>20a</sup> sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); o Y<sup>1</sup> sea un enlace y R<sup>20a</sup> sea alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

R<sup>21</sup> sea halógeno o Y<sup>2</sup>-R<sup>21a</sup>, donde Y<sup>2</sup> sea O y R<sup>21a</sup> sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); y

R<sup>22</sup> sea H; y

R<sup>3</sup> sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno, o R<sup>3</sup> sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), donde p sea 0-4, o R<sup>3</sup> sea un anillo de tetrahidrofurano unido mediante su posición C3 o C4;

entonces R<sup>1</sup> no es NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> con R<sup>11</sup> igual a alquilo (C<sub>1-6</sub>) o a cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) no sustituido.

En el ámbito de la presente invención se incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva contra el virus de la hepatitis C de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, mezclado con al menos un medio soporte o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de esta forma de ejecución la composición farmacéutica anteriormente definida también comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente antiviral.

También cae dentro del ámbito de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula (I) - o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se describe aquí - para elaborar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) - o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se describe aquí - en combinación con al menos otro agente antiviral, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero.

Otro aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) - o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se describe aquí - para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que lleva una composición eficaz para tratar una infección por VHC o para inhibir la proteasa NS3 del VHC y un material de envasado con una etiqueta donde se indica que la composición se puede utilizar para tratar la infección por el virus de la hepatitis C y comprende un compuesto de fórmula (I) conforme a la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE FORMAS DE EJECUCIÓN PREFERIDAS

40

### Definiciones

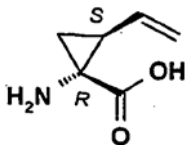
Tal como se usan aquí, sirven las siguientes definiciones, a no ser que se indique otra cosa:

En referencia a los ejemplos donde (R) o (S) se emplea para designar la configuración absoluta de un sustituyente o de un centro asimétrico de un compuesto de fórmula (I), la designación está hecha en el contexto de todo el compuesto y no solo en el contexto del sustituyente o centro asimétrico aislado.

Tal como se usan aquí, las designaciones "P1, P2 y P3" se refieren a la posición de los restos de aminoácido, empezando desde el extremo C-terminal de los análogos peptídicos y siguiendo hasta su extremo N-terminal (es decir, P1 se refiere a la posición 1 desde el extremo C-terminal, P2 es la segunda posición desde el extremo C-terminal, etc.) (véase Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series B257, 249-264 (1970)).

Tal como se usa aquí, el término "(1R, 2S)-vinil-ACCA" se refiere a un compuesto de fórmula:

55



es decir, ácido (1R, 2S) 1-amino-2-etenilciclopropilcarboxílico.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo (C<sub>x-n</sub>)", solo o en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo acíclicos de cadena lineal o ramificada que contienen x hasta n átomos de carbono, siendo x 0

60

(es decir, ausencia de grupo alquilo) o un número entero y n un número entero. "Alquilo (C<sub>1-6</sub>)" (o "alquilo inferior") incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, 1-metil-etilo (*iso-pro-pilo*), 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetil-etilo (*terc-butilo*), pentilo y hexilo. La abreviatura Me denota un grupo metilo y Et un grupo etilo.

5

Tal como se usa aquí, el término "alquenilo (C<sub>2-n</sub>)", solo o en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo acíclicos de cadena lineal o ramificada que contienen 2 hasta n átomos de carbono, siendo n número entero, de los cuales al menos dos están unidos por un doble enlace (en la cadena carbonada o en sus extremos). Como ejemplos de alquenilo (C<sub>2-n</sub>) cabe mencionar etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo y 1-butenilo. Los isómeros *cis* y *trans* del radical alquenilo (C<sub>2-n</sub>) y sus mezclas pueden considerarse incluidos en el término. Un radical alquenilo (C<sub>2-n</sub>) puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que lleve átomos de hidrógeno.

10

Tal como se usa aquí, el término "alquinilo (C<sub>2-n</sub>)", solo o en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo acíclicos de cadena lineal o ramificada que contienen 2 hasta n átomos de carbono, siendo n número entero, de los cuales al menos dos están unidos por un triple enlace (en la cadena carbonada o en sus extremos). Como ejemplos de tales radicales cabe citar etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1-butinilo. Un radical alquinilo (C<sub>2-n</sub>) puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que lleve átomos de hidrógeno.

15

20

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo (C<sub>3-m</sub>)", solo o en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente cicloalquilo que tiene 3 hasta m átomos de carbono, siendo m número entero, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

25

Tal como se usan aquí, los términos "alquil-(C<sub>x-n</sub>)-ciclo-alquilo (C<sub>3-m</sub>)" o "cicloalquil(C<sub>3-m</sub>)-alquilo (C<sub>x-n</sub>)-" son intercambiables y significan un radical alquileo de x hasta n átomos de carbono al cual va directamente unido un radical cicloalquilo de 3 hasta m átomos de carbono, siendo x 0 (es decir ausencia del radical alquileo) o un número entero, y n y m, independientemente entre sí, un número entero, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo y cicloheptilpropilo.

30

Tal como se usa aquí indistintamente, el término "arilo" o "arilo (C<sub>6 o 10</sub>)", solo o en combinación con otro radical, significa un grupo monocíclico aromático que lleva 6 átomos de carbono o un grupo bicíclico aromático que lleva 10 átomos de carbono. Por ejemplo, arilo incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

35

Tal como se utilizan aquí indistintamente, los términos "alquil-(C<sub>x-n</sub>)-arilo (C<sub>6 o 10</sub>)" o "aril-(C<sub>6 o 10</sub>)-alquilo (C<sub>x-n</sub>)-" significan un radical alquilo como se ha definido anteriormente, unido a un sustituyente arilo como el definido arriba. Ejemplos de aril-(C<sub>6 o 10</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>)- son bencilo (fenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo.

40

Tal como se utiliza aquí indistintamente, el término "O-alquilo (C<sub>1-n</sub>)" o "alcoxi (C<sub>1-n</sub>)", solo o en combinación con otro radical, significa el radical -O-alquilo (C<sub>1-n</sub>) en que alquilo es como se ha definido arriba y contiene 1 hasta n átomos de carbono, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, 1-metil-etoxi, butoxi y 1,1-dimetiletioxi. El último radical es conocido comúnmente como *terc*-butoxi. Cuando un grupo -O-alquilo (C<sub>1-n</sub>) está sustituido se entiende que lleva la sustitución en su porción alquilo (C<sub>1-n</sub>).

45

Tal como se utiliza aquí indistintamente, el término "S-alquilo (C<sub>1-n</sub>)" o "alquiltio (C<sub>1-n</sub>)", solo o en combinación con otro radical, significa el radical -S-alquilo (C<sub>1-n</sub>) en que alquilo es como se ha definido arriba y contiene 1 hasta n átomos de carbono, e incluye metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio y 1,1-dimetiletiltio. Cuando un grupo -S-alquilo (C<sub>1-n</sub>) está sustituido se entiende que lleva la sustitución en su porción alquilo (C<sub>1-n</sub>).

50

Tal como se usa aquí indistintamente, el término "halo" o "halógeno" significa un sustituyente halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utilizan aquí indistintamente, los términos "haloalquilo (C<sub>1-6</sub>)" o "haloalquilo inferior" significan un radical alquilo de uno a seis átomos de carbono en los cuales uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo de halógeno (incluyendo trifluorometilo).

55

Tal como se usa aquí el término "oxo" significa un átomo de oxígeno unido como sustituyente mediante un doble enlace (=O).

Tal como se utiliza aquí, el término "Het" significa un heterociclo de 3 a 7 miembros que contiene 1 hasta 4 hetero-átomos escogidos independientemente entre O, N y S, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático y estar condensado opcionalmente con al menos otro anillo para formar un heteropolíciclo de 4 hasta 14 miembros, saturado, insaturado o aromático, que lleve donde sea posible 1 hasta 5 heteroátomos escogidos independientemente entre O, N y S, a no ser que se indique otra cosa.

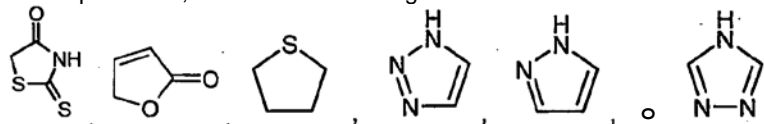
60

Tal como se usa aquí, el término "heteroátomo" significa O, S o N.

65

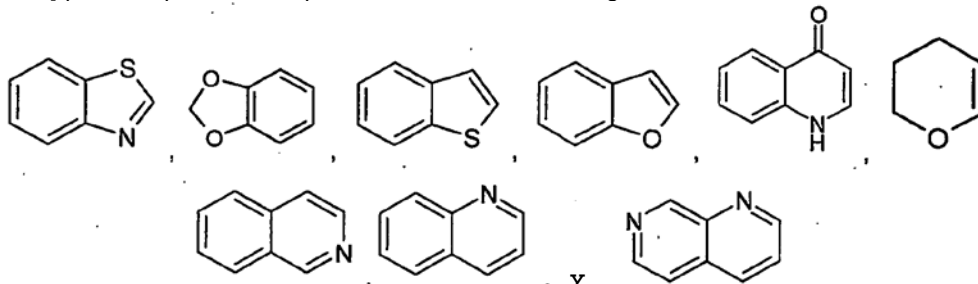
Tal como se usa aquí, el término "heterociclo", solo o en combinación con otro radical, significa un radical monovalente resultante de quitar un hidrógeno de un heterociclo de tres a siete miembros, saturado o insaturado (incluido aromático), que lleva uno hasta cuatro heteroátomos elegidos independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como ejemplos de dichos heterociclos cabe mencionar, sin limitarse a ellos, azetid-

na, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, tiofeno, hidantoína, diazepina, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, piperazina, homopiperidina, homopiperazina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, piridin-N-óxido o pirimidina, o los heterociclos siguientes:



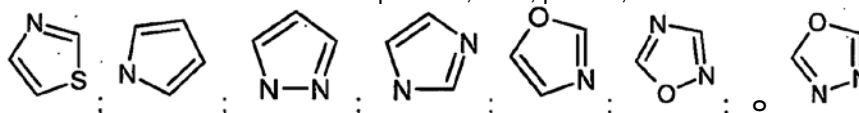
5

Tal como se usa aquí, el término "heteropoliciclo", solo o en combinación con otro radical, significa un heterociclo como el definido arriba, condensado con otro o más ciclos, ya sean heterociclos o cualquier otro tipo de anillo. Como ejemplos de dichos heteropoliciclos cabe mencionar, sin limitarse a ellos, indol, benzimidazol, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina, isoquinolina o cumarina, o los siguientes:



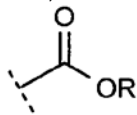
10

Aunque en general está englobado en el término "Het", el término "heteroarilo", tal como se usa aquí, define exactamente un heterociclo insaturado cuyos dobles enlaces forman un sistema aromático. Son ejemplos adecuados de "heteroarilo" sin limitarse a ellos: quinolina, indol, piridina,



15

Tal como se usa aquí el término "éster farmacéuticamente aceptable", solo o combinado con otro sustituyente, significa ésteres del compuesto de fórmula (I) en que cualquiera de los grupos funcionales carboxilo de la molécula, pero preferentemente el carboxilo terminal, está sustituido por un grupo funcional alcocarbonilo:



20

donde el fragmento **R** del éster está escogido entre alquilo (p.ej. metilo, etilo, *n*-propilo, *terc*-butilo, *n*-butilo); alcóxialquilo (p.ej. metoximetilo); alcoxiacilo (p.ej. acetoximetilo); aralquilo (p.ej. bencilo); ariloxialquilo (p.ej. fenoximetilo); arilo (p.ej. fenilo), opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o alcoxi (C<sub>1-4</sub>). Otros profármacos adecuados de tipo éster pueden encontrarse en Design of prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985). Estos ésteres farmacéuticamente aceptables suelen hidrolizarse *in vivo* cuando se inyectan en un mamífero, transformándose en la forma ácida del compuesto de fórmula (I). Respecto a los ésteres arriba descritos, a no ser que se especifique otra cosa, cualquier fragmento alquilo presente contiene ventajosamente 1 hasta 16 átomos de carbono, especialmente 1 hasta 6 átomos de carbono. Cualquier fragmento arilo presente en dichos ésteres contiene ventajosamente un grupo fenilo. Los ésteres pueden ser particularmente un éster alquílico (C<sub>1-16</sub>), un éster bencilico no sustituido o sustituido con, al menos, un halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), nitro o trifluorometilo.

25

30

35

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un compuesto de fórmula (I) que según el buen criterio médico es apta para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales pequeños, sin inconvenientes de toxicidad, irritación, respuestas alérgicas y similares, con una razonable relación beneficio/riesgo, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y efectiva para la aplicación deseada. El término incluye sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables. P.ej., en S.M. Birge y otros, J. Pharm. Sci., 1977, 66, p. 1-19, se encuentran listas de sales adecuadas.

40

45

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" comprende aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son peligrosas por motivos biológicos u otros. Están formadas con ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, nítrico, fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos tales como acético, trifluoroacético, adípico, ascórbico, aspártico, benenosulfónico, benzoico, butírico, canfórico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, diglucónico, etanosulfónico, glutámico, glicólico, glicerofosfórico, hemisulfúrico, hexanoico, fórmico, fumárico, 2-hidroxi-etanosulfónico (isotiónico), láctico, hidroximaleico, málico, malónico, mandélico, mesitilensulfónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, nicotínico, 2-naftalensulfónico, oxálico, pamoico, pectínico, fenilacético, 3-fenilpropiónico, piválico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, p-toluensulfónico, undecanoico.

El término “sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” comprende aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres y que no son peligrosas por motivos biológicos u otros. Están formadas con bases inorgánicas tales como amoníaco o hidróxido, carbonato o bicarbonato amónico, o con un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio. Se prefieren especialmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietil-amina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilamino-etanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-di-benciletilendiamina, resinas poliamínicas. Las bases orgánicas no tóxicas especialmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

Tal como se emplea aquí, el término “mamífero” engloba humanos y también mamíferos no humanos susceptibles de infección por el virus de la hepatitis C, incluyendo animales domésticos tales como vacas, cerdos, caballos, perros, y animales no domésticos.

Tal como se usa aquí, el término “agente antiviral” significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, incluyendo los agentes que interfieren en el mecanismo del huésped o del virus que es necesario para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Estos agentes se pueden escoger entre: otro agente anti-VHC, inhibidores de VIH, inhibidores de VHA e inhibidores de VHB. Los agentes antivirales incluyen por ejemplo ribavirina, amantadina, VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), VX-498 (Vertex Pharmaceuticals), Levovirina, Viramidina, Ceplene (maxamina), XTL-001 y XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals).

Tal como se usa aquí, el término “otro agente anti-VHC” comprende aquellos agentes que son eficaces para disminuir o evitar la progresión de los síntomas patológicos relacionados con la hepatitis C. Pueden escogerse entre: agentes inmunomoduladores, inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la polimerasa de VHC o inhibidores de otra diana en el ciclo de vida del VHC.

Tal como se usa aquí el término “agente inmunomodulador” comprende aquellos agentes (compuestos o sustancias biológicas) que son eficaces para aumentar o potenciar la respuesta del sistema inmune en un mamífero. Los agentes inmunomoduladores incluyen por ejemplo los interferones de clase I (como los interferones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\omega$  y  $\tau$ , interferones de consenso y asialo-interferones), los interferones de clase II (como los interferones  $\gamma$ ) y los interferones pegilados.

Tal como se utiliza aquí, el término “inhibidor de la proteasa VHC NS3” significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es eficaz para inhibir la función de la proteasa VHC NS3 en un mamífero. Los inhibidores de la proteasa VHC NS3 incluyen por ejemplo los compuestos descritos en las patentes WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09543, WO 00/09558, WO 00/59929, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 2004/037855 y en las solicitudes de patente relacionadas en trámite 10/850,101 y 60/504,839, WO 02/060926, WO 03/053349, WO 03/099316, WO 03/099274, WO 2004/032827 y US 2004/0077551 (todas de BMS), WO 2004/072243 (Enanta) y el candidato clínico de Vertex identificado como VX-950.

Tal como se usa aquí, el término “inhibidor de la polimerasa de VHC” significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es eficaz para inhibir la función de una polimerasa de VHC en un mamífero, lo cual incluye, sin limitación, inhibidores no nucleósidos y nucleósidos de la polimerasa de VHC NS5B.

Como ejemplos de polimerasa de VHC cabe citar, sin limitarse a ellos, los compuestos descritos en las patentes: WO 02/ 04425 (Boehringer Ingelheim) WO 03/007945 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010141 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/064925 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/065367 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/087714 (IRBM), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/026587 (BMS), WO 03/ 000254 (Japan Tobacco) y WO 01/47883 (Japan Tobacco), y los candidatos clínicos JTK-003 (Japan Tobacco), HCV 086 (Viro-Pharma/Wyeth), R-803 (Rigel) y NM 283 (Idenix/Novartis).

Tal como se emplea aquí, el término “inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC” significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VHC en un mamífero de modo distinto a la inhibición de la función de la proteasa VHC NS3. Esto incluye agentes que interfieren en mecanismos del huésped o del VHC necesarios para la formación y/o la replicación del VHC en un mamífero. Los inhibidores de otra diana en el ciclo de vida del VHC incluyen, por ejemplo, agentes que inhiben una diana seleccionada entre una helicasa, una proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES). Como ejemplos concretos de inhibidores de otra diana en el ciclo de vida del VHC cabe mencionar el ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals).



Tal como se emplea aquí, el término “inhibidor de VIH” significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VIH en un mamífero, incluyendo agentes que interfieren en mecanismos del huésped o del VIH necesarios para la formación y/o replicación del VIH en un mamífero. Los inhibidores del VIH comprenden, por ejemplo, inhibidores nucleósidos, inhibidores no nucleósidos, inhibidores de proteasas, inhibidores de fusión e inhibidores de integrasas.

Tal como se emplea aquí, el término “inhibidor de VHA” significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VHA en un mamífero, incluyendo agentes que interfieren en mecanismos del huésped o del virus necesarios para la formación y/o la replicación del VHA en un mamífero. Los inhibidores del VHA comprenden las vacunas contra la hepatitis A, por ejemplo, Havrix<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline), VAQTA<sup>®</sup> (Merck) y Avaxim<sup>®</sup> (Aventis Pasteur).

Tal como se emplea aquí, el término “inhibidor de VHB” significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VHB en un mamífero, incluyendo agentes que interfieren en mecanismos del huésped o del virus necesarios para la formación y/o replicación del VHB en un mamífero. Los inhibidores de VHB comprenden, por ejemplo, agentes que inhiben la ADN polimerasa viral de VHB o vacunas contra el VHB. Como ejemplos concretos de inhibidores de VHB cabe citar Lamivudina (Epi-vir-VHB<sup>®</sup>), Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil<sup>®</sup>), DAPD (DXG), L-FMAU (Clevudina<sup>®</sup>), AM365 (Amrad), Ldt (Telbivudina), monoval-LdC (Valtorcitabina), ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), fluoro-L y D nucleósidos, Robustaflavona, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), imino-azúcares (Nonyl-DNJ) (Synergy), HepBzyme; y productos inmunomoduladores, tales como: interferón alfa 2b, HE2000 (Hollis-Eden), Theradigm (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), Thymosin alfa-1 (Zadaxin<sup>®</sup>), vacuna ADN anti VHB (PowderJect), vacuna ADN anti VHB (Jefferson Center), antígeno anti VHB (OraGen), BayHep B<sup>®</sup> (Bayer), Nabi-HB<sup>®</sup> (Nabi) y Anti-hepatitis B (Cangene); y productos vacuna anti VHB como los siguientes: Engerix B, Recombivax HB, GenHevac B, Hepacare, Bio-Hep B, TwinRix, Comvax, Hexavac.

Tal como se usa aquí, el término “interferón de clase I” significa un interferón escogido de un grupo de interferones que se unen todos a un receptor de tipo I. Ello incluye los interferones de clase I naturales y los producidos sintéticamente. Como ejemplos de interferones de clase I cabe citar los interferones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\omega$  y  $\tau$ , interferones de consenso, asialo-interferones y las formas pegiladas de los mismos.

Tal como se usa aquí el término “interferón de clase II” significa un interferón escogido de un grupo de interferones que se unen todos a un receptor de tipo II. Como ejemplos de interferones de clase II cabe citar los interferones  $\gamma$ .

A continuación se relacionan ejemplos concretos preferentes de algunos de estos agentes:

- agentes antivirales: ribavirina y amantadina;
- agentes inmunomoduladores: interferones de clase I, interferones de clase II y formas pegiladas de los mismos;
- inhibidores de polimerasa de VHC: análogos de nucleósidos y no nucleósidos;
- inhibidores de otra diana del ciclo de vida del VHC que inhiben una diana escogida entre: helicasa NS3, proteasa NS2/3 o un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES);
- inhibidores de VIH: inhibidores nucleósidos, inhibidores no nucleósidos, inhibidores de proteasas, inhibidores de fusión e inhibidores de integrasas; o
- inhibidores de VHB: agentes que inhiben ADN polimerasa viral o vacunas anti VHB.

Tal como se ha expuesto anteriormente se contempla una terapia combinada que consiste en la administración conjunta de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente escogido entre: un agente antiviral, un agente inmunomodulador, un inhibidor de polimerasa de VHC, otro inhibidor de proteasa VHC NS3, un inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC, un inhibidor de VIH, un inhibidor de VHA y un inhibidor de VHB. En la sección anterior de definiciones hay ejemplos de dichos agentes. Estos agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de la presente invención para crear una sola forma de dosificación farmacéutica. Como alternativa, estos agentes adicionales se pueden administrar separadamente al paciente como parte de una forma de dosificación múltiple, usando por ejemplo un kit. Dichos agentes adicionales pueden administrarse al paciente antes, durante o después de la administración de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa aquí, el término “tratamiento” significa la administración de un compuesto o de una composición según la presente invención, para aliviar o eliminar los síntomas patológicos de la hepatitis C y/o reducir la carga viral en un paciente.

Tal como se usa aquí, el término “prevención” significa la administración de un compuesto o una composición según la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad y/o antes de la detección del virus en la sangre.

Los signos - - - o  $\rightarrow$  se usan indistintamente en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado al resto de la molécula, tal como se ha definido.

**Formas de ejecución preferidas**

En las siguientes formas de ejecución preferidas se describen en detalle grupos y sustituyentes de los compuestos según la presente invención.

5 En las formas de ejecución preferidas de la presente invención se incluyen los compuestos de fórmula (I) en que:

**R<sup>1</sup>:**

Según una forma de ejecución preferida de la presente invención **R<sup>1</sup>** es hidroxilo.

10 Según otra forma de ejecución preferida de la presente invención **R<sup>1</sup>** es **NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>**; donde

**R<sup>11</sup>** se elige entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, **Het**, fenilmetilo, naftilmetilo y **Het**-metilo; y

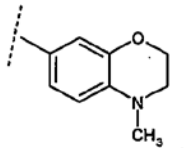
15 a) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con sustituyentes escogidos independientemente entre flúor y metilo; y

b) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi y trifluorometoxi; y

20 c) cada uno de ellos puede estar opcionalmente monosustituido con un sustituyente escogido entre cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

donde **Het** se escoge entre tienilo, furilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo,

25 tiadiazolilo, isoxazolilo, benzotienilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazolilo, tetrazolilo y



Según otra forma de ejecución preferida **R<sup>1</sup>** es **NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>**, donde

**R<sup>11</sup>** se escoge entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y

30 a) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con flúor; y

b) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos entre hidroxilo, metoxi y trifluorometoxi; y

35 c) cada uno de ellos puede estar opcionalmente monosustituido con un sustituyente escogido entre cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

d) cada uno de ellos puede ir opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C<sub>1-8</sub>) y cada alquilo (C<sub>1-8</sub>) puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, halógeno, alqueno (C<sub>2-10</sub>), alquino (C<sub>2-10</sub>), cicloalqueno

40 (C<sub>3-7</sub>), cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>), arilo, ariloxi y aril-alquil-(C<sub>1-4</sub>)-O-, donde cada uno de dichos arilo y ariloxi está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Según otra forma más de ejecución preferida **R<sup>1</sup>** es **NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>**, donde

45 **R<sup>11</sup>** es -N(**R<sup>11a</sup>**)(**R<sup>11b</sup>**),

donde **R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** se eligen independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, ciano,

50 O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>); o

**R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** están conectados con el nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno hasta tres heteroátomos elegidos independientemente entre N, S y O, y está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, ciano,

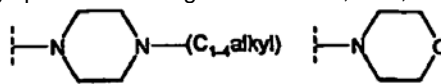
55 -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>).

60 Según esta otra forma de ejecución preferida **R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** se escogen independientemente, con mayor preferencia, entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre

halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-4</sub>), -alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>); o

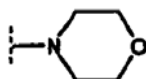
5 **R**<sup>11a</sup> y **R**<sup>11b</sup> están conectados con el nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno hasta tres heteroátomos elegidos independientemente entre N, S y O, y está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, ciano, -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>).

10 Por tanto, con mayor preferencia, cuando **R**<sup>1</sup> es NHSO<sub>2</sub>**R**<sup>11</sup>, el grupo **R**<sup>11</sup> se escoge entre metilo, etilo, 1-metil-



etilo, propilo, etenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo,

15 y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; donde dicho fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, propilo o butilo, y cada uno de dichos metilo, etilo, propilo y butilo está a su vez opcionalmente sustituido con fenilo, cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>) o alcoxi (C<sub>1-4</sub>).

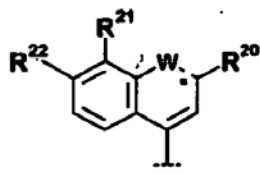


**R**<sup>11</sup> es sobre todo metilo, ciclobutilo, fenilo, o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**R**<sup>2</sup>:

Según una forma de ejecución preferida **R**<sup>2</sup> es un grupo de fórmula:

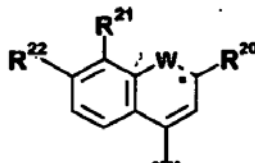
20



25 donde **W**, **R**<sup>20</sup>, **R**<sup>21</sup>, **R**<sup>22</sup> y la línea de trazos "a" son como se ha definido aquí.

**W** y **R**<sup>20</sup>:

25



Preferiblemente, cuando **R**<sup>2</sup> es un grupo de fórmula

**R**<sup>20</sup> es oxo; **W** es NR<sup>23</sup>, donde **R**<sup>23</sup> es preferiblemente Me, Et, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> o H; y la línea de trazos "a" es un enlace simple.

30 Con mayor preferencia, cuando **W** es N y la línea de trazos "a" es un enlace doble, **R**<sup>20</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OMe; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(Me)<sub>2</sub>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Het; -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OMe; -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(Me)<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Het; cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -O-alquil-(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -S-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) o -S-alquil-(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); donde **Het** es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que lleva uno hasta tres heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S; y

35 cada uno de dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y -S-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y halógeno;

40 o **R**<sup>20</sup> es NR<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup>, donde **R**<sup>20a</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>) y **R**<sup>20b</sup> es H, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-5</sub>).

Aun con mayor preferencia, **R**<sup>20</sup> es H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH,

O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O-ciclopropilo,

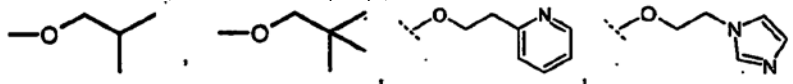
O-ciclobutilo, O-ciclopentilo, O-ciclohexilo, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

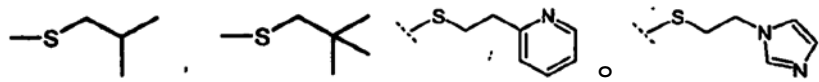
45 -O-CH=CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -O-C≡CH, -O-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -OCH<sub>2</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>,

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>, S-metilo, S-etilo, S-pro-pilo, S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S-ciclopropilo, S-ciclobutilo,

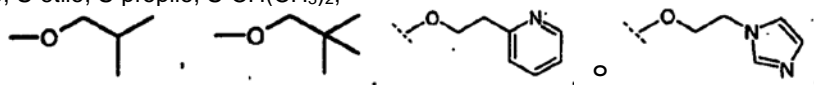
S-ciclo-pentilo, S-ciclohexilo, -S-CH=CH<sub>2</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, S-C≡CH,

-S-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>,



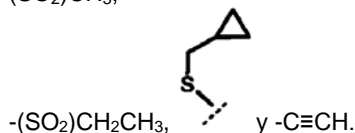


- 5 Sobre todo  $R^{20}$  es H, metilo, etilo, 1-metiletilo,  $-C\equiv CH$ , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O- $CH(CH_3)_2$ , O-ciclopentilo, O- $CH_2CH_2CF_3$ ,  $-O-CH=CH_2$ ,  $-O-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-OCH_2-C\equiv CH$ ,  $-OCH_2-C\equiv CCH_3$ ,  $-OCH_2-CH_2-OMe$ ,  $-OCH_2-CH_2-N(Me)_2$ , S-metilo, S-etilo, S-propilo, S- $CH(CH_3)_2$ ,



- 10  $R^{21}$ :  
 $R^{21}$  se elige preferiblemente entre: flúor, cloro, bromo,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2CH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-SCH_2CH_3$ ,  $-SCH_2CH_2CH_3$ ,  $-(SO)CH_3$ ,  $-(SO)CH_2CH_3$ ,  $-(SO)CH_2CH_2CH_3$ ,

- 15  $-(SO_2)CH_3$ ,  $-(SO_2)CH_2CH_3$ ,  $-(SO_2)CH_2CH_2CH_3$  y  $-C\equiv CH$ .  
 Con mayor preferencia  $R^{21}$  se escoge entre: flúor, cloro, bromo,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-SCH_2CH_3$ ,  $-(SO)CH_3$ ,  $-(SO_2)CH_3$ ,



- 20  $R^{22}$ :  
 $R^{22}$  se escoge preferiblemente entre: H,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2CH_3$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_3$  y  $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ .  
 Con mayor preferencia  $R^{22}$  se escoge entre H,  $-OCH_3$  y  $-N(CH_3)_2$ .  
 $R^{22}$  es sobre todo H o  $-OCH_3$ .

25 **X:**

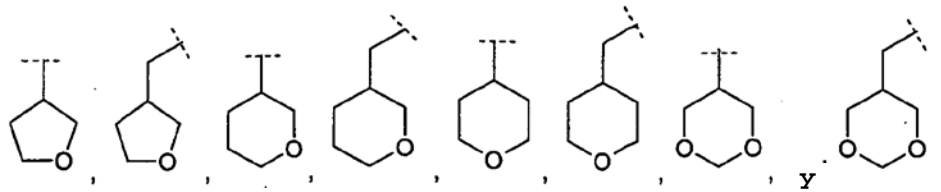
- 30 Según una forma de ejecución de la presente invención **X** es O.  
 Según otra forma de ejecución de la presente invención **X** es NH.  
 Preferiblemente **X** es O.

$R^3$ :

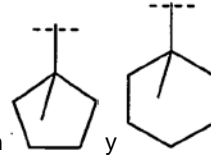
- 35 Respecto a los compuestos de fórmula (I) anteriormente definidos  $R^3$  se escoge preferiblemente entre alquilo ( $C_{2-8}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ) y cicloalquil- $(C_{3-7})$ -alquilo ( $C_{1-3}$ ),  
 a) donde dicho cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo ( $C_{1-3}$ ); y  
 b) donde dicho alquilo, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo y O-alquilo ( $C_{1-4}$ ); y  
 40 c) donde cada uno de dichos grupos alquilo puede estar mono-, di- o trisustituido con flúor o monosustituido con cloro o bromo; y  
 d) donde, en cada uno de dichos grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos  $-CH_2$  no unidos directamente entre sí pueden estar reemplazados por  $-O-$ , de manera que el átomo de O vaya unido al grupo **X** mediante el menos dos átomos de C.

- 45  $R^3$  se elige con mayor preferencia entre etilo, 1-metil-etilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1-(1-metiletil)-2-metilpropilo, 1-etil-2,2-dimetilpropilo, butilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilbutilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo y 2,2,3-trimetilbutilo, donde estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con cloro o bromo, o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor. Como ejemplos preferidos de grupos alquilo fluorados cabe citar, sin limitarse a ellos, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

- 55 Alternativamente,  $R^3$  también es con mayor preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o está elegido entre las siguientes fórmulas, donde uno o dos grupos  $CH_2$  de un grupo cicloalquilo se sustituyen por oxígeno:

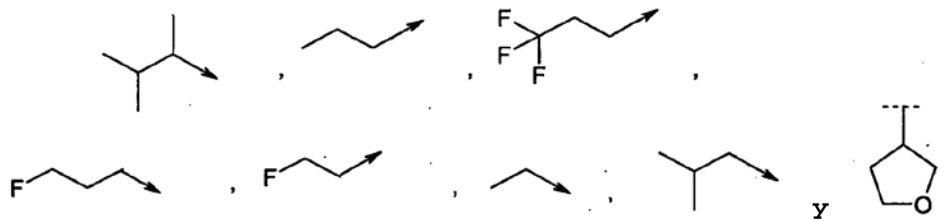


5 De la lista anterior los grupos cicloalquilo y cicloalquil-alquilo que contengan opcionalmente 1 o 2 átomos de O están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos metilo. Se prefieren especialmente aquellos grupos cicloalquilo que contienen 1 o 2 átomos de O, en los cuales el átomo de C en posición  $\alpha$  está sustituido con metilo.

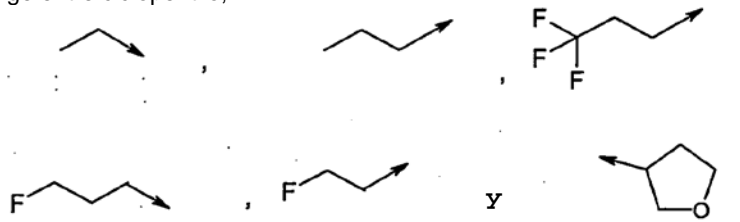


Otros ejemplos preferidos de grupos cíclicos sustituidos son

10 Otros significados preferidos de  $R^3$  son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y un grupo escogido entre:



Sobre todo  $R^3$  se elige entre ciclopentilo,



15

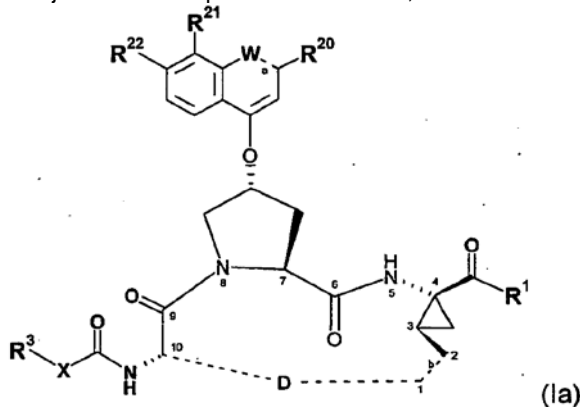
**D:**

20 Las formas de ejecución preferidas de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) donde el conector **D** es una cadena alquilenos saturada o insaturada de 3 a 8 átomos. El conector **D** es con mayor preferencia una cadena de 5 átomos de carbono.

**Línea de trazos "b":**

25 La línea de trazos "b" es preferentemente un enlace simple o doble. Con mayor preferencia la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble en configuración Z (*cis*).

Por tanto, según una forma de ejecución de la presente invención, se ofrecen compuestos de fórmula (Ia):



30 donde  $R^1$  es hidroxilo o  $NHSO_2R^{11}$ , donde  $R^{11}$  es alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo ( $C_{6-10}$ ), Het, cicloalquil- $(C_{3-7})$ -alquilo ( $C_{1-6}$ )-, aril- $(C_{6-10})$ -alquilo ( $C_{1-4}$ )- o Het-alquilo ( $C_{1-4}$ )-, todos ellos opcionalmente mono-, di- o

trisustituidos con sustituyentes escogidos entre:

- 5 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-4</sub>),  
 -C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>),  
 -C(O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y  
 -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;  
 o **R<sup>11</sup>** es -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, donde **R<sup>11a</sup>** es H o alquilo (C<sub>1-6</sub>) y **R<sup>11b</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), arilo (C<sub>6 o 10</sub>),  
 Het, ciclo-alquil-(C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-, aril-(C<sub>6 o 10</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>)- o Het-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-, o bien **R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** están  
 10 unidos entre sí formando un anillo nitrogenado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos  
 heteroátomos adicionales escogidos entre O, S y N, y dichos **R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** están opcionalmente sustituidos con:  
 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-4</sub>),  
 -C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>),  
 -C(O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y  
 -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;

- 15 **R<sup>20</sup>** es H, OH, halógeno o **Y<sup>1</sup>-R<sup>20a</sup>**, donde **Y<sup>1</sup>** es un enlace, O, S, o **NR<sup>20b</sup>**, donde: **R<sup>20a</sup>** está escogido del  
 grupo formado por: alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquil-(C<sub>1-6</sub>)-C≡N, alquenoilo (C<sub>2-8</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), y todos estos grupos alqui-  
 lo, alquenoilo y  
 20 alquinilo están opcionalmente mono- o disustituidos con:

halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquil-(C<sub>1-4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), al-  
 quil-(C<sub>1-4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), amino, alquil-(C<sub>1-6</sub>)-amino o di(alquil-(C<sub>1-6</sub>))-amino; y

- 25 **R<sup>20b</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>);  
 y **W** es N; y la línea de trazos "a" es un doble enlace; o

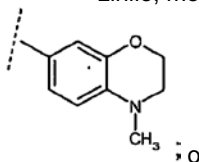
- 30 **R<sup>20</sup>** es oxo y **W** es NR<sup>23</sup>, donde **R<sup>23</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenoilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>); y la línea de  
 trazos "a" es un enlace simple;  
**R<sup>21</sup>** es halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenoilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquenoilo (C<sub>2-6</sub>), -O-  
 alquinilo (C<sub>2-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alquenoilo (C<sub>2-6</sub>) y  
 -S-alquinilo (C<sub>2-6</sub>), donde el azufre se halla en cualquier estado de oxidación;  
**R<sup>22</sup>** es H, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) o  
 -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;  
**X** es O o NH;  
 35 **R<sup>3</sup>** es alquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-,

- 40 a) donde cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo  
 (C<sub>1-3</sub>);  
 b) donde alquilo, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono- o disustituidos con susti-  
 tuyentes escogidos entre hidroxilo y alquilo (C<sub>1-6</sub>);  
 c) donde todos los grupos alquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con halógeno; y  
 d) donde, en todos los grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub> no  
 unidos directamente entre sí pueden estar reemplazados por -O-.

- 45 **Des** una cadena alqueno saturada o insaturada de 3 hasta 8 átomos;  
 y la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble;  
 o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Otra forma de ejecución preferida son los compuestos de fórmula (I) donde  
 50 **R<sup>1</sup>** es hidroxilo o NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; donde  
**R<sup>11</sup>** está escogido entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo,  
 1,1-dimetiletilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, **Het**, fenilmetilo, naftilmetilo y Het-  
 metilo;

- 55 a) cada uno de ellos opcionalmente mono-, di- o trisustituido con sustituyentes elegidos inde-  
 pendentemente entre flúor y metilo; y  
 b) cada uno de ellos opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos inde-  
 pendentemente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi y trifluorometoxi; y  
 c) cada uno de ellos opcionalmente monosustituido con un sustituyente seleccionado entre  
 cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 60 donde **Het** está elegido entre tienilo, furilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pi-  
 ridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, quinolinilo, iso-  
 quinolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzotienilo, piperidinilo, piperazi-  
 ninilo, morfolinilo, triazolilo, tetrazolilo y



**R<sup>11</sup>** está escogido entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;  
 a) cada uno de ellos opcionalmente mono-, di- o trisustituido con flúor; y  
 b) cada uno de ellos opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos entre hidroxilo, metoxi y trifluorometoxi; y  
 c) cada uno de ellos opcionalmente monosustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y  
 d) cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C<sub>1-8</sub>), donde cada alquilo (C<sub>1-8</sub>) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, halógeno, alquenilo (C<sub>2-10</sub>), alquinilo (C<sub>2-10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquenilo (C<sub>4-7</sub>), arilo, ariloxi y arilaquil-(C<sub>1-4</sub>)-O-, donde cada uno de dichos arilo y ariloxi está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1-6</sub>); o

**R<sup>11</sup>** es -N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>), donde

**R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** están escogidos independientemente entre H,

metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo,

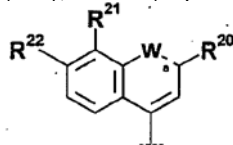
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenil-metilo; donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, ciano, O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), N-(alquilo

(C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>); o

**R<sup>11a</sup>** y **R<sup>11b</sup>** están conectados junto con el nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que llevan uno hasta tres heteroátomos adicionales elegidos independientemente entre N, S y O, y están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, ciano,

O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), N-(alquilo

(C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y



**R<sup>2</sup>** es un grupo de fórmula . ; donde

**R<sup>20</sup>** es oxo, **W** es NR<sup>23</sup> donde **R<sup>23</sup>** es Me, Et, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> o H y la línea de trazos "a" es un enlace sencillo; o

**W** es N, la línea de trazos "a" es un enlace doble y **R<sup>20</sup>** es H, OH, halógeno o

**Y<sup>1</sup>-R<sup>20a</sup>** donde

**Y<sup>1</sup>** es un enlace, O, S o NR<sup>20b</sup>;

**R<sup>20a</sup>** se escoge del grupo formado por: alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) donde dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente entre:

halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), **Het**, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NH<sub>2</sub>,

-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>; y

**R<sup>20b</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); y

**R<sup>21</sup>** se escoge entre: flúor, cloro, bromo, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -C≡CH; y

**R<sup>22</sup>** se escoge entre: H, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

**X** es O o NH; y

**R<sup>3</sup>** se escoge entre alquilo (C<sub>2-8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) y

cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>)-,

a) donde dicho cicloalquilo y cicloalquilalquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo (C<sub>1-3</sub>); y

b) donde dichos alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo y O-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y

c) donde cada uno de dichos grupos alquilo puede estar mono-, di- o trisustituido con flúor o monosustituido con cloro o bromo; y

d) donde, en cada uno de dichos grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- no unidos directamente entre sí pueden estar sustituidos por

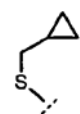
-O-, de manera que el átomo de O vaya unido al grupo **X** mediante al menos dos átomos de C;

y

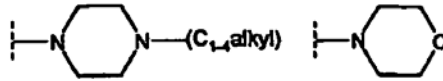
el conector **D** es una cadena alquilenos saturada o insaturada de 3 a 8 átomos; y

la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble.

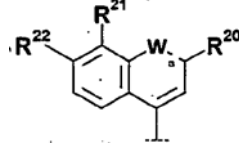
Se prefieren más los compuestos de fórmula (I) en que



$R^1$  es hidroxilo o  $NHSO_2R^{11}$ , donde  $R^{11}$  se escoge entre metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, etenilo, ciclopropilo,



ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, y  $-N(CH_3)_2$ ; donde dicho fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, propilo o butilo, y cada uno de dichos grupos metilo, etilo, propilo y butilo está a su vez opcionalmente sustituido con fenilo, cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), alqueno ( $C_{2-6}$ ) o alcoxi ( $C_{1-4}$ ); y



$R^2$  es un grupo de fórmula  $R^{20}$  es oxo,  $W$  es  $NR^{23}$  donde  $R^{23}$  es Me, Et,  $-CH_2CH=CH_2$  o H y la línea de trazos "a" es un enlace simple; o

$W$  es N; la línea de trazos "a" es un enlace doble; y  $R^{20}$  es H, alquilo ( $C_{1-6}$ ), OH,  $-O$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),

$-S$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-(CH_2)_{0-4}-CH=CH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-C\equiv CH$ ,  $-O-(CH_2)_{0-4}-CH=CH_2$ ,  $-O-(CH_2)_{0-4}-C\equiv CH$ ,  $-O-(CH_2)_{1-4}-OMe$ ;

$-O-(CH_2)_{1-4}-N(Me)_2$ ;  $-O-(CH_2)_{1-4}-Het$ ;  $-S-(CH_2)_{0-4}-CH=CH_2$ ,  $-S-(CH_2)_{0-4}-C\equiv CH$ ,  $-S-(CH_2)_{1-4}-OMe$ ;  $-S-(CH_2)_{1-4}-N(Me)_2$ ,

$-S-(CH_2)_{1-4}-Het$ ; cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-O$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $O$ -alquil- $(C_{1-6})$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-S$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) o  $-S$ -alquil- $(C_{1-6})$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ); donde **Het** es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que lleva uno hasta tres heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S;

y cada uno de dichos alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-S$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-(CH_2)_{0-4}-CH=CH_2$ ,

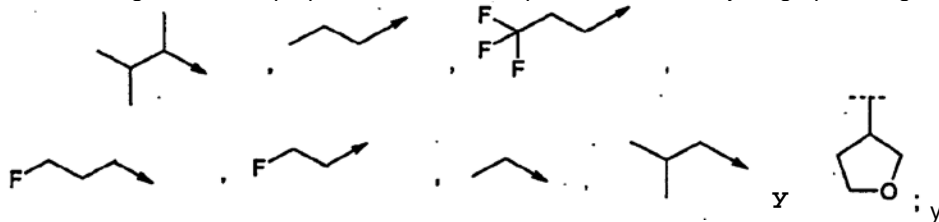
$-(CH_2)_{0-4}-C\equiv CH$ ,  $-O-(CH_2)_{0-4}-CH=CH_2$ ,  $-O-(CH_2)_{0-4}-C\equiv CH$ ,  $-S-(CH_2)_{0-4}-CH=CH_2$ ,  $-S-(CH_2)_{0-4}-C\equiv CH$ , cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-O$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) y  $-S$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_{1-4}$ ) y halógeno;

o  $R^{20}$  es  $NR^{20a}R^{20b}$ , donde  $R^{20a}$  es alquilo ( $C_{1-4}$ ) y  $R^{20b}$  es H, alquilo ( $C_{1-4}$ ) o cicloalquilo ( $C_{3-5}$ ); y  $R^{21}$  se escoge entre flúor, cloro, bromo,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2CH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-SCH_2CH_3$ ,  $-SCH_2CH_2CH_3$ ,  $-(SO)CH_3$ ,  $-(SO)CH_2CH_3$ ,  $-(SO)CH_2CH_2CH_3$ ,

$-(SO_2)CH_3$ ,  $-(SO_2)CH_2CH_3$ ,  $-(SO_2)CH_2CH_2CH_3$ , y  $-C\equiv CH$ ; y  $R^{22}$  se escoge entre H,  $-OCH_3$  y  $-N(CH_3)_2$ ;

$X$  es O o NH; y

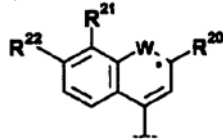
$R^3$  se elige entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo escogido entre:



el conector **D** es una cadena alqueno saturada o insaturada de 3 a 8 átomos; y la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble.

Se prefieren, sobre todo, los compuestos de fórmula (I) en que

$R^1$  es hidroxilo o  $NHSO_2R^{11}$ , donde  $R^{11}$  es metilo, ciclopropilo, fenilo, y  $-N(CH_3)_2$ ; y

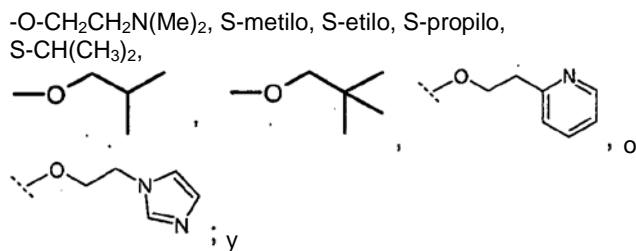


$R^2$  es un grupo de fórmula  $R^{20}$  es oxo,  $W$  es  $NR^{23}$  donde  $R^{23}$  es Me, Et,  $-CH_2CH=CH_2$  o H y la línea de trazos "a" es un enlace simple; o

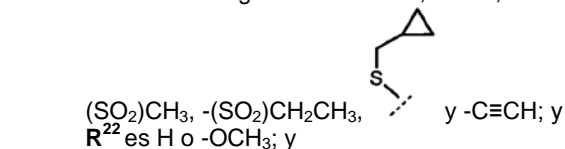
$W$  es N, la línea de trazos "a" es un enlace doble; y  $R^{20}$  es H, metilo, etilo, 1-metiletilo,  $-C\equiv CH$ ,  $O$ -metilo,  $O$ -etilo,  $O$ -propilo,  $O-CH(CH_3)_2$ ,  $O$ -ciclo-pentilo,  $O-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-O-CH=CH_2$ ,  $-O-CH_2-CH=CH_2$ ,

$-O-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-O-CH_2-C\equiv CCH_3$ ,  $-O-CH_2CH_2OMe$ ,

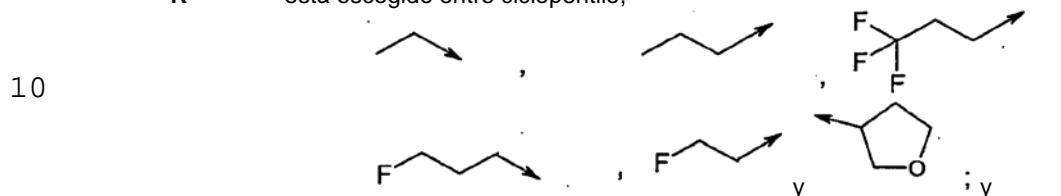




5 R<sup>21</sup> está escogido entre flúor, cloro, bromo, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (SO)CH<sub>3</sub>,



X es O; y  
R<sup>3</sup> está escogido entre ciclopentilo,



15 el conector **D** es una cadena de 5 átomos de carbono; y  
la línea de trazos "b" es un enlace simple o un enlace doble en configuración Z (*cis*).

**Ejemplos específicos de formas de ejecución preferidas**

Son ejemplos de los compuestos más preferidos según la presente invención cada uno de los compuestos abajo relacionados en las tablas 1 a 4.

**Composición farmacéutica:**

20 El ámbito de la presente invención incluye una composición farmacéutica que lleva una cantidad efectiva contra el virus de la hepatitis C de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con al menos un medio soporte o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

25 Según otro aspecto de esta forma de ejecución, la composición farmacéutica arriba definida comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente antiviral.

30 Según una forma de ejecución alternativa la composición farmacéutica de la presente invención puede llevar adicionalmente al menos otro agente anti-VHC. Como ejemplos de agentes anti-VHC cabe mencionar los interferones α (alfa), β (beta), δ (delta), γ (gamma), ω (omega) o τ (tau), el interferón α pegilado, la ribavirina y la amantadina.

35 Según otra forma de ejecución alternativa la composición farmacéutica de la presente invención puede llevar adicionalmente al menos otro inhibidor de la proteasa VHC NS3.

Según otra forma de ejecución alternativa la composición farmacéutica de la presente invención puede llevar adicionalmente al menos un inhibidor de la polimerasa de VHC.

40 Según otra forma de ejecución alternativa la composición farmacéutica de la presente invención puede llevar adicionalmente al menos un inhibidor de otras dianas del ciclo de vida del VHC incluyendo, sin limitarse a ellas, helicasa, proteasa NS2/3 o un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

45 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral, parenteral o mediante un reservorio implantado. Se prefiere la administración oral o por inyección. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener cualquier tipo de soportes, adyuvantes o vehículos convencionales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. En algunos casos el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables, para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o de su forma de administración. El término parenteral empleado aquí incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intraesternal, intratecal e intralesional.

50 La composición farmacéutica puede estar en forma de un preparado estéril inyectable, como por ejemplo una suspensión acuosa u oleaginoso estéril inyectable. Esta suspensión puede formularse empleando técnicas conocidas del estado técnico y agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo,

Tween 80) y agentes de suspensión.

5 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral mediante cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, sin limitarse a ellas, cápsulas, tabletas y suspensiones acuosas. En caso de tabletas para uso oral se utilizan normalmente como soportes lactosa y almidón de maíz. También suelen añadirse agentes de lubricación como estearato magnésico. Para la administración oral en forma de cápsula sirven como diluyentes la lactosa y el almidón de maíz desecado. Para la administración oral de suspensiones acuosas, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, se pueden incorporar ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

10 Otros vehículos o soportes adecuados para las formulaciones y composiciones arriba indicadas pueden encontrarse en textos farmacéuticos corrientes, p.ej. en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Ciencia y práctica farmacéutica, 19ª ed. Mack Publishing Company, Easton, Penn., (1995).

15 Los niveles de dosificación comprendidos aproximadamente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre unos 0,1 y 50 mg/kg de peso corporal al día, del compuesto inhibidor de proteasa aquí descrito son útiles para una monoterapia de prevención y tratamiento de la enfermedad mediada por VHC.

20 Normalmente la composición farmacéutica de la presente invención se administrará 1 hasta 5 veces al día, aproximadamente, o alternativamente como infusión continua. Este tipo de administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con las sustancias soporte para producir una forma de dosificación unitaria variará según el huésped tratado y el modo concreto de administración. Un preparado típico llevará aproximadamente 5% hasta 95% de compuesto activo (w/w). Dichos preparados contienen preferiblemente 20% hasta 80% de compuesto activo.

25 Como podrá apreciar el especialista, las dosis requeridas pueden ser menores o mayores que las arriba indicadas. Los regímenes específicos de dosificación y tratamiento para cualquier paciente concreto dependerán de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y, evidentemente, el curso de la infección, la predisposición del paciente a la infección y el juicio del médico tratante. En general el tratamiento se inicia con pequeñas dosis, sustancialmente inferiores a la dosis óptima del péptido. Luego se incrementa la dosis poco a poco, hasta lograr el efecto óptimo en las condiciones existentes. En general lo más deseable es administrar el compuesto a un nivel de concentración que dé resultados antivirales eficaces, sin causar ningún efecto secundario nocivo o pernicioso.

30 Cuando la composición de la presente invención lleva una combinación de un compuesto de la fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico o profiláctico, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar a unos niveles de dosificación comprendidos aproximadamente entre 10 y 100%, con mayor preferencia entre 10 y 80% aproximadamente, de la dosis administrada normalmente en un régimen de monoterapia.

35 Cuando estos compuestos, incluyendo sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, se formulan junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, la composición resultante se puede administrar *in vivo* a mamíferos tales como el hombre, para inhibir la proteasa VHC NS3 o para tratar o prevenir la infección por el virus VHC. Este tratamiento también se puede lograr usando un compuesto de la presente invención combinado con otro agente antiviral. Los otros agentes antivirales preferidos están descritos en la sección de definiciones y en la sección de composiciones farmacéuticas preferidas según la presente invención, e incluyen, sin limitarse a ellos: interferones  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta),  $\delta$  (delta),  $\omega$  (omega) y  $\gamma$  (gamma), o  $\tau$  (tau), ribavirina, amantadina; otros inhibidores de la proteasa VHC NS3; inhibidores de la polimerasa de VHC; inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC, incluyendo, sin limitarse a ellas, helicasa, proteasa NS2/3 o un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES); o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para crear una forma de dosificación unitaria. Alternativamente estos agentes adicionales se pueden administrar por separado a un mamífero como parte de una forma de dosificación múltiple.

45 Por lo tanto otra forma de ejecución de esta revelación facilita un método para inhibir la actividad de la proteasa VHC NS3 en un mamífero, administrando un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En una forma de ejecución preferida este método es útil para disminuir la actividad de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C que infecta un mamífero.

55 Tal como se ha expuesto arriba, la terapia combinada se contempla cuando se administra un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos otro agente antiviral. Los agentes antivirales preferidos se han descrito aquí anteriormente y en la sección de definiciones se ofrecen ejemplos de dichos agentes. Estos agentes adicionales se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para crear una forma unitaria de dosificación farmacéutica. Como alternativa estos agentes adicionales se pueden administrar al paciente formando parte de una forma de dosificación múltiple, por ejemplo mediante un kit. Dichos agentes adicionales se pueden administrar al paciente antes, durante o

después de la administración de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como el aquí propuesto también se puede usar como reactivo de laboratorio. Asimismo, un compuesto de la presente invención, incluyendo una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y reducir por tanto el riesgo de infección del personal médico o de laboratorio o de los pacientes que entran en contacto con dichos materiales (p.ej. sangre, tejidos, instrumental y ropas quirúrgicas, instrumentos y uniformes de laboratorio, y aparatos y materiales de recogida de sangre).

10 Un compuesto de fórmula (I), incluyendo una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como el aquí propuesto también se puede utilizar como reactivo de investigación. Un compuesto de fórmula (I), incluyendo una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar como control positivo para validar ensayos sustitutivos basados en células o ensayos de replicación viral *in vitro* o *in vivo*.

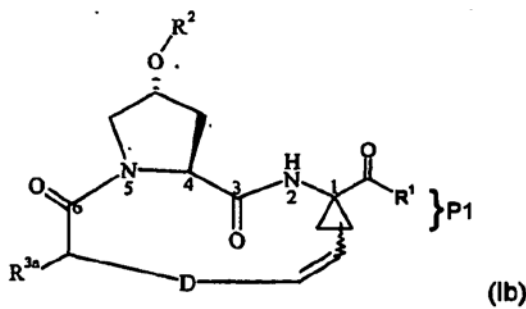
**METODOLOGÍA**

20 En general el compuesto de fórmula (I) y los intermedios para su obtención se preparan por métodos conocidos, usando condiciones de reacción adecuadas para los reactantes. En las patentes WO 00/09543, WO 00/09558, WO 00/59929 y en la solicitud de patente relacionada en trámite 10/945,518 se revelan varios métodos.

25 En concreto la síntesis del fragmento P3 (ácido (2S)-N-protegido-aminonon-8-enoico) y del fragmento P1 (ácido ((1R, 2S) 1-amino-2-etenilciclopropilcarboxílico) ha sido descrita detalladamente en la patente WO 00/59929.

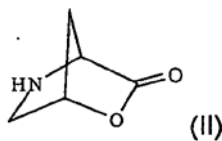
**I. Método general de síntesis multietapa**

30 En general la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que se pueden preparar por un método de síntesis multietapa. Concretamente los compuestos de la siguiente fórmula (Ib) se preparan mediante el siguiente proceso:

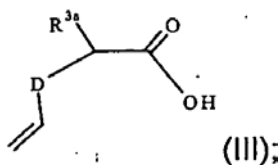


35 donde P1, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y D son como se han definido aquí y R<sup>3a</sup> se define como -NHC(=O)-X-R<sup>3</sup>, donde X y R<sup>3</sup> son como se han definido aquí, el cual comprende las siguientes etapas:

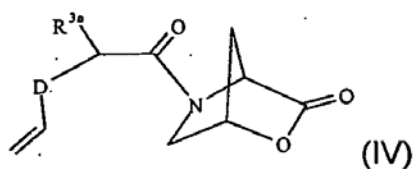
(i) reacción de un compuesto de fórmula (II):



40 o de una sal del mismo con un compuesto de fórmula (III):

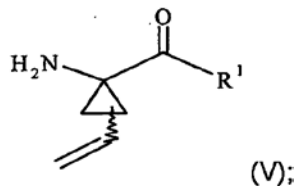


45 (ii) reacción del compuesto resultante de fórmula (IV) obtenido en la etapa (i):

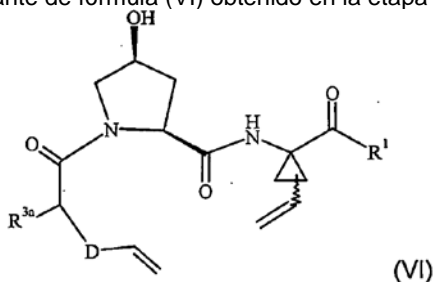


con un compuesto de aminociclopropano de fórmula (V)

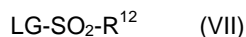
5



(iii) reacción del compuesto resultante de fórmula (VI) obtenido en la etapa (ii):



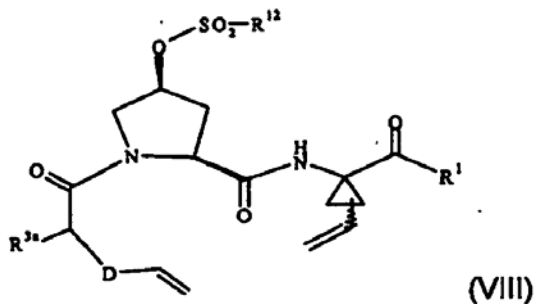
10 con un compuesto de fórmula (VII):



donde LG representa un grupo saliente adecuado y R<sup>12</sup> se elige entre p-tolilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, metilo, trifluorometilo, perfluorobutilo y 2,2,2-trifluoroetilo;

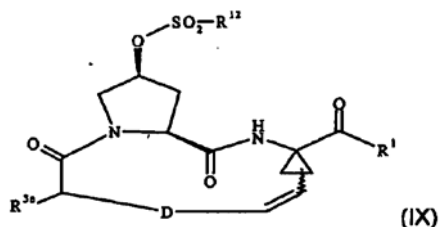
15

iv) ciclación del compuesto diénico de fórmula (VII) obtenido en la etapa (iii):

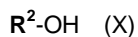


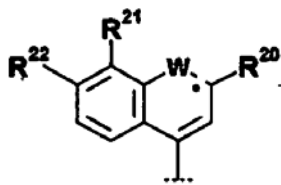
20 en presencia de un catalizador de rutenio; y

(v) reacción del compuesto resultante de fórmula (IX) obtenido en la etapa (iv):

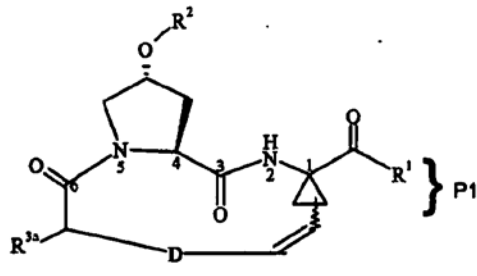


25 con un compuesto de fórmula (X):





donde  $R^2$  es  
 donde  $W$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y la línea de trazos **a** es como se ha definido aquí;  
 para obtener un compuesto de fórmula (Ib):



5

y cuando  $R^1$  es un grupo éster carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (Ib), éste se somete opcionalmente a condiciones de hidrólisis para obtener un compuesto de fórmula (I) en que  $R^1$  es un grupo ácido carboxílico.

10

## II. Sulfonamidas y sulfamidas

Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^1$  es  $NHSO_2R^{11}$ , tal como se ha definido aquí, se preparan acoplado el correspondiente ácido de fórmula (I) (es decir,  $R^1$  es hidroxilo) a una sulfonamida o sulfamida de fórmula  $R^{11}-SO_2NH_2$  en presencia de un agente de acoplamiento en condiciones estándar. Aunque se pueden emplear varios agentes de acoplamiento de uso normal, han resultado prácticos el TBTU y el HATU. Las sulfonamidas están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

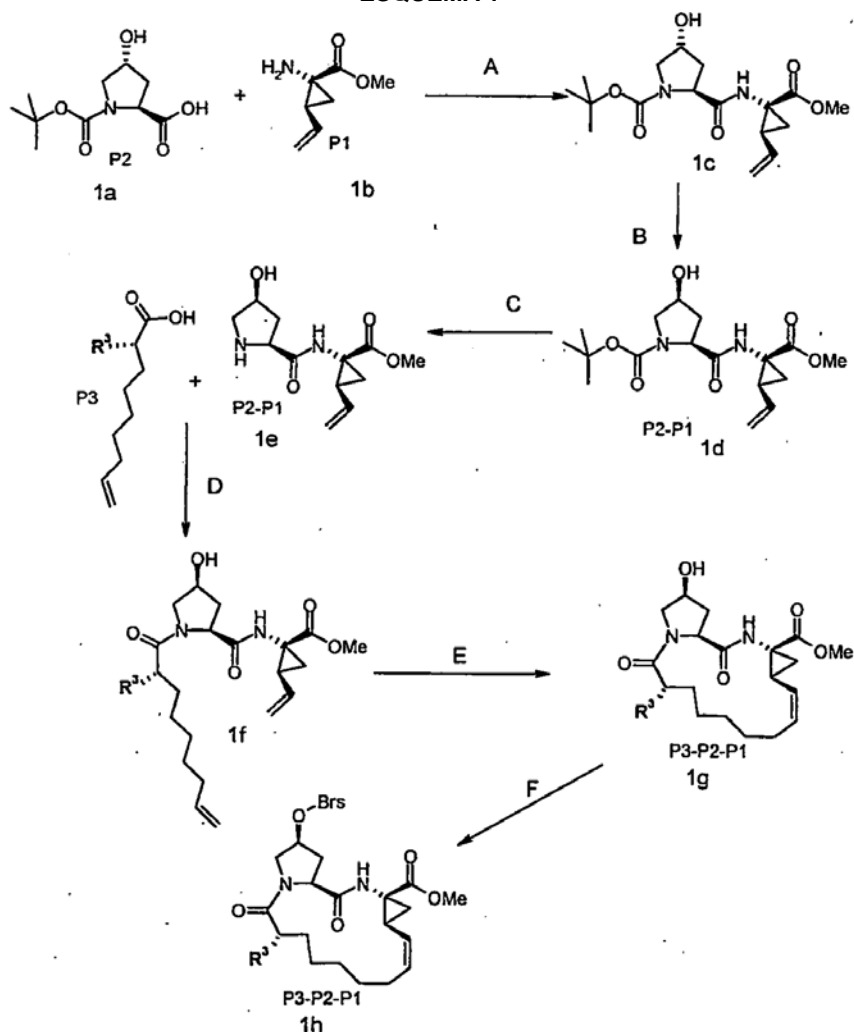
15

## III. Metodología alternativa

20

El siguiente esquema proporciona un proceso alternativo con el uso de métodos conocidos, para preparar un intermedio clave de fórmula **1h** a partir de intermedios acíclicos:

## ESQUEMA 1



Esquema I:

5

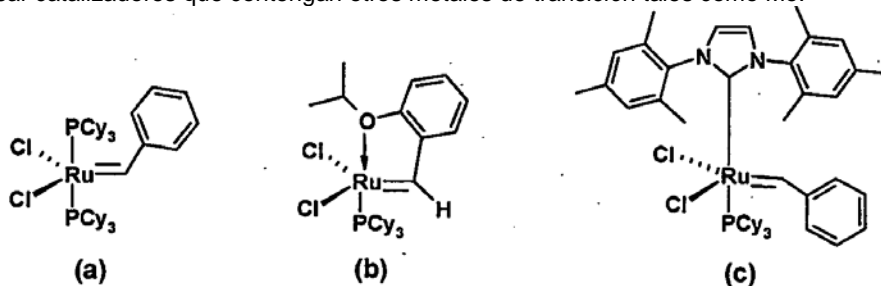
**Etapas A, C, D:** brevemente, los fragmentos P1, P2 y P3 se pueden unir por técnicas bien conocidas de acoplamiento de péptidos reveladas en las patentes WO 00/09543 & WO 00/09558.

10

**Etapa B:** esta etapa implica la inversión de la configuración del sustituyente 4-hidroxilo. Como observarán los especialistas hay varias vías para poder lograrlo. Un ejemplo de método conveniente es la bien conocida reacción de Mitsunobu (Mitsunobu *Síntesis* **1981**, enero, 1-28; Rano y otros, *Tet. Lett.* **1994**, 36, 3779-3792; Krchnak y otros, *Tet. Lett.* **1995**, 36, 6193-6196).

15

**Etapa E:** la formación del macrociclo puede tener lugar mediante una metátesis olefínica, utilizando un catalizador a base de Ru como el reportado por Miller, S.J.; Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 9606-9614 (a); Kingsbury, J.S.; Harrity, J.P.A.; Bonitatebus, P.J.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 791-799 (b) y Huang, J.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P.; Petersen, J.L.; *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 2674-2678 (c) o como se describe en la patente WO 00/59929. También se observará que para esta reacción se pueden usar catalizadores que contengan otros metales de transición tales como Mo.



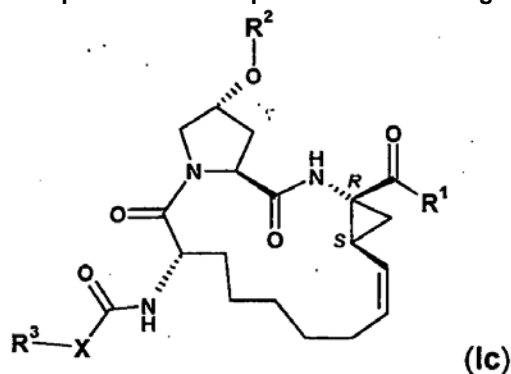
20

Catalizador de Grubbs    Catalizador de Hoveyda    Catalizador de Notan

**Etapa F:** la conversión del grupo hidroxilo de la prolina en un grupo saliente apropiado (p.ej. brosilato) se realizó haciendo reaccionar el OH libre con el correspondiente derivado halogenado (p.ej. cloruro de 4-bromobencenosulfonilo).

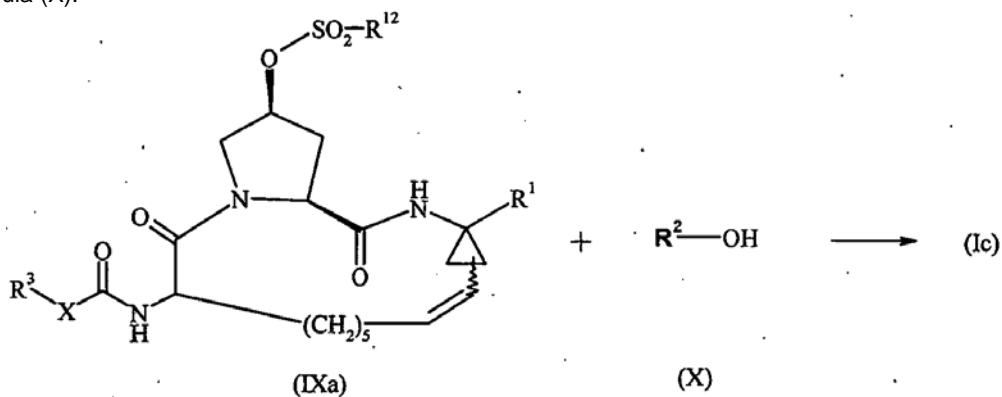
- 5 La conversión subsiguiente del intermedio principal de fórmula **1h** en los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se revela detalladamente en los próximos ejemplos.

**IV. Introducción del fragmento R<sup>2</sup> para formar compuestos de fórmula general (Ic):**



10

El proceso general incluye la reacción de un compuesto macrocíclico de fórmula (IXa o 1h) con un compuesto de fórmula (X):

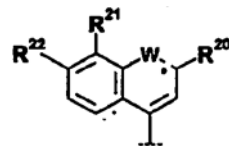


- 15 Los compuestos de fórmula (IXa) y (X) se mezclan en un disolvente orgánico polar aprótico (tales como THF, dioxano, diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetona, o metil-isobutilcetona), en presencia de una base inorgánica u orgánica (como carbonato de cesio o DBU) de 40°C a 100°C, hasta completar la reacción. La extracción con agua, seguida de cristalización a partir de un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo-heptano o acetato de etilo-metilciclohexano proporciona los compuestos de fórmula (Ic).
- 20

**VI. Síntesis de los sustituyentes P2:**

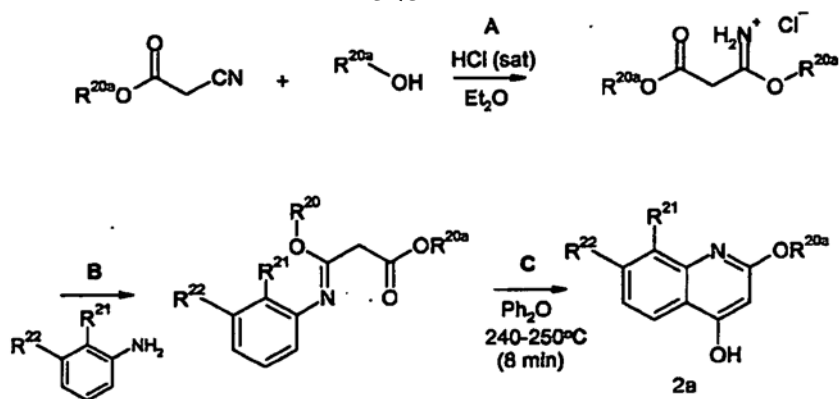
- 25 Los compuestos de fórmula (X) empleados como material de partida se pueden sintetizar partiendo de sustancias disponibles en el comercio y utilizando las técnicas descritas en la literatura.

**Protocolo general para preparar 4-hidroxiquinolinas con sustitución 2-alcoxi (2a):**



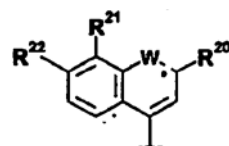
- 30 Los compuestos de fórmula X en que R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula po alcoxi, se pueden preparar según el esquema 2 siguiente: • donde R<sup>20</sup> es un gru-

ESQUEMA 2



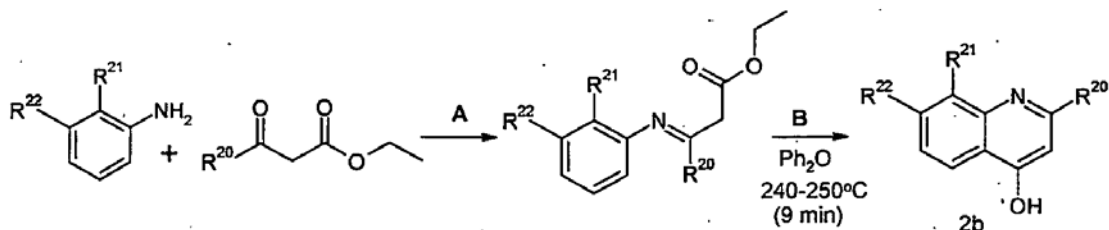
- 5 Brevemente, siguiendo la conocida síntesis de Pinner, un cianoéster convenientemente funcionalizado se condensa con el correspondiente alcohol, usando una solución de HCl/Et<sub>2</sub>O completamente saturada [Neilson, en Patai, "The Chemistry of Amidines and Imidates." p. 385-489, Wiley, NY, 1975.]. La sal de imidato resultante se condensa luego con una anilina apropiadamente sustituida, para formar el derivado anilínico del imidato. Por ciclación térmica se obtienen las correspondientes 4-hidroxiquinolinas 2-alcoxi sustituidas **2a**. Por ejemplo, si en el esquema anterior R<sup>20a</sup> = Et, se utiliza cianoacetato de etilo y etanol como reactivos. Para R<sup>20a</sup> = Me en el esquema anterior, se utiliza cianoacetato de metilo y metanol como reactivos.

Protocolo general para preparar 4-hidroxiquinolinas con sustitución 2-alquilo (**2b**):



- 15 Los compuestos de fórmula **X** en que R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula po alquilo, se pueden preparar según el esquema 3 siguiente: • donde R<sup>20</sup> es un gru-

ESQUEMA 3



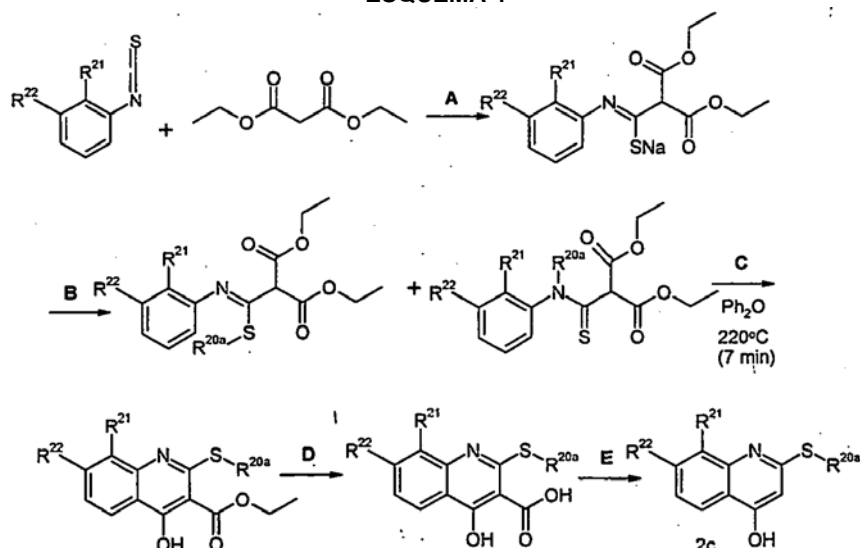
- 20 Brevemente, se condensan β-cetoésteres convenientemente sustituidos con anilinas sustituidas y luego se ciclan térmicamente para obtener las correspondientes hidroxiquinolinas 2-alquil sustituidas. Por ejemplo, cuando la reacción inicial de condensación con la anilina (etapa A) se lleva a cabo con la correspondiente metilcetona (R<sup>20</sup> = CH<sub>3</sub>), en la posición 2 de la 4-hidroxiquinolina se incorpora un grupo metilo.

25 Protocolo general para preparar 4-hidroxiquinolinas con sustitución 2-tioalquilo (**2c**):

Los diversos análogos con 2-tioalquilo se prepararon del modo indicado en el esquema 4.

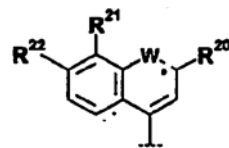


## ESQUEMA 4



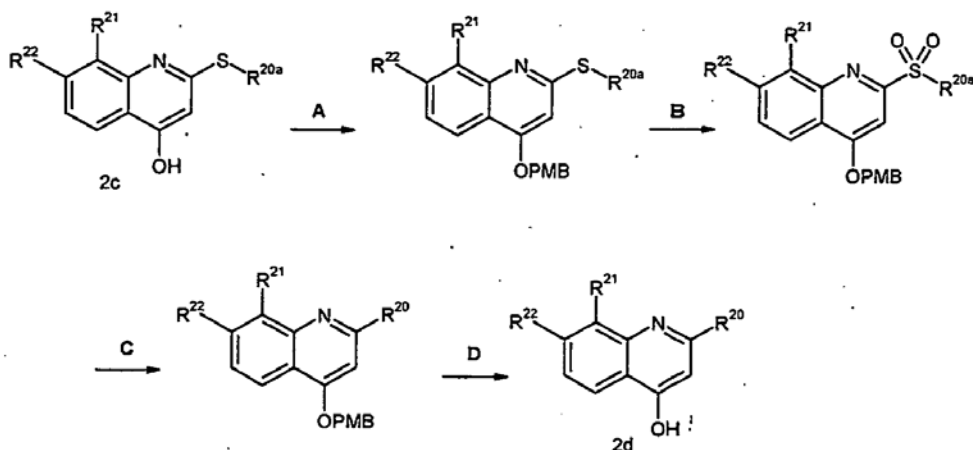
- 5 Brevemente, la condensación de malonato de dietilo en condiciones básicas con un isotiocianato apropiadamente funcionalizado produce el aducto de malonato en forma de sal. El tratamiento de la sal con un agente de alquilación (p.ej. EtI: yoduro de etilo) produce una mezcla de compuestos S- y N-alquilados. La ciclación térmica de esta mezcla da lugar al 3-carboxilato de etilo, el cual se saponifica y descarboxila para producir las deseadas hidroxiquinolinas 2-tioalquil sustituidas. Por ejemplo, el empleo de EtI en la etapa de alquilación da como resultado la formación del análogo con 2-tio-etilo ( $R^{20a} = Et$ ).

10 **Protocolo alternativo para preparar 4-hidroxiquinolinas con sustitución 2-alcoxi y 2-alquililo (2d):**



- 15 Los compuestos de fórmula X en que  $R^2$  es un grupo de fórmula  $\text{R}^2$  donde  $R^{20}$  es un grupo alcoxi sustituido o sin sustituir o un grupo alquililo, pueden prepararse según el esquema 5 siguiente:

## ESQUEMA 5



- 20 Brevemente, un compuesto de fórmula 2c (esquema 4) donde  $R^{20a}$  es un pequeño grupo alquilo, tal como etilo o propilo, va protegido en el grupo hidroxilo, por ejemplo como p-metoxi-bencil (PMB)-éter. La quinolina protegida se oxida con reactivos bien conocidos en el estado técnico, dando una sulfona que después se trata con un nucleófilo adecuado para introducir el grupo  $R^{20}$ . Como ejemplos de nucleófilos adecuados cabe citar, sin limitarse a ellos, aniones alcóxido y acetilida sustituidos y/o protegidos convenientemente. La desprotección del PMB-éter, y del sustituyente  $R^{20}$ , si es preciso, da luego los deseados compuestos de 4-hidroxiquinolinas 2d.

- 30 Las anilinas correspondientes están disponibles comercialmente o pueden requerir algunas transformaciones químicas bien conocidas. Por ejemplo, si el análogo nitro se halla en el comercio, se puede convertir en la

respectiva amina usando diversos agentes reductores bien conocidos del especialista. Asimismo, si el ácido carboxílico está comercialmente disponible, su transformación en la respectiva amina es factible mediante un reordenamiento de Curtius.

- 5 La presente invención se ilustra con más detalles en los siguientes ejemplos, que no deben entenderse como restrictivos respecto a las reivindicaciones adjuntas. Otras vías concretas de síntesis o resolución de los compuestos de la presente invención se pueden hallar en las patentes WO 99/07733, WO 00/09543; WO 00/09558 & WO 00/59929 y en la solicitud de patente relacionada en trámite 10/945,518.

## 10 EJEMPLOS

Las temperaturas se indican en grados centígrados. Los porcentajes de disolución expresan una relación peso a volumen y las proporciones de disolución una relación volumen a volumen, a no ser que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker 15 400 MHz; los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se indican en partes por millón, con referencia al disolvente interno deuterado, a no ser que se indique otra cosa. Los espectros RMN de todos los compuestos finales (inhibidores) se registraron en DMSO- $d_6$ . La cromatografía de columna flash se realizó en gel de sílice ( $SiO_2$ ) según la técnica de cromatografía flash de Still (W.C. Still y otros, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923). La HPLC analítica se efectuó en condiciones estándar, usando una columna de fase inversa Combiscreen ODS-AQ C18, YMC, 20 50 x 4,6 mm d.i., 5  $\mu$ M, 120 Å a 220 nM, elución con un gradiente lineal como el descrito en la tabla siguiente (el disolvente A es TFA al 0,06% en  $H_2O$ ; el disolvente B es TFA al 0,06% en  $CH_3CN$ ):

Tiempo (min.)	Flujo (ml/min.)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

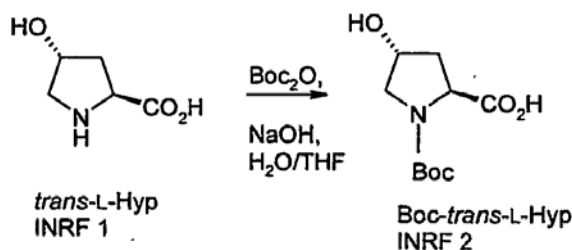
Las abreviaturas usadas en los ejemplos incluyen Boc: *tert*-butiloxicarbonilo [ $Me_3COC(O)$ ]; BSA: albúmina de 25 suero bovino; Brs: brosilato (*p*-bromobencenosulfonilo); CDI: N,N'-carbonildiimidazol; CHAPS: 3-[(3-colamidopropil)-dimetil-amonio]-1-propansulfonato; DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano ( $CH_2Cl_2$ ; cloruro de metileno); DCE: dicloroetano; DCHA: dicitclohexilamina; DEAD: dietilazodicarboxilato; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DIPEA: diisopropiletilamina; DMAP: dimetilaminopiridina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EDCI: 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida hidrocloreto; (S,S)-Et-DUPHOS Rh (COD)OTf: (+)-1,2-bis (2S,5S)-2,5-dietilfosfolano) benceno (ciclooctadieno) rodinio (1) trifluorometansulfonato; Et: etilo; EtOH: etanol; EtOAc: acetato de etilo; ESMS: espectrometría de masas por electrospray; FAB: bombardeo con átomos rápidos; HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; MS: espectrometría de masas; MALDI-TOF: desorción/ionización láser asistida por matriz-tiempo de vuelo; MCH: metilciclohexano; Me: metilo; MeOH: metanol; MIBK: metilisobutilcetona; NMP: N-metilpirrolidinona; PMB: *para*-metoxibencilo; Pr: propilo; T.A.: temperatura ambiente (18°C-22°C); TBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; THP: cloruro de tetrakis(hidroximetil)fosfonio; TLC: cromatografía de capa fina; Tris/HCl: tris(hidroximetil)aminometano hidrocloreto; SEH: 2-etilhexanoato sódico; PTSA: ácido *para*-toluensulfónico.

40

### EJEMPLO 1

#### Síntesis del intermedio INRF12 brosilato

45 Etapa 1: introducción del grupo protector Boc; síntesis de INRF2

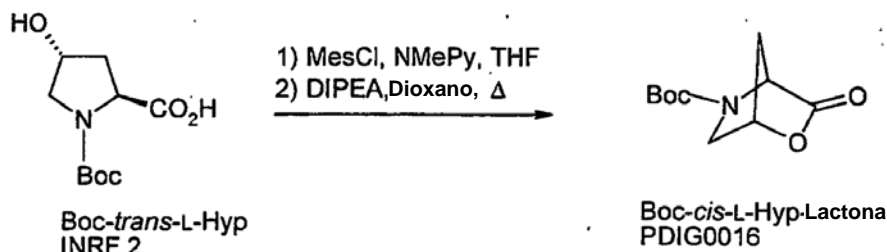


50 La protección del grupo amino se realizó con el grupo protector Boc. Se disolvió INRF 1 (*trans*-4-hidroxi-L-prolina) (249,8 g, 1,905 moles) en agua (375 ml) y solución de hidróxido sódico al 45% (203 g, 2,286 moles). Para asegurar una buena transferencia de fase se añadió *tert*-butanol (106 g). En un procedimiento alternativo se utilizó acetona en lugar de THF/*tert*-butanol. La mezcla reactiva se calentó a 50°C y se añadió lentamente el anhídrido  $Boc_2O$  (424 g, 1,943 moles) disuelto en THF (425 ml) o en acetona. La reacción es exotérmica y genera gas ( $CO_2$ ) al agregar el  $Boc_2O$ . Si la reacción no avanza como se desea se pueden

añadir cantidades catalíticas de DMAP (2,3 g, 19 mmoles). Tras la adición del  $\text{Boc}_2\text{O}$  la mezcla reactiva se mantuvo 0,5 - 1 h a  $50^\circ\text{C}$  y el THF se eliminó por destilación parcial. El pH de la solución restante se ajustó aproximadamente a pH 3 con HCl concentrado (204 g, 2,076 moles) y después el producto se extrajo con MIBK (1 litro) y nuevamente con MIBK (375 ml). Se calentó la capa orgánica y se destiló parte del disolvente para eliminar trazas de agua. El producto se cristalizó a partir de esta solución añadiendo MCH (1,25 l), se separó por filtración, se lavó dos veces con (375 ml) y se secó por la noche a  $40^\circ\text{C}$ .

Rendimiento: 77 - 78%, cristales incoloros,  $P_f = 126-128^\circ\text{C}$ .

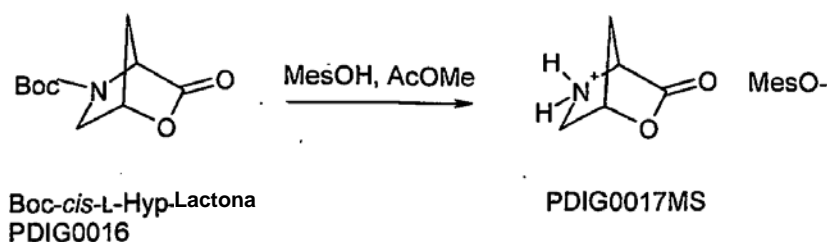
1.0 Etapa 2: formación de la lactona; síntesis de PDIG0016



Se disuelve INRF 2 (416,3 g, 1,8 moles) en THF (2,08 l) y se enfría con hielo hasta una temperatura aproximada de  $-5$  a  $-10^\circ\text{C}$ . Se agrega cloruro de mesilo (392 g, 3,4 moles) y N-metilpirrolidina (429 g, 5 moles) y la mezcla se agita a unos  $-5^\circ\text{C}$  durante  $1\frac{1}{2}$  h aproximadamente. La mezcla se lava con agua y se calienta a reflujo. Se añade dioxano (2,08 l) y el THF se elimina por destilación. Después de enfriar a temperatura ambiente se agrega DIPEA (233 g, 1,8 moles) y la mezcla se calienta a reflujo. Al cabo de 1 h se destila parte del disolvente (830 ml). La solución restante se enfría a temperatura ambiente, se agrega una solución de  $\text{KHSO}_4$  (14,4 g en 2,08 l de agua) y la disolución se deja enfriar a temperatura ambiente. Los cristales resultantes (PDIG0016) se separan por filtración, se lavan con agua y se secan por la noche a  $45^\circ\text{C}$ .

Rendimiento: 78 - 82%, agujas incoloras,  $P_f = 111^\circ\text{C}$ .

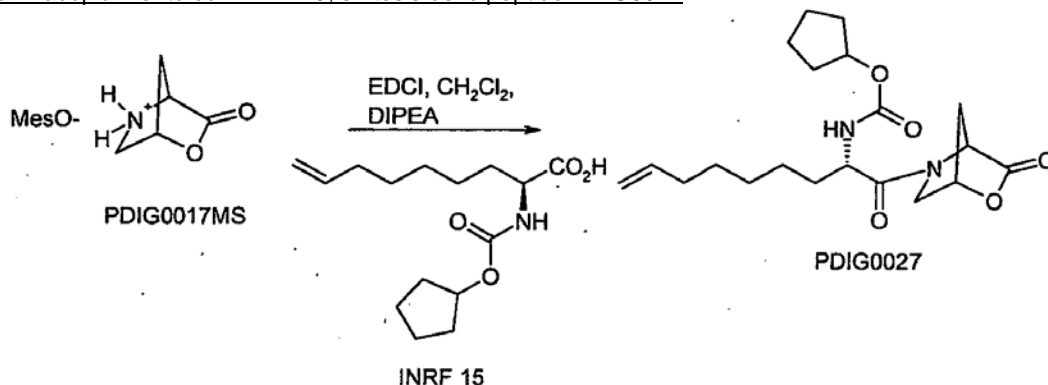
2.5 Etapa 3: desprotección de la lactona; síntesis de PDIG0017MS



La lactona PDIG0016 (267 g, 1,25 moles) se disuelve en metilisobutilcetona (1.467 ml). La suspensión se calienta a  $50^\circ\text{C}$  hasta que la lactona queda completamente disuelta y se destila parte del disolvente (130 ml) para eliminar trazas de agua. Se agrega lentamente ácido metanosulfónico (240 g, 2,5 moles) a la mezcla reactiva. Durante la adición se desprende gas ( $\text{CO}_2$ , isobuteno). La mezcla reactiva se deja enfriar a la temperatura ambiente y los cristales resultantes se separan por filtración, se lavan dos veces con acetona (con 400 ml, respectivamente) y se secan por la noche a  $40^\circ\text{C}$ .

Rendimiento: 93 - 98%, cristales incoloros,  $P_f = 208-210^\circ\text{C}$ .

Etapa 4: acoplamiento con INRF 15; síntesis del dipéptido PDIG0027



4.0

Primero hay que liberar el INRF 15-DCHA. Para ello se disuelve INRF 15-DCHA (61,4 g, 132 mmoles) en tolueno (160 ml) y la solución resultante se lava con ácido sulfúrico diluido (5,3 g en 80 ml de agua) y agua (80 ml). Tras la separación de fases la disolución se trata con carbón vegetal, se filtra y la solución resultante se conserva a la temperatura ambiente.

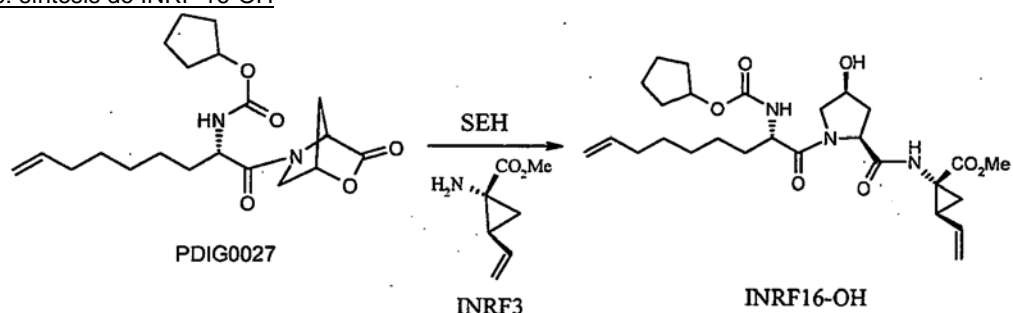
5

Se suspende la lactona desprotegida (24,9 g, 119 mmoles) y EDCI-HCl (26,8 g, 140 mmoles) en diclorometano (140 ml) y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se trata con la solución de INRF 15 previamente generada. A esa suspensión se le agrega lentamente isopropiletilamina (base de Hünig, 16,3 g, 130 mmoles), manteniendo la reacción bajo nitrógeno a temperaturas inferiores a 20°C. Se filtra la suspensión y la solución resultante se lava con agua (80 ml), ácido acético diluido (1,3 g en 80 ml de agua), disolución de bicarbonato sódico al 5% (80 ml) y de nuevo con agua (80 ml). Después de la separación de fases se separa diclorometano por destilación a presión reducida. La solución resultante puede usarse directamente en la siguiente etapa. Si no, el producto puede aislarse por cristalización a partir de MCH.

10

15 Rendimiento: 95% (CG), solución amarillenta,  $P_f = 58-60^\circ\text{C}$ .

Etapa 5: síntesis de INRF 16-OH

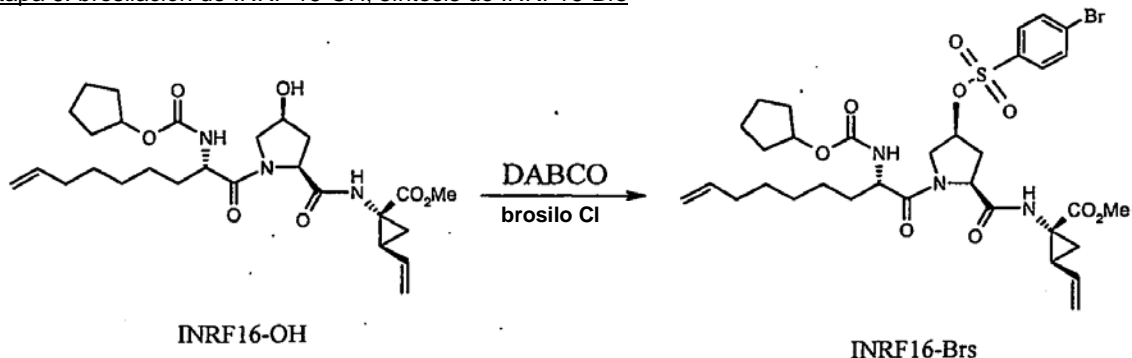


20 Se agita 2 h a 80°C una mezcla de PDIG0027 (10,0 g, 23,7 mmoles, 1,0 eq.), INRF3 (7,6 g, 24,2 mmoles, 1,02 eq.) y 2-etilhexanoato sódico (SEH) (5,9 g, 35,6 mmoles, 1,5 eq.) en agua (43 ml) y tolueno (12 ml). Para la extracción se añade tolueno (75 ml) a 80°C. Después de agitar y separar la fase acuosa, la fase orgánica se lava con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (3 x 30 ml), HCl 0,5 M (30 ml) y agua (2 x 30 ml). El disolvente se elimina al vacío.

25

Rendimiento de INRF 16-OH: 11,7 g, 22,5 mmoles, 95%; pureza >95% (área del pico de HPLC), en forma de un aceite ligeramente amarillo.

Etapa 6: brosilación de INRF 16-OH; síntesis de INRF16-Brs

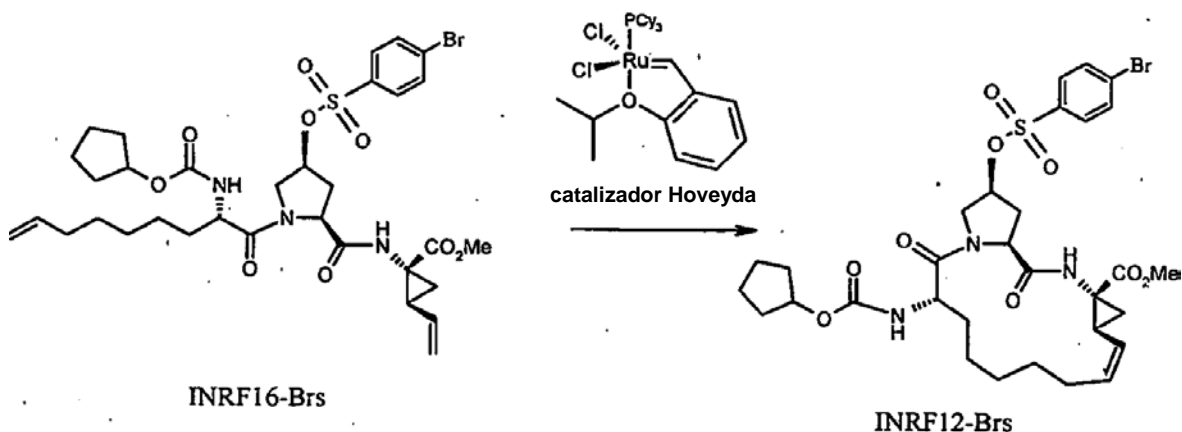


30

35 A una mezcla de INRF16-OH (10,7 g, 18,5 mmoles, 1,0 eq.) y DABCO (3,3 g, 29,7 mmoles, 1,6 eq.) y tolueno (23 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente una solución de cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (cloruro de brotilo, 6,6 g, 26,0 mmoles, 1,4 eq.) en tolueno (15 ml). La mezcla se agita durante 2 h. Para la extracción, la capa orgánica se lava con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (2 x 21 ml), se diluye con THF (21 ml) y se lava con HCl 0,5 M (21 ml) y agua (2 x 21 ml). El disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento de INRF16-Brs: 12,3 g, 16,7 mmoles, 90%; pureza >95% (área del pico de HPLC), en forma de un aceite ligeramente naranja. El producto crudo también se puede tratar con carbón vegetal.

## Etapa 7: metátesis de INRF 16Brs a INRF 12Brs



5

Preparación de la solución de THP (para un ensayo con 35,4 g de INRF 16Brs):

10 Se disuelven 23,5 g de cloruro de tetrakis(hidroximetil) fosfonio (al 80% en agua, 98,7 mmoles) en isopropanol (35 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después se agregan 12,1 g (98,7 mmoles) de una solución de KOH al 45% en 5 minutos, mientras se enfría la disolución (temperatura 20 – 25°C). Después de agitar la suspensión 30 minutos más en atmósfera de nitrógeno se filtra la mezcla y el residuo orgánico se lava con 20 ml de isopropanol desgasificado. La solución combinada en isopropanol se guarda bajo atmósfera de nitrógeno hasta su uso.

15 *Reacción de metátesis:*

20 En un matraz de reacción se desgasifican 3500 ml de tolueno burbujeando nitrógeno a través del tolueno. Se disuelven 35,2 g (47,7 mmoles) de INRF 16Brs en 70 ml de tolueno desgasificado y se añaden al matraz de reacción. La solución se calienta hasta 80°C y se añade un 3% molar de catalizador de Hoveyda bajo atmósfera de nitrógeno, en cuatro porciones, durante un periodo de 3 horas. Después de agitar 60 minutos más a la misma temperatura se controla el grado de conversión por HPLC. Si es inferior al 95%, se añade más catalizador de Hoveyda y la mezcla se agita hasta que el grado de conversión es > 95% (durante la reacción se hace burbujear una ligera corriente de nitrógeno a través de la mezcla reactiva).

25 Después de enfriar a 50°C se agrega a la mezcla la solución de THP. Después de agitar 8,5 h a 50°C la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se extrae dos veces con 188 ml de agua desgasificada, 188 ml de HCl 0,5 M, 188 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> 0,5 M y 188 ml de agua.

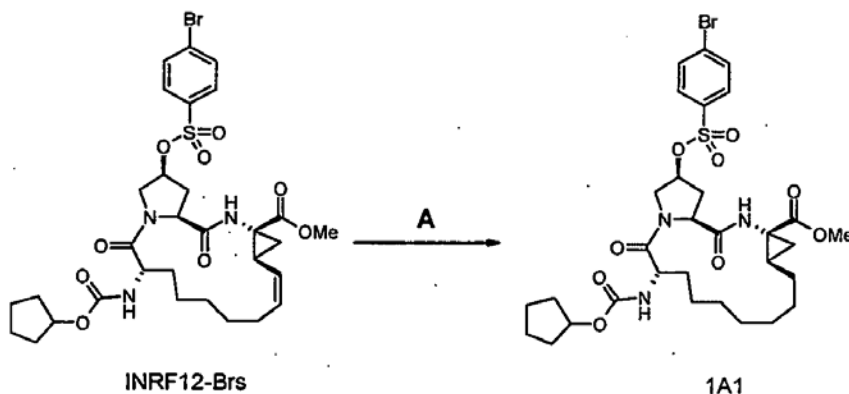
30 Se separan aproximadamente 2800 ml de tolueno por destilación a 50°C bajo presión parcial reducida y la disolución restante se trata a 50°C con 6,8 g de carbón activo que luego se elimina por filtración.

35 El líquido filtrado (aprox. 130 ml) se añade durante un periodo de 1 hora a 1,5 litros de MCH preenfriada (5°C). Tras agitar otros 30 minutos a 5°C el precipitado se filtra y se lava con 100 ml de MCH (varias porciones). El sólido blanco se seca al vacío a 25°C.

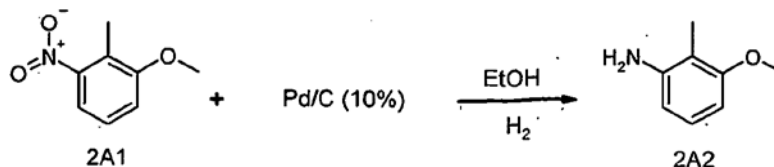
Rendimiento (en peso): 38 g de un polvo casi blanco.

**EJEMPLO 1<sup>a</sup>**

40 **Síntesis del intermedio brosilato con un conector saturado para sintetizar los compuestos de la tabla 2**

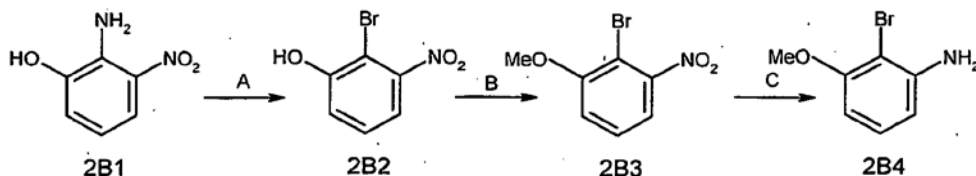


Etapa A: se añadió 5% de Rh/Al (300 mg, 30% p/p) al brosilato **INRF 12-Brs** (1,0 g, 1,41 mmoles, 1 eq.) disuelto en EtOAc (30 ml). La atmósfera se saturó con gas H<sub>2</sub> y se agitó a TA durante 10 h, hasta que la conversión analizada por HPLC fue completa. La suspensión se filtró a través de Celite para separar el catalizador y el disolvente se eliminó al vacío, dando un sólido blanco. Tras purificar (SiO<sub>2</sub>, (1:1) EtOAc/ hexanos) y concentrar se obtuvo el macrociclo saturado **1A1** (467 mg, 47%) en forma de un sólido blanco.

**EJEMPLO 2A****Síntesis de 1-metil-2-metoxianilina (2A2)**

A una solución de 2-metil-3-nitro anisol (**2A1**) (5,1 g; 30,33 mmoles; necesita ~30 min. para disolverse) en etanol absoluto (85 ml) se le añadió un 10% de catalizador de Pd/C (500 mg). La disolución se hidrogenó bajo un balón lleno de hidrógeno a presión atmosférica y a la temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla reactiva se filtró a través de un bloque de Celite, se lavó y se evaporó hasta sequedad, para obtener el compuesto **2A2** en forma de un aceite de color malva oscuro (4,1 g; 29,81 mmoles; 98% de rendimiento).

MS 137 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad por HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06% de TFA; CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O): 99%.

**EJEMPLO 2B****Síntesis de 2-bromo-3-metoxianilina (2B4)**Etapa A:

Se disolvió 2-amino-3-nitrofenol **2B1** (5 g; 32,4 mmoles) en H<sub>2</sub>O (29,5 ml) y 1,4-dioxano (14,7 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió ácido bromhídrico (48%; 16,7 ml; 147 mmoles) gota a gota durante un periodo de 20 min. Terminada la adición se mantuvo el reflujo 15 minutos más. La reacción se enfrió a 0°C (en baño de hielo) y se agregó nitrito sódico (2,23 g; 32,3 mmoles) en H<sub>2</sub>O (20 ml) durante un periodo de 30 min. Se siguió agitando durante 15 minutos a 0°C, la mezcla se transfirió a un embudo de dosificación encamisado (0°C) y se añadió gota a gota a una mezcla en agitación de Cu(I)Br (5,34 g; 37,2 mmoles) en H<sub>2</sub>O (29,5 ml) y HBr (48%; 16,7 ml; 147 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, se calentó a 60°C, se agitó durante 15 minutos más, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en agitación toda la noche. La mezcla reactiva se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo (7,99 g) en forma de aceite pardo rojizo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna flash (1:25 gel de sílice ultra puro, de 230 - 400 mallas, 40-60 mm, 60 angstroms; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente) para dar el 2-bromo-3-nitrofenol **2B2** puro (45%; 3,16 g) en forma de un aceite pardo anaranjado.

MS 217,8 (MH)<sup>-</sup>. Homogeneidad por HPLC (TFA) @ 220 nm: 97%.

Etapa B:

El nitrofenol de partida **2B2** (3,1 g; 14,2 mmoles) se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió carbonato de cesio molido (5,58 g; 17,1 mmol) a la disolución, seguido de MeI (2,6 ml; 42,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó la DMF, el residuo se recogió en éter (1 x 200 ml), se lavó con agua (1 x 200 ml), salmuera (4 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó, para dar el 2-bromo-3-nitroanisole crudo **2B3** (94%; 3,1 g) en forma de un sólido anaranjado.

MS 234 (M+2H)<sup>+</sup>. Homogeneidad por HPLC (TFA) @ 220 nm: 98%.

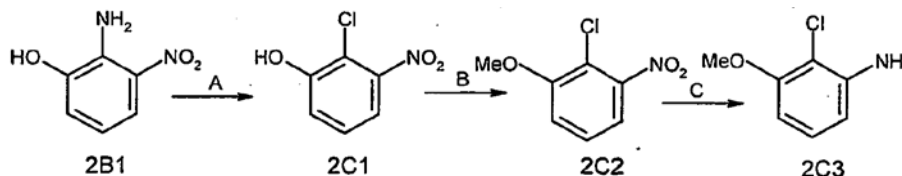
Etapa C:

Se disolvió 2-bromo-3-nitroanisole **2B3** (1,00 g; 4,31 mmoles) en ácido acético glacial (11,0 ml)/etanol (11,0 ml) y se añadió polvo de hierro a la solución (0,98 g; 17,5 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h y se elaboró. La mezcla reactiva se diluyó con agua (35 ml), se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo 2-bromo-3-metoxi-anilina **2B4** (91%; 0,79 g) en forma de un aceite amarillo pálido. MS 201,8 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad por HPLC (TFA) @ 220 nm: 95%.

## EJEMPLO 2C

## Síntesis de 2-cloro-3-metoxianilina (2C3)

5

Etapa A:

10 Se disolvió 2-amino-3-nitrofenol **2B1** (5 g; 32,4 mmoles) en HCl concentrado (75 ml) y 1,4-dioxano (14,7 ml). La mezcla se calentó a 70°C hasta que se disolvió la mayor parte de los sólidos. La mezcla reactiva se enfrió a 0°C (en baño de hielo) y se añadió nitrito sódico (2,23 g; 32,3 mmoles) en H<sub>2</sub>O (5,4 ml) durante un periodo de 3 horas a la solución de color marrón. La temperatura se mantuvo por debajo de 10°C durante la adición y se continuó agitando 15 minutos más a 0°C. Este intermedio de diazonio se vertió en una solución de Cu(I)Cl (3,8 g; 38,9 mmoles) en H<sub>2</sub>O (18,5 ml) y HCl conc. (18,5 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, se calentó a 60°C y se agitó 15 minutos más. La mezcla reactiva se llevó luego a temperatura ambiente y se dejó en agitación por la noche. La mezcla reactiva se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, para obtener el producto crudo (5,83 g) en forma de un aceite pardo rojizo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna flash (1:25 gel de sílice ultra puro, de 230 - 400 mallas, 40-60 mm, 60 angstroms; hexano/EtOAc 3:1 como disolvente) para dar el 2-cloro-3-nitrofenol puro **2C1** (48%; 2,7 g) en forma de un sólido anaranjado.

MS 171,8 (MH)<sup>-</sup>. Homogeneidad por HPLC (TFA) @ 220 nm: 96%.

Literatura relevante para la reacción de Sandmeyer: *J, Med, Chem*, **1982**, 25(4), 446-451.

25

Etapa B:

30 El nitrofenol de partida **2C1** (1,3 g; 7,49 mmoles) se disolvió en DMF (10 ml) y a esta disolución se le añadió carbonato de cesio molido (2,92 g; 8,96 mmoles), seguido de MeI (1,4 ml; 22,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche. La DMF se evaporó al vacío y el residuo se recogió en éter (150 ml), se lavó con agua (150 ml), salmuera (4 x 100 ml) y luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se filtró y se evaporó para dar el 2-cloro-3-nitro-anisole crudo **2C2** (98%; 1,38 g) en forma de un sólido anaranjado. Homogeneidad por HPLC (TFA) @ 220 nm: 93%.

Etapa C:

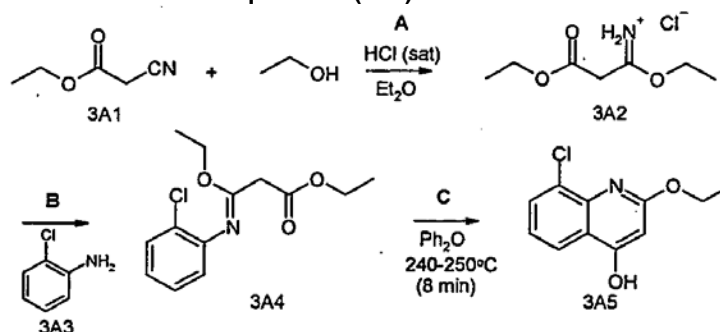
35 Se disolvió el 2-cloro-3-nitroanisole **2C2** (1,38 g; 7,36 mmoles) en una mezcla de ácido acético glacial (19 ml)/etanol (19 ml). A esta disolución se le añadió polvo de hierro (1,64 g; 29,4 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 3,5 h y se elaboró. La mezcla reactiva se diluyó con agua (70 ml), se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 ml). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el producto crudo 2-cloro-3-metoxianilina **2C3** (100%; 1,2 g) en forma de aceite amarillo. Este producto se usó tal cual en las siguientes etapas.

MS 157,9 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad por HPLC (TFA) @ 220 nm: 86%.

45

## EJEMPLO 3A

## Preparación de 2-etoxi-4-hidroxi-8-cloroquinolina (3A5)



50 Etapa A: al cianoacetato de etilo **3A1** (23 g, 0,203 moles) se le añadió etanol absoluto (10 g, 12,7 ml, 0,22 moles) en dietiléter (20 ml). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo antes de tratarla con gas HCl (burbujeado durante 12 minutos a través de la solución produjo un incremento de peso de 12 g (-0,33 moles)). Esta solución se agitó a 0°C durante 6 h y después se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. El

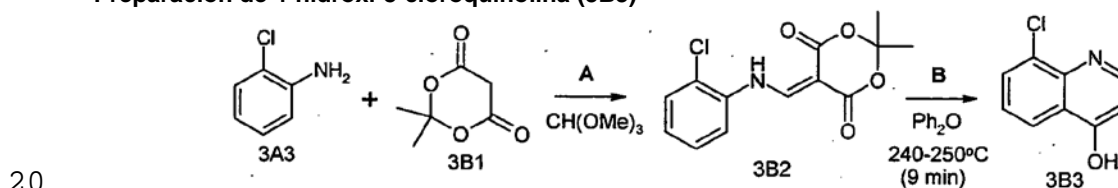
sólido resultante se desmenuzó y se lavó varias veces con éter y luego se puso al vacío durante varias horas. Se obtuvo la sal de imidato **3A2** en forma de un sólido blanco (36,4 g, 92%) y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. La RMN  $H^1$  es consistente con el producto deseado.

5 Etapa B: la sal de imidato **3A2** (1,47 g, 7,5 mmoles, 1 eq.) se combinó con 2-cloroanilina **3A3** (0,96 g, 7,5 mmoles, 1 eq.) en etanol (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla reactiva se agitó a TA (16 h) y se controló por HPLC. La mezcla reactiva se concentró y luego se purificó directamente sobre gel de sílice (eluyente 10% de EtOAc/hexanos) para dar el producto de condensación **3A4** en forma de un aceite transparente (1,73 g, 86%). MS electrospray:  $(MH)^+$ : 270 y  $(M-H)^-$ : 268, TLC (UV)  $R_f = 0,50$  (10% de EtOAc/hexano).

10 Etapa C: el producto de condensación **3A4** (1,73 g, 6,41 mmoles) se disolvió en difenil-éter (10 ml) y se puso en un baño de arena (300°C). La temperatura interna se controló y se mantuvo entre 240 y 250°C durante 8 minutos. La mezcla se enfrió y luego se introdujo directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó, primero con hexanos, luego con 30% de EtOAc/hexanos y finalmente con 50% de EtOAc/hexanos. El producto se concentró y se secó al vacío, para dar el correspondiente derivado de 4-hidroxiquinolina **3A5** en forma de un sólido cristalino de color beige (0,76 g, 53%). MS electrospray:  $(M+H)^+$ : 224 y  $(M-H)^-$ : 222.

### EJEMPLO 3B

#### Preparación de 4-hidroxi-8-cloroquinolina (**3B3**)



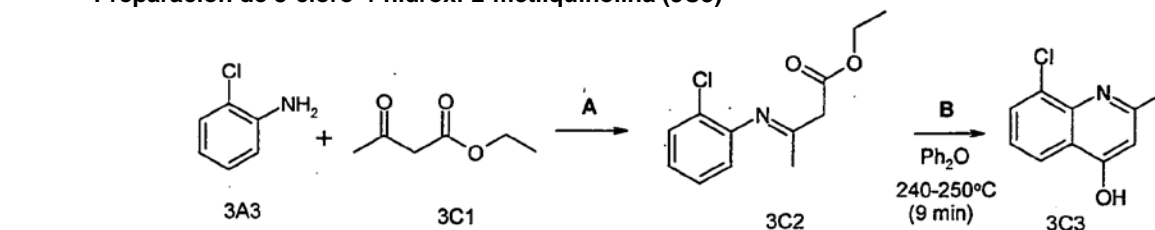
25 Etapa A: a la 2-cloroanilina **3A3** (1,6 ml, 15,2 mmoles, 1 eq) disuelta en acetonitrilo anhidro (50 ml) a TA se añadió ácido de Meldrum **3B1** (2,41 g, 16,73 mmoles, 1,1 eq), seguido de ortoformiato de trimetilo (2,0 ml, 18,25 mmoles, 1,2 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo (95°C) durante 2 h y se controló por HPLC analítica hasta reacción completa. La solución resultante se enfrió a TA y se evaporó a sequedad, para obtener un sólido beige que se recrystalizó a partir de MeOH hirviendo. Después de secar al vacío se obtuvo el aducto **3B2** en forma de un sólido amarillo brillante (2,29 g, 53%).

30 Etapa B: en un baño de arena precalentado (300-350°C) se calentó difenil-éter (6 ml) hasta que la temperatura interna alcanzó 220°C. Se añadió el aducto **3B2** (981 mg, 3,48 mmoles) en porciones durante un periodo de unos 4 minutos (desprendimiento de gas) al disolvente caliente. La temperatura (220°C) se mantuvo durante 5 minutos más y luego se dejó enfriar la solución. El producto precipitó al enfriar y se filtró y lavó con dietil-éter. Después de secar al vacío (16 h) se obtuvo el producto **3B3** en forma de un sólido beige (417 mg, 67%), MS:  $(M+H)^+$ : 180.

35

### EJEMPLO 3C

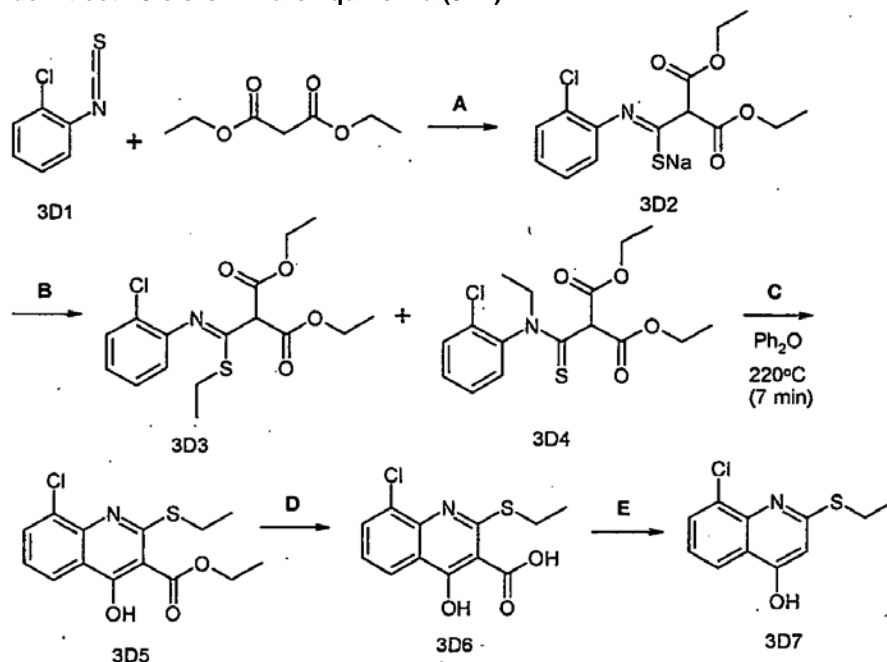
#### Preparación de 8-cloro-4-hidroxi-2-metilquinolina (**3C3**)



45 Etapa A: a una disolución de acetoacetato de etilo **3C1** (1,21 ml, 9,51 mmoles; 1 eq) en benceno (20 ml) se le añadió cloroanilina **3A3** (1,0 ml; 9,51 mmoles; 1 eq), seguido de PTSA catalítico (13 mg). El matraz de reacción se equipó con un aparato Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (eluyente: 10% de EtOAc/ hexanos;  $R_f = 0,48$ ), para dar el compuesto **3C2** (1,46 g, 64%) en forma de un aceite transparente. MS:  $(M+H)^+$ : 240; homogeneidad por HPLC = 99,5%.

50 Etapa B: en un baño de arena precalentado (300-350°C) se calentó el compuesto **3C2** (730 mg, 3,0 mmoles) en difenil-éter (8 ml) hasta que la temperatura interna alcanzó 220°C y esta temperatura se mantuvo durante 7 minutos, y después se dejó enfriar la disolución. Al enfriar precipitó un sólido beige, que se filtró y se lavó con dietil-éter. Después de secar se obtuvo la quinolina **3C3** deseada en forma de un sólido beige (452 mg, 77%). MS:  $(M+H)^+$ : 194, homogeneidad por HPLC = 99%.



**EJEMPLO 3D****Preparación de 2-tioetil-8-cloro-4-hidroxiquinolina (3D7)**

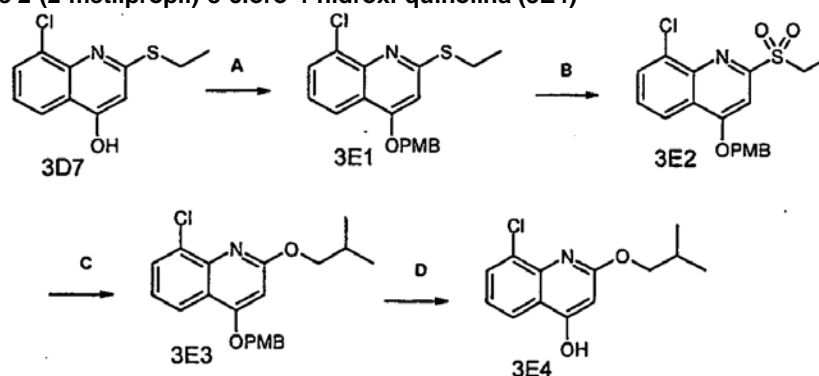
5 Etapa A: se introdujo hidruro sódico (al 60% en aceite, 920 mg, 23 mmoles, 1,2 eq) en THF (30 ml) antes de enfriar a 0°C, luego se añadió malonato de dietilo (2,91 ml, 19,15 mmoles, 1,0 eq) gota a gota (desprendimiento de gas) y se dejó calentar la solución hasta TA, y se agitó durante 1 h. Esta mezcla se enfrió a 0°C antes de agregar 2-clorofenilisotio-cianato **3D1** (2,5 ml, 19,15 mmoles, 1,0 eq). La mezcla resultante se dejó calentar de nuevo a TA durante 3 h hasta que se consumió el SM. La solución de color naranja se concentró y se secó al vacío, para obtener la sal sódica del aducto **3D2** (6,73 g, 100%) en forma de un sólido cristalino anaranjado. Este producto se puede utilizar tal cual en los siguientes ensayos.

10 Etapa B: una solución de aducto **3D2** (6,0 g, 17,06 mmoles, 1 eq) en DMF (50 ml) se enfrió a -45°C, luego se añadió lentamente yoduro de etilo (1,64 ml, 20,5 mmoles, 1,2 eq) y la solución se agitó a -45°C durante 2 h y luego a TA (16 h). Se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con una mezcla de éter/hexanos (1:1, 3 x 150 ml). Las fracciones orgánicas juntas se lavaron con agua (2x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, para dar una mezcla aproximadamente 1:1 de **3D3** y **3D4** (alquilación S frente a N) (6,1 g, 100%) en forma de un aceite amarillo. Esta mezcla se usa en la siguiente etapa, ya que solo se cicla el análogo alquilado en S.

15 Etapa C: en un baño de arena precalentado (350°C) se calentó una solución de los compuestos **3D3** y **3D4** (6,1 g, 17,05 mmoles, 1 eq.) en difeniléter (60 ml) hasta que la temperatura interna alcanzó 220°C, la cual se mantuvo durante 7 minutos. La solución se enfrió a TA y la mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice, donde se eluyó primero con hexanos (1 l), para eliminar el difeniléter, y luego con 3% de EtOAc/hexanos, para obtener la quinolina **3D5** (2,76 g, 52%) deseada, en forma de un sólido amarillo pálido. El producto fue apto para usarlo en la siguiente etapa.

20 Etapa D: a una solución de la quinolina **3D5** (2,76 g de producto crudo; 8,85 mmoles; 1 eq) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) a TA se le añadió NaOH 1N (45 ml; 45 mmoles; 5,1 eq). Se dejó reaccionando a reflujo (85°C) durante 24 h (control por HPLC). La mezcla se acidificó con HCl 4 N y se extrajo con cloruro de metileno (3x). Las fracciones orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el ácido quinolinico **3D6** (2,43 g, 97%) en forma de un sólido amarillo pálido. MS: (M+H)<sup>+</sup>: 284. Este producto se empleó tal cual para la siguiente reacción.

25 Etapa E: el compuesto **3D6** (2,43 g, 8,56 mmoles) se puso en difeniléter (20 ml) y la mezcla heterogénea se calentó a 250°C durante 12 minutos, antes de enfriarla. La mezcla se transfirió a una columna de gel de sílice y se eluyó primero con hexanos (para eliminar el difeniléter) y luego con 30% y 50% de EtOAc/hexanos (R<sub>f</sub> = 0,48 en EtOAc/hexanos (1:1)). Después de evaporar el disolvente se obtuvo la deseada 2-tio-etil-8-cloro-4-hidroxiquinolina **3D7** (1,25 g, 61%) en forma de un sólido amarillo pálido. MS: (M+H)<sup>+</sup>: 240; homogeneidad por HPLC = 99%.

**EJEMPLO 3E****Preparación de 2-(2-metilpropil)-8-cloro-4-hidroxi-quinolina (3E4)**

5

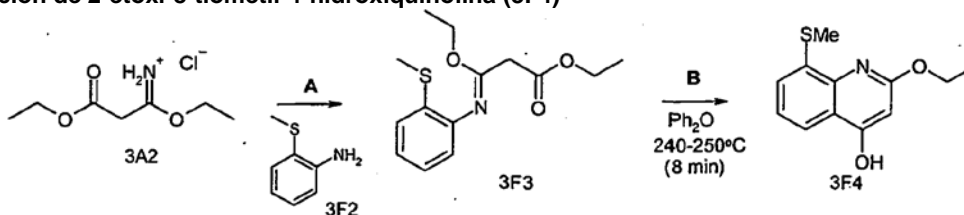
**Etapa A:** la quinolina **3D7** (75 mg, 0,31 mmoles, 1 eq) se disolvió en DMF anhidra (6 ml) y después se trató con  $K_2CO_3$  (138 mg, 1 mmol, 3,2 eq). A esta suspensión se le añadió cloruro de p-metoxibencilo (0,063 ml, 0,47 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla reactiva se diluyó con  $H_2O$  (20 ml) y se extrajo con una mezcla de dietil-éter/hexanos ((1:1), 3 x 40 ml). La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo pálido, que se purificó en una columna de gel de sílice (eluyente: 20% de EtOAc/hexanos), dando la quinolina protegida **3E1** (110 mg, 98%) en forma de un aceite transparente.

**Etapa B:** a una disolución de la quinolina **3E1** (110 mg, 0,31 mmoles, 1 eq) en metanol (3 ml) y dietiléter (1 ml) se le añadió agua (1 ml). Después se agregó Oxone (564 mg, 0,92 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla reactiva se diluyó en agua (20 ml), se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml) y finalmente se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró, para dar la sulfona **3E2** (116 mg, 97%) en forma de un aceite amarillo pálido.

**Etapa C:** a una disolución de la sulfona **3E2** (116 mg, 0,296 mmoles, 1 eq) en THF (3,0 ml) se le añadió 2-metil-1-propanol (2,0 ml, 10,83 mmoles, 39 eq). La mezcla se trató luego con NaH (24 mg, al 60% en aceite, 0,592 mmoles, 2 eq) y se dejó 45 minutos en agitación a TA. La reacción se paró añadiendo cuidadosamente  $H_2O$  (10 ml) y luego se extrajo con dietiléter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice (eluyente: 5% de EtOAc/hexanos), para dar el derivado isobutoxilo **3E3** (87 mg, 79%) en forma de un sólido blanco.

**Etapa D:** a una disolución de la quinolina **3E3** (87 mg, 0,234 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se dejó en agitación 15 minutos a TA. La mezcla se concentró y luego se purificó a través de gel de sílice (eluyente: 10% de EtOAc/hexanos, para obtener tras el secado la hidroxiquinolina **3E4** (56 mg, 95%) en forma de un sólido blanco. MS: 252 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30

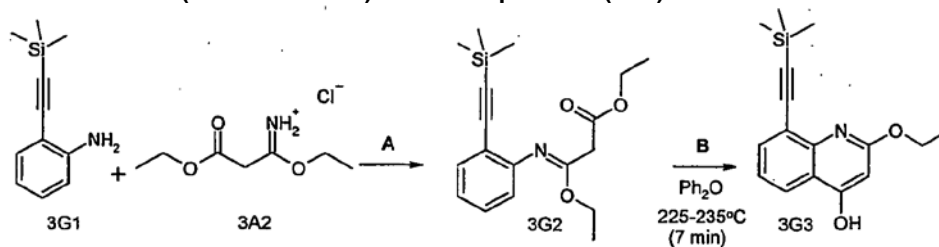
**EJEMPLO 3F****Preparación de 2-etoxi-8-tiometil-4-hidroxiquinolina (3F4)**

35

**Etapa A:** la sal imidato **3A2** (1,4 g, 7,2 mmoles, 1 eq.) se combinó con 2-(metiltio)anilina **3F2** (0,96 g, 7,50 mmoles, 1 eq.) en etanol (15 ml) bajo atmósfera de  $N_2$ . La mezcla reactiva se agitó a TA (1 h) y se controló por HPLC. La mezcla reactiva se concentró y luego se le agregó éter y se filtró. Los sólidos se lavaron con éter y los lavados combinados se secaron al vacío. El aducto **3F3** resultante, obtenido en forma de un aceite amarillo (1,66 g, 82%), se empleó tal cual en la siguiente etapa. MS electrospray ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 282 y ( $M-H$ )<sup>-</sup>: 280.

**Etapa B:** el producto de condensación **3F3** (1,66 g, 5,90 mmoles) se disolvió en difeniléter (10 ml) y se puso en un baño de arena (300°C). La temperatura interna se controló y se mantuvo entre 240 y 250°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió y luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice, y se eluyó, primero con hexanos, después con 30% de EtOAc/hexanos y finalmente con 50% de EtOAc/hexanos. El producto se concentró y se secó al vacío, para dar el correspondiente derivado de 4-hidroxiquinolina **3F4** en forma de un sólido amarillo (0,735 g, 53%). MS electrospray ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 236 y ( $M-H$ )<sup>-</sup>: 234.

45

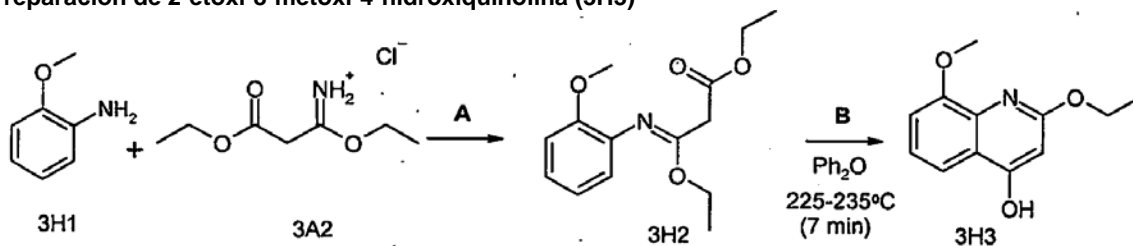
**EJEMPLO 3G****Preparación de 2-etoxi-8-(trimetilsililetinil)-4-hidroxi-quinolina (3G3)**

5 Etapa A: a 2-[(trimetilsililetinil)anilina] **3G1** (1,0 ml, 4,97 mmoles, 1 eq) se le añadió imidato **3A2** (0,972 g, 4,97 mmoles, 1 eq) en etanol absoluto (15 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a TA durante 48 h y luego se concentró inmediatamente. El residuo se recogió en dietiléter y las sales se eliminaron por filtración. La mezcla concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos (5:95)) para obtener el aducto **3G2** (1,28 g, 78%) en forma de aceite. MS: 332 (M+H)<sup>+</sup>.

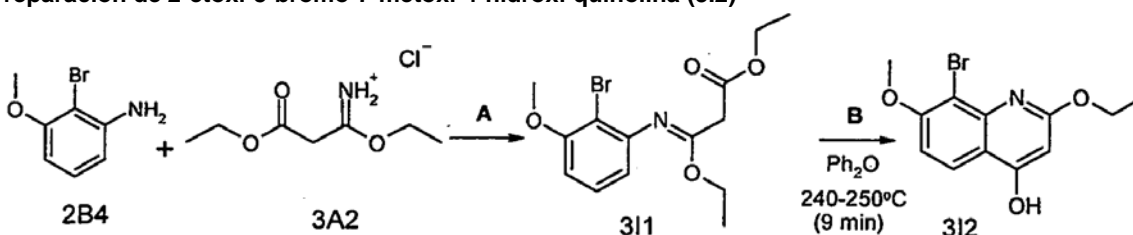
10 Etapa B: el aducto **3G2** (928 mg, 2,79 mmoles) se disolvió en difeniléter (10 ml) y se puso en un baño de arena precalentado (300°C). Se controló la temperatura interna y se dejó subir a 225°C-235°C durante 7 minutos. La mezcla se enfrió y se cargó directamente en una columna de gel de sílice, y se eluyó con hexanos para eliminar el difeniléter y después con un gradiente de 30% a 50% de EtOAc/hexanos. Después de concentrar y secar al vacío se obtuvo la quinolina **3G3** deseada (463 mg, 58%) en forma de un sólido beige. MS: 286 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Nota:** en el péptido macrocíclico el posterior desplazamiento del brosilato con esta etenil-quinolina protegida con TMS **3G3** da directamente el análogo de hidroxiquinolina con la pérdida del grupo TMS *in situ*.

20

**EJEMPLO 3H****Preparación de 2-etoxi-8-metoxi-4-hidroxiquinolina (3H3)**

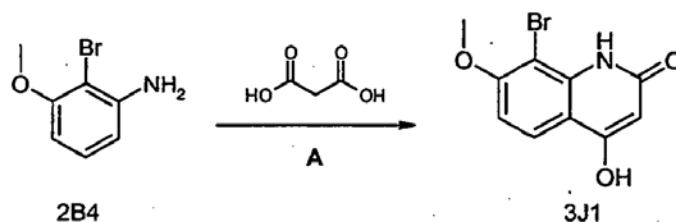
25 Etapa A y B: partiendo de orto-anisidina **3H1** y siguiendo el mismo protocolo descrito en los ejemplos previos 3F y 3G se obtuvo el derivado de 8-metoxiquinolina **3H3** deseado, con un rendimiento global del 38%, en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: 220 (M+H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 3I****Preparación de 2-etoxi-8-bromo-7-metoxi-4-hidroxi-quinolina (3I2)**

35 Etapa A: al 2-bromo-3-aminoanisol **2B4** (750 mg, 3,7 mmoles, 1 eq) se añadió imidato **3A2** (0,73 g, 3,7 mmoles, 1 eq) en etanol (7 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a TA durante 24 h y después la reacción se concentró enseguida y se purificó directamente en una columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/Hexanos (1:9)), para obtener el aducto **3I1** (1,12 g, 88%) en forma de un aceite amarillo pálido. MS: 344 (M+H)<sup>+</sup> y 346 (MH + 2)<sup>+</sup>.

40 Etapa B: el aducto **3I1** (1,12 g, 3,25 mmoles) se disolvió en difeniléter (10 ml) y se puso en un baño de arena precalentado (300°C). La temperatura interna se controló y se dejó entre 240°C y 250°C durante 8 minutos. La mezcla se introdujo directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos para eliminar el difeniléter, seguido de un gradiente de 30% a 50% de EtOAc/hexanos (R<sub>f</sub> = 0,25 en EtOAc/hexanos 1:1). Tras concentrar y secar al vacío se obtuvo la quinolina deseada **3I2** (734 mg, 76%), en forma de un sólido blanco. MS: 298 (M+H)<sup>+</sup> y 300 (MH + 2)<sup>+</sup>.

45

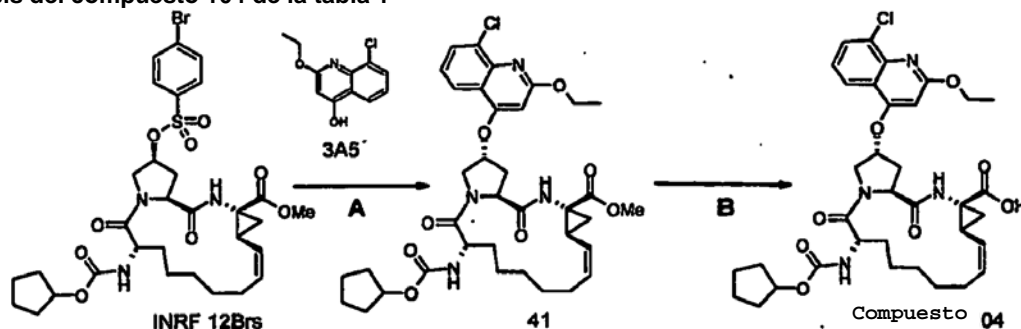
**EJEMPLO 3J****Preparación de 8-bromo-7-metoxi-4-hidroxiquinolona (3J1)**

5

**Etapa A:** a 2-bromo-3-aminoanisol **2B4** (378 mg, 1,87 mmoles, 1 eq) y ácido malónico (194 mg, 1,87 mmoles) se agregó oxiclورو de fósforo (175 ml, 1,87 mmoles). La mezcla reactiva se puso en un baño de aceite precalentado (95°C) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua helada y se agitó unás 2 h, obteniéndose un sólido gris que se filtró y se lavó con agua hasta quedar libre de ácido, y luego se recogió en NaOH 1 N. El material insoluble se eliminó por filtración y la solución acuosa resultante se trató con EtOH (8 ml), antes de ajustar el pH a 5-6 con HCl acuoso 1 N. El producto deseado se filtró y se secó para obtener la quinolona **3J1** (0,12 g, 24%), en forma de un sólido amarillo. MS: 270,0 (M+H)<sup>+</sup> y 291,9 (M + Na)<sup>+</sup>.

10

15

**EJEMPLO 4****Síntesis del compuesto 104 de la tabla 1**

20

**Etapa A:** a una solución del brosilato intermedio macro-cíclico **INRF 12Brs** (50 mg, 0,070 mmoles, 1,0 eq.) disuelto en NMP (4 ml) se le añadió la hidroxiquinolina **3A5** (15,7 mg, 0,070 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de cesio (25,09 mg, 0,077 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó luego a 70°C durante 16 horas. Tras la completa conversión del material de partida en productos, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto **41** (48,8 mg, 100%) tuvo suficiente pureza para ser usado directamente en la siguiente etapa.

25

**Etapa B:** el éster metílico **41** (47,8 mg, 1,0 mmoles) se disolvió en una solución de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1:1, 1,2 ml) y se saponificó con NaOH 1 N (0,56 ml, 0,56 mmoles, 8 eq.). La reacción de hidrólisis se efectuó durante 5 h a TA. Luego la solución se evaporó hasta sequedad, para obtener un sólido blanquecino. Este producto se disolvió en ácido acético y se purificó por HPLC preparativa (AcCN/H<sub>2</sub>O/TFA). Las fracciones puras se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar el compuesto **104** (12,3 mg; 26% de rendimiento) en forma de un sólido blanco; 97% de homogeneidad por HPLC analítica.

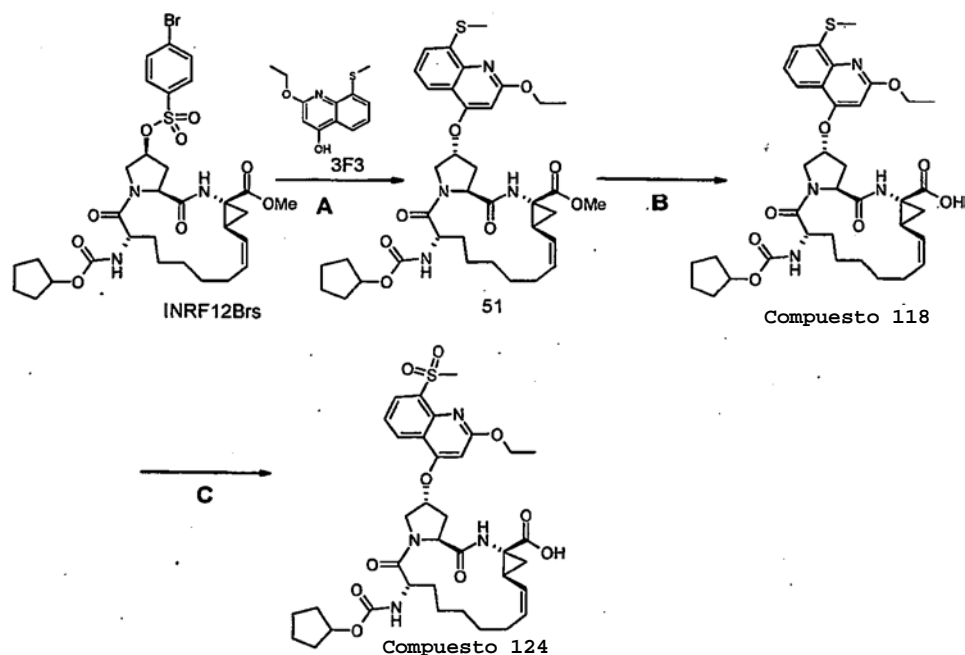
30

35

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,51 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,50-5,35 (m, 2H), 5,20 (bdd, J = 9,4 Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 4H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,1-3,8 (m, 2H bajo agua), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 11H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32-1,0 (m, 8H).

40

**EJEMPLO 5****Síntesis de los compuestos 118 y 124 de la tabla 1**



**Etapa A:** a una solución del brosilato intermedio macro-cíclico **INRF 12Brs** (150 mg, 0,212 mmoles, 1,0 eq.) disuelto en NMP (5 ml) se le añadió la hidroxiquinolona **3F3** (50 mg, 0,212 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de cesio (82,8 mg, 0,254 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla se calentó a 70°C durante 16 horas. Tras la conversión completa del material de partida en productos, la mezcla reactiva se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto **51** (88 mg, 59%) quedó suficientemente limpio para ser usado en la siguiente etapa. MS: (MH)<sup>+</sup>: 709,3, (M-H)<sup>-</sup>: 707,3.

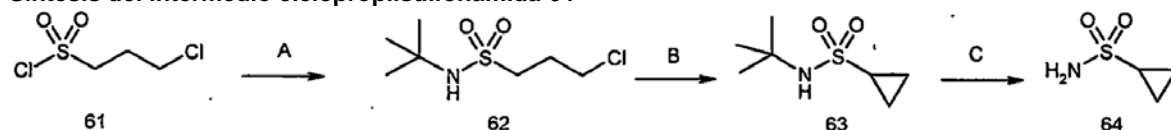
**Etapa B:** el éster metílico **51** (88 mg, 0,124 mmoles) se disolvió en una solución de THF/MeOH (2 ml de cada) y luego se trató con NaOH 1 N (2,0 ml, 2,0 mmoles). La reacción de hidrólisis se efectuó durante 18 h a TA. Luego la solución se evaporó hasta sequedad, para obtener un sólido blanquecino. Este producto se disolvió en ácido acético y se purificó por HPLC preparativa (AcCN/H<sub>2</sub>O/TFA). Las fracciones puras se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para obtener el compuesto **118** (57 mg; 66% de rendimiento) en forma de un sólido beige. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,57 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,54-5,47 (m, 1H), 5,41 (brs, 1H), 5,26 (t, 1H, J = 9 Hz), 4,60-4,38 (m, 4H), 4,09 (brs, 1H), 3,84 (brd, 1H, J = 9 Hz), 3,16 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 2H), 1,80-1,05 (m, 23 H); MS (MH)<sup>+</sup>: 695,4, (M-H)<sup>-</sup>: 693,3; homogeneidad por HPLC analítica = 98,7%.

**Etapa C:** a una solución del compuesto **118** (35 mg, 0,050 mmoles) en una mezcla 1:1 de MeOH/agua (1,5 ml de cada) se le añadió Oxone® (0,154 g, 0,25 mmoles) de golpe. La reacción se agitó a TA durante 7 h antes de concentrarla. El residuo se recogió en cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo deseado. El material se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa (Combiprep ODS-AQ, 20 x 50mm), para dar el compuesto **124** deseado (2,5 mg, 7%) en forma de un sólido blanco. MS (MH)<sup>+</sup>: 727,3, (M-H)<sup>-</sup>: 725,3, homogeneidad por HPLC analítica = 100%.

RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,55-5,47 (m, 2H), 5,25 (dd, J = 9 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 3H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,56-1,38 (m, 13H), 1,38-1,25 (m, 7H), 1,24-1,08 (m, 2H).

## EJEMPLO 6

### Síntesis del intermedio ciclopropilsulfonamida **64**



**Etapa A:** un matraz seco de 3 bocas, de 3 l, provisto de una barra agitadora magnética, embudo de dosificación y entrada de gas se barrió con argón, luego se cargó con cloruro de 3-cloropropansulfonilo **61** (100,48 g, 0,57 moles, 1,0 eq). Después se introdujo diclorometano anhidro (900 ml) mediante una cánula en el matraz. La mezcla se dejó enfriar en un baño de hielo/agua y se agregó terc-butilamina (72 ml, 0,68 moles, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió gota a gota una solución de trietilamina (158 ml,

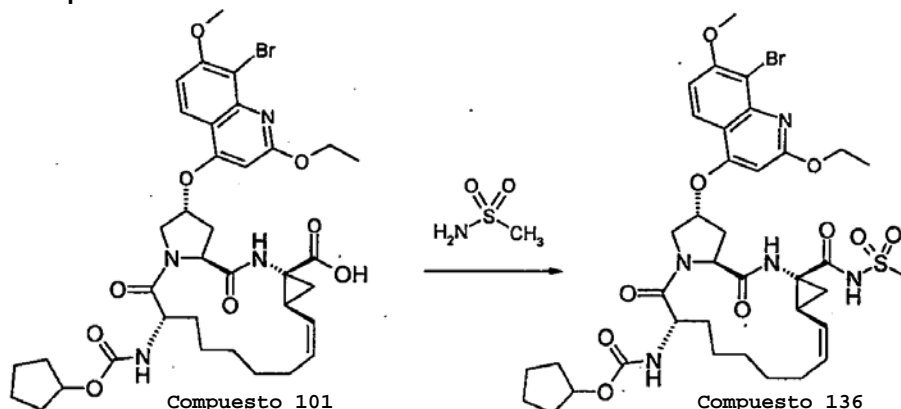
1,13 moles, 2,0 eq) en diclorometano anhidro (100 ml) durante 45 minutos y se siguió agitando durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con HCl 1 N (3 x 400 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, para dar el compuesto **62** en forma de un sólido beige anaranjado (107,04 g, 88% de rendimiento). RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4,46 (s, 1H), 3,71 (tr, 2H), 3,25 (tr, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

**Etapla B:** un matraz seco de 3 bocas, de 5 l, provisto de una barra agitadora magnética, entrada de argón y 2 embudos de dosificación se barrió con argón y mediante una cánula se introdujo THF anhidro (1,5 l) en el matraz y luego se enfrió a  $-78^\circ C$ . El compuesto **62** (96,73 g, 0,453 moles, 1,0 eq) se disolvió en THF anhidro (390 ml) y la solución se introdujo en uno de los embudos de dosificación. En el otro embudo de dosificación se introdujo disolución de n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 390 ml, 0,975 moles, 2,15 eq) y las soluciones de los embudos se agregaron simultáneamente durante 4 horas. Una vez terminada la adición la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Cuando la temperatura interna llegó a  $\sim 0^\circ C$  se paró la reacción añadiendo gota a gota solución saturada de  $NH_4Cl$  (200 ml). El THF se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con  $CH_2Cl_2$  (2 l) y agua (1 l). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (2x 1 l) y salmuera (800 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo el compuesto **63** en forma de un sólido beige anaranjado (77,32 g, 96% de rendimiento). RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4,25 (s, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (m), 1,01 (m).

**Etapla C:** un matraz de 2 l dotado de una barra agitadora magnética y condensador se cargó con compuesto **63** (82,53 g, 0,466 moles, 1,0 eq), diclorometano (400 ml) y ácido trifluoroacético (460 ml, 5,97 moles, 13 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se dejó enfriar y se evaporó y coevaporó varias veces con  $CH_2Cl_2$  para eliminar la mayor parte del TFA. El producto crudo se disolvió en  $CH_2Cl_2:MeOH$  95:5 y  $NH_4OH$  y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ( $CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH$  94:5:1). Se obtuvo el compuesto **64** en forma de un sólido beige (46,38 g, 78% de rendimiento). RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  6,79 (s, 2H), 2,54 (1H, bajo el pico de DMSO), 0,92 (4H).

## EJEMPLO 7

### Síntesis del compuesto 136 de la tabla 1



El compuesto **101** (tabla 1) (24 mg, 0,032 mmoles), preparado a partir de INRF 12Br y de 2-etoxi-8-bromo-7-metoxi-4-hidroxiquinolina (**312**; ejemplo 3l) mediante un procedimiento análogo a uno descrito en el ejemplo 4, se combinó con HATU (14 mg, 0,038 mmoles) en DMF anhidro (4 ml). La solución se agitó a TA antes de añadir DIPEA (22 ml, 0,13 mmoles) gota a gota durante aprox. 1 min. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y se analizó por HPLC la formación del éster activado. Se añadió una solución de metanosulfonamida (12 mg, 0,13 mmoles), DMAP (15 mg, 0,12 mmoles) y DBU (19 ml, 0,13 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla reactiva se agitó durante 48 h a TA, antes de concentrarla. La mezcla reactiva se vertió en EtOAc (50 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, antes de secarla sobre  $Na_2SO_4$ , filtrarla y concentrarla. El residuo se reconstituyó en DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Por liofilización de las fracciones puras se obtuvo el compuesto **136** (7,8 mg, 29%) en forma de sólido blanco amorfo. MS: 834,2 ( $M+H$ ) $^+$  y 836,2 ( $MH+2$ ) $^+$ .

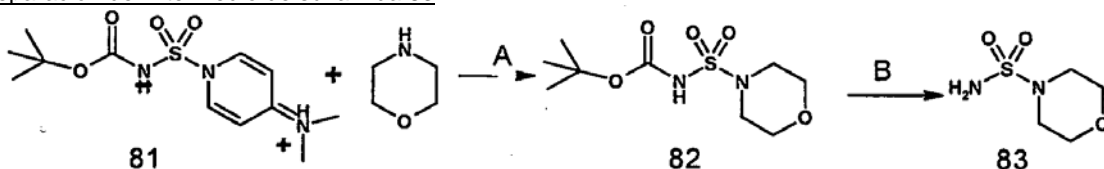
RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,57 (dd, J = 9 Hz, 1H), 5,46 (bs, 1H), 5,14 (dd, J = 9,5, 9,5 Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,77-1,45 (m, 14H), 1,39 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,38-1,08 (m, 7H).

Los compuestos de fórmula (I) en que  $R^1$  es  $NHSO_2R^{11}$  y  $R^{11}$  es ciclopropilo se pueden preparar por el método del ejemplo 7, pero empleando la ciclopropilsulfonamida **64** en vez de metanosulfonamida.

## EJEMPLO 8

### Síntesis del compuesto 135 (tabla 1)

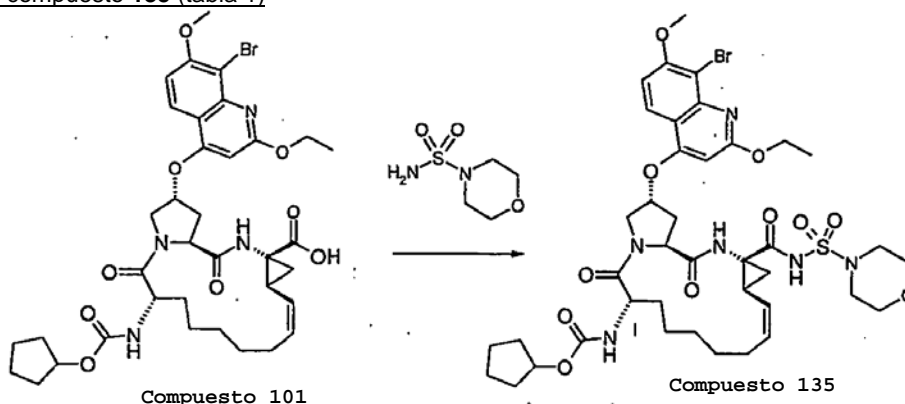
## Preparación del intermedio de sulfamida 83



5 Etapla A: el reactivo **81** (0,3 g, 0,99 mmoles) [preparado según Winum, J-Y; Toupet, L; Barragan, V; Dewinter, G; Montero, J-L., Org. Lett., 14(3), 2241-2243 (2001)] se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió morfolina (0,086 ml, 0,99 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 h. La reacción se siguió por TLC. Una vez completada, la mezcla reactiva se adsorbió directamente en gel de sílice y el producto se eluyó con 6% de MeOH en  $\text{CHCl}_3$ , para dar 0,258 g (98%) del compuesto **82** en forma de un sólido blanco.

10 Etapla B: el compuesto **82** (0,150 g, 0,56 mmoles) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y se trató con TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 4 h y se controló por TLC. Una vez completada, se evaporó el disolvente y el residuo se adsorbió directamente sobre gel de sílice y se eluyó con 6% de MeOH en  $\text{CHCl}_3$ , para dar 0,075 g (80,2%) del compuesto **83** en forma de un sólido blanco.

15 Síntesis del compuesto 135 (tabla 1)

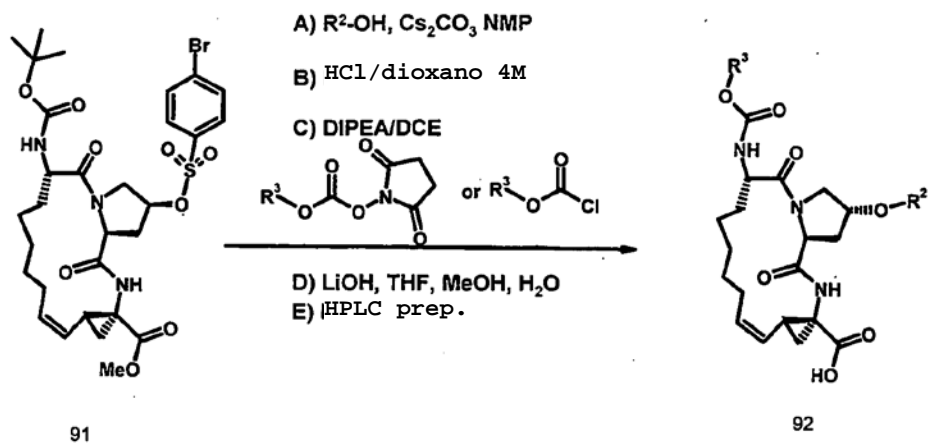


20 El compuesto **101** (24 mg, 0,032 mmoles) (descrito en el ejemplo 7) se combinó con HATU (14 mg, 0,038 mmoles) en DMF anhidra (4 ml). La disolución se agitó a TA antes de añadir DIPEA (22 ml, 0,13 mmoles) gota a gota durante aprox. 1 min. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y la formación del éster activado se analizó por HPLC. Se agregó una solución de compuesto **83** (21 mg, 0,13 mmoles), DMAP (15 mg, 0,12 mmoles) y DBU (19 ml, 0,13 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla reactiva se agitó a TA durante 48 h antes de concentrarla. La mezcla reactiva se vertió en EtOAc (50 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, antes de secarla sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrarla y concentrarla. El residuo se reconstituyó en DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Por liofilización de las fracciones puras se obtuvo el compuesto derivado sulfamídico **135** (7,5 mg, 26%) en forma de sólido blanco amorfo. MS: 905,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> y 907,3 ( $\text{MH}+2$ )<sup>+</sup>.

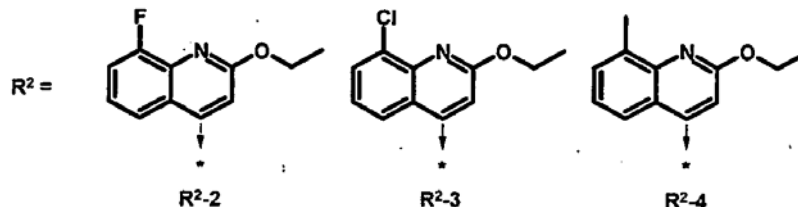
30 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  10,93 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,50-5,42 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,59 (bd, J = 8 Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 3H), 4,40 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 4,10-4,0 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (bd, J = 9 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,17-3,06 (m, 4H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,78-1,48 (m, 14H), 1,39 (t, 3H), 1,34-1,10 (m, 7H).

35

**EJEMPLO 9****Síntesis paralela de los compuestos ejemplificados en la tabla 2**

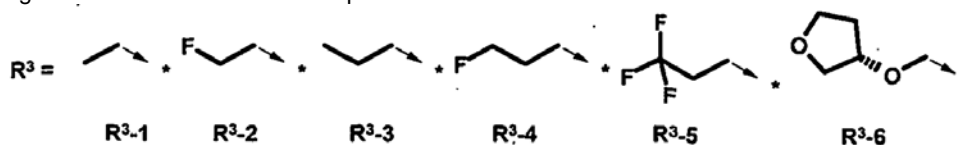


**Etapa A:** se colocó una serie de viales de 8 ml en un bloque de reacción. En cada vial se introdujo sucesivamente el brosilato (0,07 mmoles, 48,9 mg), NMP (1 ml), el componente  $R^2\text{-OH}$  (0,08 mmoles) y carbonato de cesio (0,12 mmoles, 37,6 mg). Los viales cerrados se pusieron en un baño de aceite a 70°C durante 18 h. Cada mezcla reactiva se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. Después del tratamiento usual ( $\text{MgSO}_4$ , filtración y concentración) los productos crudos se purificaron por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , elución con hexano-EtOAc 1:1 a 4:6 para diversas 4-hidroxiquinolinas). Los compuestos purificados se transfirieron a viales 8 ml, se centrifugaron al vacío para eliminar el disolvente y se pesaron (las cantidades de los productos deseados oscilaron entre 0,02 y 0,025 mmoles).



**Etapa B:** eliminación del grupo protector Boc. Todos los viales se trataron con HCl 4 M en dioxano (1 ml) durante 1 h y se centrifugaron al vacío para eliminar los volátiles.

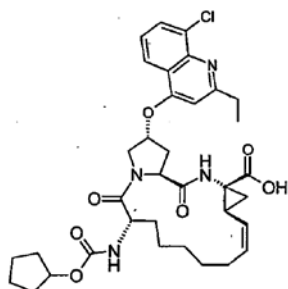
**Etapa C:** se añadió a los viales el correspondiente carbonato  $R^3$  (aproximadamente 2 eq. en base a la cantidad producida en la primera etapa) (0,04 mmoles) y DIPEA (0,09 mmoles, 16  $\mu\text{l}$ ) en DCE (500  $\mu\text{l}$ ) o el correspondiente cloroformiato  $R^3$  (aproximadamente 3 eq. en base a la cantidad producida en la primera etapa) (0,06 mmoles) y DIPEA (0,09 mmoles, 16  $\mu\text{l}$ ) en DCE (500  $\mu\text{l}$ ). Se dejó reaccionar durante la noche. Después se centrifugaron al vacío todos los viales para eliminar los volátiles.



**Etapa D:** todas las reacciones se diluyeron con 1 ml de THF y 500  $\mu\text{l}$  de MeOH. Luego se añadió una solución de 500  $\mu\text{l}$  de LiOH acuoso 2 N (1 mmol) y se dejó reaccionar durante la noche. Luego las mezclas reactivas se centrifugaron al vacío para eliminar el material volátil, se diluyeron con 500  $\mu\text{l}$  de DMSO y se neutralizaron añadiendo 400  $\mu\text{l}$  de AcOH.

**Etapa E:** todos los compuestos se purificaron por HPLC de fase inversa semipreparativa (columna Symmetry 5 cm x 19 cm, gradiente  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  0,06% de TFA).

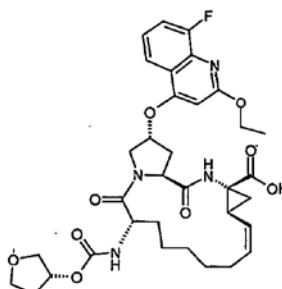


**EJEMPLO 10****Compuesto 116 (tabla 1)****(116)**

5

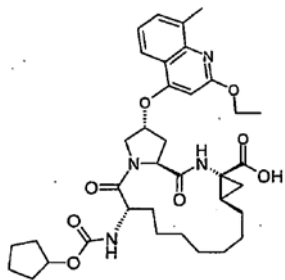
RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,25 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,62-5,45 (m, 2H), 5,26 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 4,70-4,53 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 8 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 2,95 (q, J = 8 Hz, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,60-1,36 (m, 13H), 1,34 (t, 3H), 1,25-1,08 (m, 2H).

10

**Compuesto 205 (tabla 2)****(205)**

15

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,2(bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,45 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 3,65-3,52 (m, 4H), 3,48 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 9 Hz, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 3H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 3H), 1,37 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,36-1,05 (m, 5H).

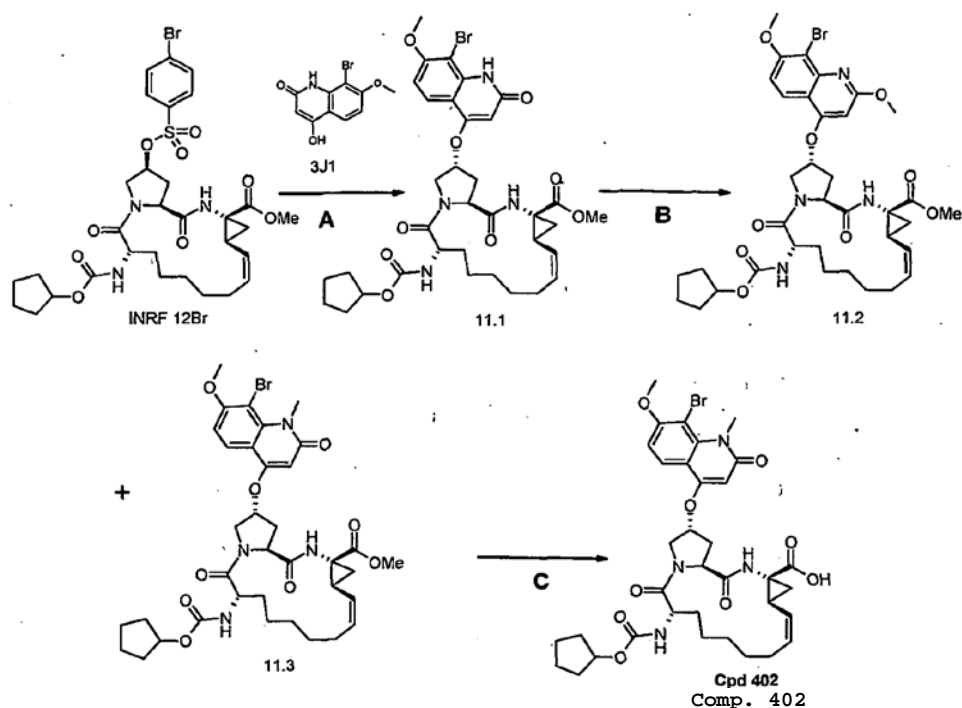
**Compuesto 306 (tabla 3)****(306)**

20

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,4 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,075 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,37 (bs, 1H), 4,71-4,6 (m, 2H), 4,47 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,82 (bd, J = 8 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,80-1,00 (m, 25H), 1,39 (t, J = 7 Hz, 3H).

25

**EJEMPLO 11****Síntesis del compuesto 402 (tabla 4)**



**Etapa A.** A una solución del brosilato intermedio macrocíclico **INRF 12Br** (318 mg, 0,448 mmoles, 1,0 eq.) en NMP (10 ml) se le añadió la hidroxiquinolona **3J1** (121 mg, 0,448 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de cesio (153 mg, 0,47 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 70°C durante 24 horas. Tras la completa conversión del material de partida en productos, la mezcla reactiva se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El material crudo de la reacción se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para obtener el producto **11.1** (143 mg, 43%) en forma de un sólido blanco. MS: 743,3 (M+H)<sup>+</sup> y 745,3 (MH + 2)<sup>+</sup>.

**Etapa B.** La alquilación del aducto de quinolona **11.1** (70 mg, 0,094 mmoles) se llevó a cabo en acetonitrilo (5 ml) con MeI (58 ml, 0,93 mmoles) y carbonato potásico (26 mg). La mezcla reactiva se agitó a 70°C durante 5 h antes de agregar una segunda cantidad de MeI (58 ml, 0,93 mmoles). La mezcla se agitó 16 h más, antes de concentrarla. El residuo se suspendió en cloroformo, se filtró para separar las sales y se concentró para dar una mezcla de los compuestos **11.2** y **11.3** en forma de un sólido blanco. MS: 757,3 (M+H)<sup>+</sup>, (MH + 2)<sup>+</sup>: 759,3. Esta mezcla se usó tal cual en la siguiente etapa.

**Etapa C.** Los ésteres metílicos **11.2** y **11.3** (71 mg, 0,094 mmoles) se disolvieron en una disolución de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1:1, 2 ml) y se saponificaron con NaOH 1 N (0,75 ml, 0,75 mmoles, 8 eq.). La reacción de hidrólisis se efectuó durante 5 h a TA. Luego la solución se evaporó a sequedad para obtener un sólido blanquecino. Este material se disolvió en ácido acético y se purificó por HPLC preparativa (AcCN/H<sub>2</sub>O/TFA). Las fracciones puras se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener el compuesto tripéptido cíclico **402** en forma de un sólido blanco (4,3 mg; 22% de rendimiento); homogeneidad por HPLC analítica 98%. MS: 743,2 (M+H)<sup>+</sup> y 745,2 (MH + 2)<sup>+</sup>.

RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,21 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,50 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 5,34 (bs, 1H), 5,26 (dd, J = 10 Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 3H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,19-2,09 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 1,79-1,56 (m, 3H), 1,56-1,23 (m, 15H), 1,23-1,05 (m, 2H).

## EJEMPLO 12

### Ensayo de proteasa NS3-NS4A

El ensayo enzimático usado para evaluar los compuestos según la presente invención se halla descrito en las patentes WO 00/09543 y WO 00/59929.

## EJEMPLO 13

### Ensayo de replicación de ARN del VHC con base celular y luciferasa como indicador

El ensayo de replicación de ARN del VHC con base celular empleado para evaluar los compuestos de la presente invención se describe del modo siguiente:

#### Cultivo celular:

Se implantaron de la manera previamente descrita células Huh-7 que mantenían establemente un replicón subgenómico de VHC que contenía el gen de fusión luciferasa-FMV2A-neomicina fosfotransferasa (Lohman y otros, 1999. Science 285: 110-113) y se designaron como células MP-1. Las células MP-1 se mantienen en

- 5 medio Earle modificado por Dulbecco (DMEM) y suplementado con 10% de SFB y 0,25 mg/ml de neomicina (medio estándar). Las células se someten a tripsinización y se congelan en 90% de SFB/10% de DMSO. Durante el ensayo se usa medio DMEM suplementado con 10% de SFB y 0,5% de DMSO, pero sin neomicina (medio de ensayo). El día del ensayo las células se tripsinizan y se diluyen a razón de 100.000 células/ml en el medio de ensayo. Se distribuyen 100 µl en cada pocillo de una placa negra ViewPlate® (Packard) de 96 pocillos. La placa se incuba luego a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> durante dos horas.

## Reactivos y materiales

Producto	Compañía	Nº de catálogo	Almacenamiento
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4°C
DMSO	Sigma	D-2650	TA
PBS-Dulbecco	Gibco-BRL	14190-136	TA
Suero fetal bovino	Bio-Whittaker	14-901 F	-20°C/4°C
Geneticina (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Tripsina-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
ViewPlate® -96, negra	Packard	6005182	TA
Cinta térmica, negra	Packard	6005189	TA
Unidad filtrante de PVDF 0,22 µm	Millipore	SLGV025LS	TA
Placa de valoración "Deep Well" de polipropileno	Beckman	267007	TA

- 10 Preparación del compuesto ensayado:

15 El compuesto objeto del ensayo, en DMSO 100%, se diluyó primero en medio de ensayo hasta una concentración final de 0,5% de DMSO. La solución se sonicó durante 15 minutos y se filtró a través de una unidad filtrante Millipore de 0,22 µm. Se transfiere a la columna 3 de una placa de valoración "Deep Well" de polipropileno el volumen en medio de ensayo adecuado para obtener la concentración inicial (2x) a ensayar. En las columnas 2 y 4 a 12 se agregan 200 µl de medio de ensayo (que contiene 0,5% de DMSO). Se preparan diluciones en serie (1/2) transfiriendo 200 µl de la columna 3 a la columna 4, luego de la columna 4 a la columna 5, y sucesivamente hasta la columna 11. Las columnas 2 y 12 son controles no inhibitorios.

- 20 Adición de compuesto de ensayo a las células:

Un volumen de 100 µl de cada pocillo de la placa de dilución del compuesto se transfiere a un pocillo respectivo de la placa celular (dos columnas se utilizan como "control no inhibitorio"; por tanto se usan 10 columnas para la respuesta a la dosificación). La placa de cultivo celular se incubó a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> durante 72 h.

- 25 Ensayo de luciferasa:

30 Tras el periodo de 72 h de incubación se aspiró el medio de la placa de ensayo de 96 pocillos y se añadió a cada pocillo un volumen de 100 µl de tampón de lisis Glo 1X (Promega) previamente calentado hasta temperatura ambiente. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos, agitando de vez en cuando. Se colocó una cinta negra en la base de la placa. Se añadieron a cada placa 100 µl de sustrato Bright-Glo luciferasa (Promega) previamente calentado hasta temperatura ambiente y luego se mezcló suavemente. La luminiscencia se midió en un aparato "TopCount" de Packard, usando el protocolo Data Mode Luminescence (CPS) con un retardo de conteo de 1 minuto y un tiempo de conteo de 2 segundos.

Producto	Compañía	Nº de catálogo	Almacenamiento
Tampón de lisis Glo	Promega	E266A	4°C
Sistema de ensayo Bright-Glo Luciferasa	Promega	E2620	-20°C

- 35 La determinación de la luminiscencia (CPS) en cada pocillo de la placa de cultivo fue una medida de la cantidad de replicación de ARN del VHC en presencia de distintas concentraciones de inhibidor. El % de inhibición se calculó según la siguiente ecuación:

$$40 \quad \% \text{ de inhibición} = 100 - [\text{CPS (inhibidor)} / \text{CPS (control)} \times 100]$$

Los datos de inhibición-concentración se ajustaron a una curva no lineal conforme al modelo de Hill y la concentración efectiva del 50% (EC<sub>50</sub>) se calculó mediante el programa SAS (Statistical Software; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

Evaluados en los ensayos anteriores de base enzimática y celular, los compuestos de la presente invención muestran una gran actividad. En concreto estos compuestos tienen valores  $IC_{50}$  inferiores a 100 nM en el ensayo de proteasa NS3-NS4A y valores  $EC_{50}$  inferiores a 100 nM en el ensayo de replicación de ARN del VHC con base celular y luciferasa como indicador.

5

**EJEMPLO 14****Ensayos de especificidad**

Los ensayos de especificidad empleados para evaluar la selectividad de los compuestos están descritos en la patente WO 00/09543.

10

Los compuestos de la fórmula 1 evaluados en los ensayos de especificidad resultan ser selectivos, porque no muestran una capacidad de inhibición significativa (ninguna actividad medible a concentraciones de hasta 30  $\mu$ M) en los ensayos de elastasa leucocitaria humana y catepsina B.

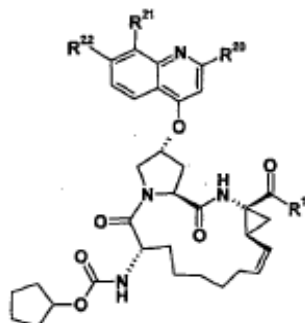
**TABLAS DE COMPUESTOS**

15

Las tablas siguientes son listas de compuestos representativos de la presente invención. Todos los compuestos relacionados en las tablas 1 a 4 dieron valores  $IC_{50}$  inferiores a 100 nM en el ensayo de proteasa NS3-NS4A del ejemplo 12. Además muchos de los compuestos listados en las tabla 1 tienen valores  $EC_{50}$  inferiores a 100 nM en el ensayo de replicación de ARN del VHC, con base celular y luciferasa como indicador, del ejemplo 13. Los tiempos de retención ( $t_R$ ) para cada compuesto se midieron en las condiciones estándar de HPLC analítica descritas en los ejemplos. Como bien saben los especialistas en la materia los valores de los tiempos de retención son sensibles a las condiciones específicas de medición. Por lo tanto, aun en idénticas condiciones de disolvente, caudal, gradiente lineal y similares, los tiempos de retención pueden variar cuando se miden, por ejemplo, en distintos aparatos de HPLC. Los valores incluso pueden variar, por ejemplo, entre mediciones tomadas en el mismo aparato con columnas individuales diferentes o, por ejemplo, entre mediciones tomadas en el mismo aparato y con la misma columna individual, pero en distintos momentos.

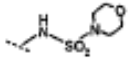
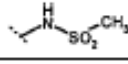
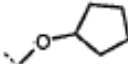
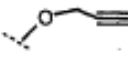
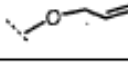
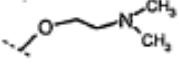
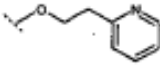
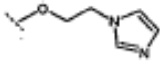
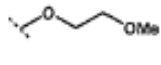
25

TABLA 1



Cpd	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup>	(MH+2) <sup>+</sup>
101	OMe	Br	OEt	OH	6.9	757.3	759.3
102	OMe	Me	OEt	OH	5.6	693.4	
103	H	Br	OEt	OH	7.4	725.2 (M-H) <sup>-</sup>	727.2 (M-H+2) <sup>-</sup>
104	H	Cl	OEt	OH	7.2	685.3	685.3
105	H	Br	OMe	OH	6.0	713.2	715.2
106	H	Cl	OMe	OH	5.8	669.3	671.3
107	H	F	OMe	OH	5.2	653.3	
108	OMe	Me	OMe	OH	4.6	679.3	
109	OMe	Me	H	OH	4.3	649.3	
110	H	Cl	H	OH	4.7	639.2	641.2
111	H	Br	H	OH	5.1	683.2	685.2
112	H	Cl	Me	OH	5.1	653.3	655.3
113	H	F	OEt	OH	7.4	667.3	
114	H	Me	OEt	OH	6.8	663.4	
115	H	Br	Me	OH	5.2	697.3	699.3
116	H	Cl	Et	OH	5.4	667.3	669.3
117	H	Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	5.7	681.3	683.3
118	H	SMe	OEt	OH	8.0	695.4	
119	H	Me	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	7.0	677.3	
120	OMe	Me	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	6.5	707.4	
121	H	Cl	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	8.4	697.4	699.4
122	H	Br	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	8.6	741.3	743.3
123	H	F	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	7.7	681.4	
124	H	SO <sub>2</sub> Me	OEt	OH	6.8	727.3	
125	H	Cl	SMe	OH	8.0	685.3	687.3
126	OMe	Br	OMe	OH	7.5	743.3	745.3
127	H	SMe	H	OH	5.7	651.3	
128	H	SOMe	H	OH	5.3	667.2	

(continuación)

Cpd	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup>	(MH+2) <sup>+</sup>
129	H	SO <sub>2</sub> Me	H	OH	5.6	683.2	
130	H	Cl	SEt	OH	8.1	699.3	701.3
131	H	Cl	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	8.5	711.3	713.3
132	H	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	8.1	697.3	699.3
133	H	OMe	OEt	OH	5.3	679.4	
134	H	-C=CH	OEt	OH	7.1	673.4	
135	OMe	Br	OEt		8.1	905.3	907.3
136	OMe	Br	OEt		7.9	834.2	836.2
137	H	Cl	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	8.3	713.3	715.3
138	H	Cl	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	8.3	713.3	715.3
139	H	Cl	OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	OH	8.5	725.3	727.3
140	H	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	8.0	751.3	753.3
141	H	Cl		OH	8.4	723.3	721.3
142	H	Cl		OH	7.6	693.2	695.2
143	H	Cl		OH	7.9	695.2	697.2
144	H	Cl		OH	5.7	726.3	728.3
145	H	Cl	-C=CH	OH	6.0	663.2	665.2
146	OMe	Br	-OCH <sub>2</sub> C=CH	OH	7.4	767.2	769.2
147	OMe	Br	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	OH	7.6	769.2	771.2
148	H	Cl		OH	5.9	760.3	
149	OMe	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	OH	6.6	705.3	707.3
150	OMe	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> C=CH	OH	7.2	703.3	705.3
151	OMe	Cl	-OEt	OH	6.9	713.3	715.3
152	OMe	Cl	-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	7.2	727.3	
153	OMe	Cl	-OMe	OH	6.7	699.3	701.3
154	OMe	Cl	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	OH	7.4	725.3	
155	OMe	Cl	-OCH <sub>2</sub> C=CH	OH	7.3	723.3	725.3
156	OMe	Br	-OCH <sub>2</sub> C=CCH <sub>3</sub>	OH	7.6	781.2	783.2
157	H	Cl		OH	5.8	749.2	
158	H	Cl		OH	7.3	713.3	715.3

(continuación)

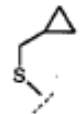
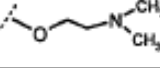
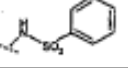
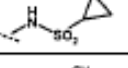
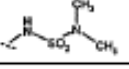
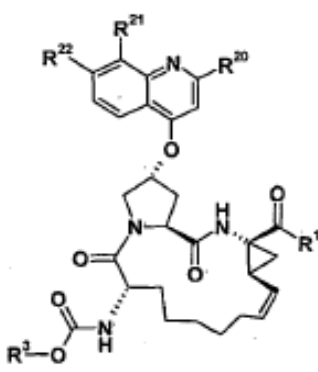
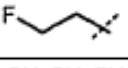
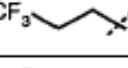
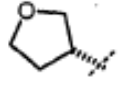
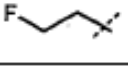
Cpd	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup>	(MH+2) <sup>+</sup>
159	H	Cl	-OCH=CH <sub>2</sub>	OH	7.6	681.3	683.3
160	OMe	Br	-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	7.5	771.2	773.2
161	H	-SEt	-OEt	OH	7.0	709.3	
162	H	-SO <sub>2</sub> Et	-OEt	OH	5.9	741.3	
163	H		-OEt	OH	7.1	735.2	
164	H	Cl			6.8	865.1	
165	H	Cl	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		9.5	816.3	
166	H	SEt	-OEt		7.2	815.3	

TABLA 2

							
Cpd	R <sup>3</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup> / (MH+2) <sup>+</sup>
201	Et	H	F	OEt	OH	5.8	627.4
202		H	F	OEt	OH	5.6	645.4
203	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	OEt	OH	6.3	641.4
204		H	F	OEt	OH	6.5	695.4
205		H	F	OEt	OH	5.2	669.4
206		H	Cl	OEt	OH	6.5	661.4/ 663.4
207	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	OEt	OH	6.9	657.4/ 659.4

5

(continuación)

Cpd	R <sup>3</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup> / (MH+2) <sup>+</sup>
208		H	Cl	OEt	OH	6.9	711.4/ 713.4
209		H	Cl	OEt	OH	6.1	685.4/ 687.4
210	Et	H	Me	OEt	OH	5.2	623.4
211		H	Me	OEt	OH	4.9	641.4
212	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	OEt	OH	5.6	637.5
213		H	Me	OEt	OH	5.8	691.4
214		H	Me	OEt	OH	4.6	665.5
215		H	Cl	OEt	OH	6.6	675.3/ 677.3
216		H	Me	OEt	OH	5.0	665.4
217		H	Me	OEt		5.2	761.3

TABLA 3

Cpd	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup> Br	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup>	(MH+2) <sup>+</sup>
301	OMe		OEt	OH	7.6	759.2	761.2
302	H	Br	OEt	OH	8.1	729.2	731.2
303	H	Cl	OEt	OH	7.9	685.3	687.3
304	H	F	OEt	OH	7.3	669.3	
305	OMe	Me	OEt	OH	6.4	695.4	

5

(continuación)



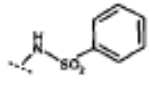
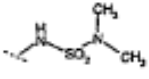
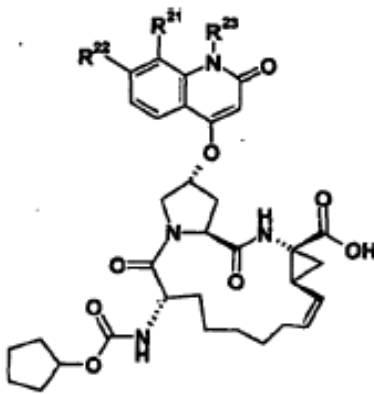
Cpd	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup> Br	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup>	(MH+2) <sup>+</sup>
306	H	Me	OEt	OH	6.9	665.3	
307	H	F	OMe	OH	7.2	655.3	
308	OMe	Me	OMe	OH	6.2	681.3	
309	H	Cl	SEt	OH	8.4	701.3	703.3
310	H	CH <sub>3</sub>	-OEt		8.5	804.4	
311	OMe	CH <sub>3</sub>	-OEt		5.8	801.4	

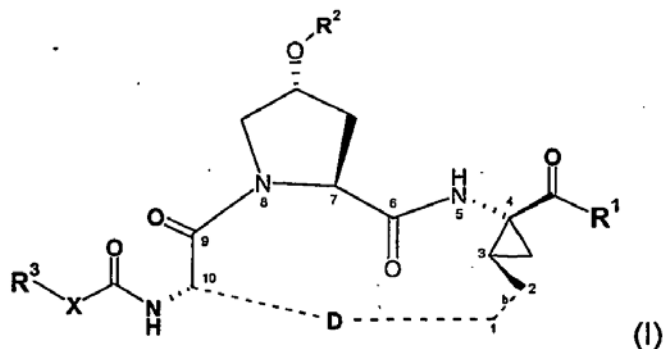
TABLA 4

							
Cpd	R <sup>22</sup> OMe	R <sup>21</sup>	R <sup>23</sup>	t <sub>R</sub>	(MH) <sup>+</sup>	(MH+2) <sup>+</sup>	
401		Br	H	6.4	729.2	731.2	
402	OMe	Br	Me	6.8	743.2	745.2	
403	OMe	Br	Et	6.9	757.3	759.3	
404	OMe	Cl	Me	6.3	699.3	701.3	
405	OMe	Cl	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	6.6	725.3	727.3	
406	OMe	CH <sub>3</sub>	H	5.9	665.3	667.3	

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)  
 2.

5



(I),

donde  $R^1$  es hidroxilo o  $NHSO_2R^{11}$  con  $R^{11}$  igual a alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, arilo, **Het**, aril-alquilo (C<sub>1-4</sub>)- o **Het**-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-;

10 a) dichos grupos alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), arilo, **Het**, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-4</sub>)- y **Het**-alquilo (C<sub>1-4</sub>)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-arilo, -C(=O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>; y

15

b) dicho grupo cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) puede estar opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes escogidos independientemente entre nitro, halógeno, hidroxilo, ciano, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-4</sub>), -O-halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, trialquil-(C<sub>1-6</sub>)-silo,  $R^{41}$ -C(=O)- $R^{41}$ , -C(=O)OR<sup>41</sup>, -C(=O)N(R<sup>42</sup>)R<sup>41</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>41</sup> y -OC(=O)-R<sup>41</sup>;

20

donde  $R^{41}$  está en cada caso escogido independientemente entre:

i) H, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>), **Het** o aril-alquil-(C<sub>1-4</sub>)-O-;

ii) arilo y ariloxi, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

25

iii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, halógeno, alqueno (C<sub>2-10</sub>), alquino (C<sub>2-10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalqueno (C<sub>4-7</sub>), arilo, **Het**, ariloxi y aril-alquil-(C<sub>1-4</sub>)-O-, donde cada uno de dichos arilo y ariloxi está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

30

$R^{42}$  está escogido entre H y alquilo (C<sub>1-6</sub>); o

$R^{11}$  es -N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>), donde  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  están escogidos independientemente entre H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, **Het** y **Het**-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-; donde dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, **Het** y **Het**-alquilo (C<sub>1-4</sub>)- están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, nitro, haloalquilo

35

(C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -C(=O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

40

o  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  están conectados con el nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente condensado con al menos otro anillo para formar un heteropoliciclo, de manera que dicho heterociclo y heteropoliciclo contienen opcionalmente de uno hasta tres heteroátomos adicionales elegidos independientemente entre N, S y O, y están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, nitro, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>),

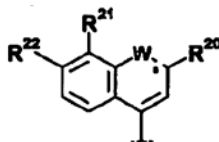
45

-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -C(=O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -COOH y

50

-COO-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

$R^2$  es un grupo de fórmula:



donde

$R^{20}$  es H, OH, halógeno o  $Y^1-R^{20a}$ , donde  $Y^1$  es un enlace, O, S o  $NR^{20b}$  y donde:  
 $R^{20a}$  está seleccionado del grupo formado por: alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquil-(C<sub>1-6</sub>)-C≡N, alquenilo (C<sub>2-8</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre:

5

halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), **Het**, -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y

10

-N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>; y

$R^{20b}$  es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); y

**W** es N; y la línea de trazos "a" es un doble enlace; o  
 $R^{20}$  es oxo y **W** es  $NR^{23}$ , donde  $R^{23}$  es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>); y la línea de trazos "a" es un enlace sencillo;

15

$R^{21}$  es halógeno o  $Y^2-R^{21a}$ , donde  $Y^2$  es un enlace, O, S, SO o SO<sub>2</sub>, y  $R^{21a}$  es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>),

20

alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

$R^{22}$  es H, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) o -N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;

**X** es O o NH;

$R^3$  es alquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-,

25

a) donde el cicloalquilo y el cicloalquil-alquilo- puede estar mono-, di- o trisustituido con alquilo (C<sub>1-3</sub>);

b) donde el alquilo, el cicloalquilo y el cicloalquil-alquilo- puede estar mono- o disustituido con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo y O-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

30

c) donde cada grupo alquilo puede estar mono-, di- o trisustituido con halógeno; y

d) donde en cada grupo cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- no unidos directamente entre sí pueden estar sustituidos por -O-, de tal manera que el átomo de O va unido al grupo **X** mediante al menos dos átomos de C;

e)

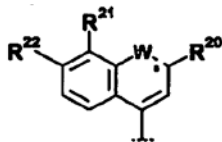
35

**D** es una cadena alquilenos saturada o insaturada de 3 hasta 8 átomos; y la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble;

donde **Het**, tal como se emplea aquí, se define como un heterociclo de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático y opcionalmente está condensado con al menos otro anillo, para formar un heteropoliciclo de 4 a 14 miembros con 1 a 5 heteroátomos donde sea posible, escogidos independientemente entre O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático;

40

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que



$R^2$  sea un grupo de fórmula

45

**W** sea N; y la línea de trazos "a" sea un doble enlace; y

$R^{20}$  sea H, halógeno o  $Y^1-R^{20a}$ , donde  $Y^1$  sea O y  $R^{20a}$  sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); o  $Y^1$  sea un enlace y  $R^{20a}$  sea alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

$R^{21}$  sea halógeno o  $Y^2-R^{21a}$ , donde  $Y^2$  sea O y  $R^{21a}$  sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); y

50

$R^{22}$  sea H; y

$R^3$  sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno, o  $R^3$  sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), donde p sea 0-4, o  $R^3$  sea un anillo de tetrahydrofurano unido mediante su posición C3 o C4; entonces  $R^1$  no es NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> con  $R^{11}$  igual a alquilo (C<sub>1-6</sub>) o a cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) no sustituido.

55

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual  $R^1$  es hidroxilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual  $R^1$  es NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; donde

60

$R^{11}$  se elige entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, **Het**, fenilmetilo, naftilmetilo y **Het**-metilo; y

a) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con sustituyentes escogidos independientemente entre flúor y metilo; y

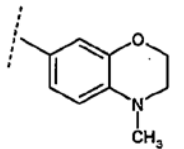
b) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi,

fenoxi y trifluorometoxi; y

c) cada uno de ellos puede estar opcionalmente monosustituido con un sustituyente escogido entre cloro, bromo, ciano, nitro,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

5

donde **Het** se escoge entre tienilo, furilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzotienilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazolilo, tetrazolilo y



10

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual  $\text{R}^1$  es  $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ , donde  $\text{R}^{11}$  se escoge entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y

15

a) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con flúor; y  
 b) cada uno de ellos puede estar opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos entre hidroxilo, metoxi y trifluorometoxi; y  
 c) cada uno de ellos puede estar opcionalmente monosustituido con un sustituyente escogido entre cloro, bromo, ciano, nitro,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; y

20

cada uno de ellos puede ir opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo ( $\text{C}_{1-8}$ ) y cada alquilo ( $\text{C}_{1-8}$ ) puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), hidroxilo, halógeno, alqueno ( $\text{C}_{2-10}$ ), alquínilo ( $\text{C}_{2-10}$ ), cicloalquilo

25

( $\text{C}_{3-7}$ ), cicloalqueno ( $\text{C}_{4-7}$ ), arilo, ariloxi y aril-alquil- $(\text{C}_{1-4})-\text{O}$ -, donde cada uno de dichos arilo y ariloxi está opcionalmente sustituido con alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ).

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual  $\text{R}^1$  es  $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ , donde

30

$\text{R}^{11}$  es  $-\text{N}(\text{R}^{11a})(\text{R}^{11b})$ ,

donde  $\text{R}^{11a}$  y  $\text{R}^{11b}$  se eligen independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), hidroxilo, ciano,  $\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ),  $-\text{NH}_2$ ,

35

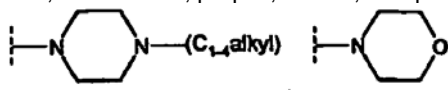
$-\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ),  $-\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_{1-4}))_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ),  $-\text{CO}-\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_{1-4}))_2$ ,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{COO}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ); o

40

$\text{R}^{11a}$  y  $\text{R}^{11b}$  están conectados con el nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno hasta tres heteroátomos elegidos independientemente entre  $\text{N}$ ,  $\text{O}$ , y  $\text{S}$ , y está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), hidroxilo, ciano,  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ),  $-\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_{1-4}))_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ),  $-\text{CO}-\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_{1-4}))_2$ ,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{COO}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ).

45

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual  $\text{R}^1$  es  $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$  y el grupo  $\text{R}^{11}$  se elige entre metilo, etilo, 1-metil-etilo, propilo, etenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo,

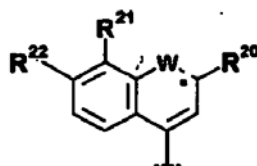


50

y  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; donde dicho fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, propilo o butilo, y cada uno de dichos metilo, etilo, propilo y butilo está a su vez opcionalmente sustituido con fenilo, cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ), alqueno ( $\text{C}_{2-6}$ ) o alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ).

55

7. El compuesto según una o varias de las reivindicaciones precedentes, en el cual  $\text{R}^2$  es un grupo de fórmula:



donde

**W**, **R<sup>20</sup>**, **R<sup>21</sup>**, **R<sup>22</sup>** y la línea de trazos "a" son como se ha definido en la reivindicación 1.

5 **8.** El compuesto según la reivindicación 7, en que **R<sup>20</sup>** es oxo; **W** es **NR<sup>23</sup>**, donde **R<sup>23</sup>** es Me, Et, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> o H; y la línea de trazos "a" es un enlace simple.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en que **W** es N; la línea de trazos "a" es un enlace doble; y **R<sup>20</sup>** es H, OH, halógeno o **Y<sup>1</sup>-R<sup>20a</sup>**, donde

10 **Y<sup>1</sup>** es un enlace, O, S o **NR<sup>20b</sup>**;

**R<sup>20a</sup>** se escoge entre el grupo formado por: alquilo (C<sub>1-8</sub>), alqueno (C<sub>2-8</sub>), alquino (C<sub>2-8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) y cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre:

15 halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), **Het**,  
-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NH<sub>2</sub>,  
-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, y

**R<sup>20b</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>);

donde **Het** es como se ha definido en la reivindicación 1.

20

**10.** El compuesto según la reivindicación 7, en que **W** es N, la línea de trazos "a" es un enlace doble y **R<sup>20</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH,

25 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OMe; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(Me)<sub>2</sub>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-**Het**; -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OMe; -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(Me)<sub>2</sub>,

-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-**Het**; cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>),

O-alquil-(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -S-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) o

-S-alquil-(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); donde **Het** es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que lleva uno hasta tres heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S; y

30 cada uno de dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y -S-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y halógeno;

o **R<sup>20</sup>** es **NR<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup>**, donde **R<sup>20a</sup>** es alquilo (C<sub>1-4</sub>) y **R<sup>20b</sup>** es H,

35 alquilo (C<sub>1-4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-5</sub>).

**11.** El compuesto según la reivindicación 10, en que **R<sup>20</sup>** es H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metilpro-pilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

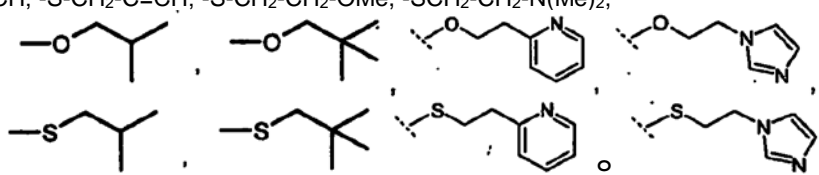
40 -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

O-ciclopropilo, O-ciclobutilo, O-ciclopentilo, O-ciclohexilo, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -O-CH=CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, O-C≡CH, -O-CH<sub>2</sub>-C≡CH,

-OCH<sub>2</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>, S-metilo,

S-etilo, S-propilo, S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S-ciclopropilo, S-ciclo-butilo, S-ciclopentilo, S-ciclohexilo, -S-CH=CH<sub>2</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, S-C≡CH, -S-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>,

45



**12.** El compuesto según la reivindicación 7, en que **R<sup>21</sup>** se escoge entre: flúor, cloro, bromo, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

50 -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-(SO)CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -C≡CH.

55 **13.** El compuesto según la reivindicación 7, en el cual **R<sup>22</sup>** se escoge entre: H, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**14.** El compuesto según la reivindicación 7, en el cual **R<sup>22</sup>** es H o -OCH<sub>3</sub>.

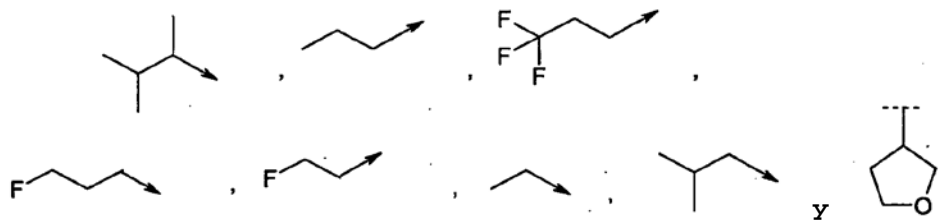
60 **15.** El compuesto según una o varias de las reivindicaciones precedentes en que **X** es O.

16. El compuesto según una o varias de las reivindicaciones precedentes en que  $R^3$  se escoge entre alquilo (C<sub>2-8</sub>), ciclo-alquilo (C<sub>3-7</sub>) y cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>),

- 5 a) donde dicho cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo (C<sub>1-3</sub>); y  
 b) donde dicho alquilo, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo y O-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y  
 c) donde cada uno de dichos grupos alquilo puede estar mono-, di- o trisustituido con flúor o monosustituido con cloro o bromo; y  
 10 e) donde, en cada uno de dichos grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub> no unidos directamente entre sí pueden estar reemplazados por -O-, de manera que el átomo de O vaya unido al grupo X mediante el menos dos átomos de C.

17. El compuesto según la reivindicación 16, en que  $R^3$  se escoge entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo y un grupo elegido entre:

15

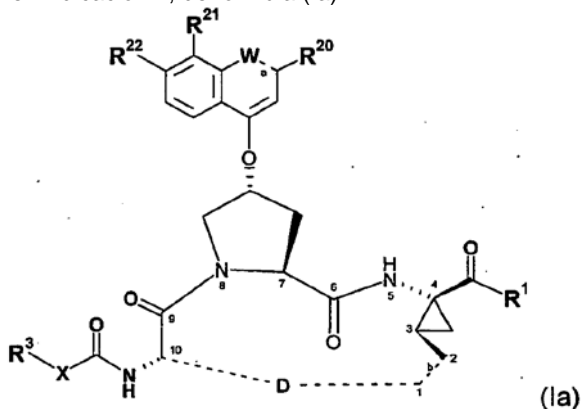


18. El compuesto según una o varias de las reivindicaciones precedentes en que el conector D es una cadena de 5 átomos de carbono.

20

19. El compuesto según una o varias de las reivindicaciones precedentes en que la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble en la configuración Z (cis).

20. El compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (Ia):



25

donde  $R^1$  es hidroxilo o  $NHSO_2R^{11}$ , donde  $R^{11}$  es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo (C<sub>6 o 10</sub>), Het, cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), aril-(C<sub>6 o 10</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>) o Het-alquilo (C<sub>1-4</sub>), todos ellos opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes escogidos entre:

30

- halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;

35

o  $R^{11}$  es -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, donde  $R^{11a}$  es H o alquilo (C<sub>1-6</sub>) y  $R^{11b}$  es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), arilo (C<sub>6 o 10</sub>), Het, ciclo-alquil-(C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), aril-(C<sub>6 o 10</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>) o Het-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o bien  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  están unidos entre sí formando un anillo nitrogenado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales escogidos entre O, S y N, y dichos  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  están opcionalmente sustituidos con:

40

- halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -C(O)-N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;

45

- $R^{20}$  es H, OH, halógeno o  $Y^1-R^{20a}$ , donde  $Y^1$  es un enlace, O, S, o NR<sup>20b</sup>, donde:  $R^{20a}$  está escogido del grupo formado por: alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquil-(C<sub>1-6</sub>)-C≡N, alqueno (C<sub>2-8</sub>), alquino (C<sub>2-8</sub>), y todos estos grupos alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente mono- o disustituidos con:

halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquil-(C<sub>1-4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), alquil-(C<sub>1-4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), amino, alquil-(C<sub>1-6</sub>)-amino o di(alquil-(C<sub>1-6</sub>))-amino; y

5 **R**<sup>20b</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>);  
y **W** es N; y la línea de trazos "a" es un doble enlace; o

**R**<sup>20</sup> es oxo y **W** es **NR**<sup>23</sup>, donde **R**<sup>23</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>); y la línea de trazos "a" es un enlace simple;

10 **R**<sup>21</sup> es halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alqueno (C<sub>2-6</sub>), -O-alquino (C<sub>2-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alqueno (C<sub>2-6</sub>) y -S-alquino (C<sub>2-6</sub>), donde el azufre se halla en cualquier estado de oxidación;

**R**<sup>22</sup> es H, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) o -N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;

15 **X** es O o NH;

**R**<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-,

a) donde cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo (C<sub>1-3</sub>);

b) donde alquilo, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes escogidos entre hidroxilo y alquilo (C<sub>1-6</sub>);

20 c) donde todos los grupos alquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con halógeno; y

d) donde, en todos los grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub> no unidos directamente entre sí pueden estar reemplazados por -O-.

25 **Des** es una cadena alqueno saturada o insaturada de 3 hasta 8 átomos;

y la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

21. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **R**<sup>1</sup> es hidroxilo o **NHSO**<sub>2</sub>**R**<sup>11</sup>; donde

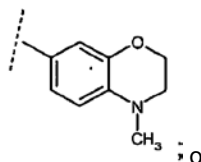
30 **R**<sup>11</sup> está escogido entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, **Het**, fenilmetilo, naftilmetilo y Hetmetilo;

a) cada uno de ellos opcionalmente mono-, di- o trisustituido con sustituyentes elegidos independientemente entre flúor y metilo; y

35 b) cada uno de ellos opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi y trifluorometoxi; y

c) cada uno de ellos opcionalmente monosustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

40 donde **Het** está elegido entre tienilo, furilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzotienilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazolilo, tetrazolilo y



45

**R**<sup>11</sup> está escogido entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

a) cada uno de ellos opcionalmente mono-, di- o trisustituido con flúor; y

50 b) cada uno de ellos opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes escogidos entre hidroxilo, metoxi y trifluorometoxi; y

c) cada uno de ellos opcionalmente monosustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

55 cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C<sub>1-8</sub>), donde cada alquilo (C<sub>1-8</sub>) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, halógeno, alqueno

(C<sub>2-10</sub>), alquino (C<sub>2-10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), ciclo-alqueno (C<sub>4-7</sub>), arilo, ariloxi y arilaquil-(C<sub>1-4</sub>)-O-, donde cada uno de dichos arilo y ariloxi está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1-6</sub>); o

**R**<sup>11</sup> es -N(**R**<sup>11a</sup>)(**R**<sup>11b</sup>), donde

60 **R**<sup>11a</sup> y **R**<sup>11b</sup> están escogidos independientemente entre H,

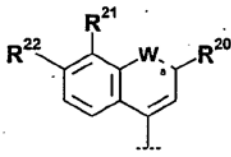
metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, ciano,

O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), N-(alquilo

(C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>); o **R**<sup>11a</sup> y **R**<sup>11b</sup> están conectados junto con el nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que llevan uno hasta tres heteroátomos adicionales elegidos independientemente entre N, S y O, y están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, ciano, O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), N-(alquilo

(C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -CO-N-(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y -COO-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y



**R**<sup>2</sup> es un grupo de fórmula  
donde

**R**<sup>20</sup> es oxo, **W** es NR<sup>23</sup> donde **R**<sup>23</sup> es Me, Et, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> o H y la línea de trazos "a" es un enlace sencillo; o

**W** es N, la línea de trazos "a" es un enlace doble y **R**<sup>20</sup> es H, OH, halógeno o

**Y**<sup>1</sup>-**R**<sup>20a</sup> donde

**Y**<sup>1</sup> es un enlace, O, S o NR<sup>20b</sup>;

**R**<sup>20a</sup> se escoge del grupo formado por: alquilo (C<sub>1-8</sub>), alqueno (C<sub>2-8</sub>), alquino (C<sub>2-8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) donde dichos grupos alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente entre:

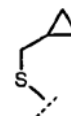
halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), **Het**, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NH<sub>2</sub>,

-NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>; y

**R**<sup>20b</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); y

**R**<sup>21</sup> se escoge entre: flúor, cloro, bromo, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -C≡CH; y **R**<sup>22</sup> se escoge entre: H, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;



**X** es O o NH; y

**R**<sup>3</sup> se escoge entre alquilo (C<sub>2-8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) y cicloalquil-(C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>)-,

a) donde dicho cicloalquilo y cicloalquilalquilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo (C<sub>1-3</sub>); y

b) donde dichos alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo y O-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y

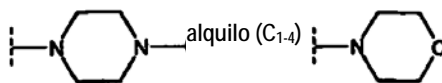
c) donde cada uno de dichos grupos alquilo puede estar mono-, di- o trisustituido con flúor o monosustituido con cloro o bromo; y

d) donde, en cada uno de dichos grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- no unidos directamente entre sí pueden estar sustituidos por -O-, de manera que el átomo de O vaya unido al grupo **X** mediante al menos dos átomos de C;

y

el conector **D** es una cadena alquilenos saturada o insaturada de 3 a 8 átomos; y la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble.

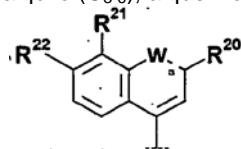
**22.** El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **R**<sup>1</sup> es hidroxilo o NHSO<sub>2</sub>**R**<sup>11</sup>; donde **R**<sup>11</sup> se escoge entre metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, etenilo, ciclopropilo,



ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; donde dicho fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido en la posición



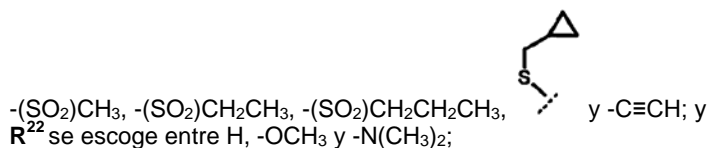
1 con metilo, etilo, propilo o butilo, y cada uno de dichos grupos metilo, etilo, propilo y butilo está a su vez opcionalmente sustituido con fenilo, cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>) o alcoxi (C<sub>1-4</sub>); y



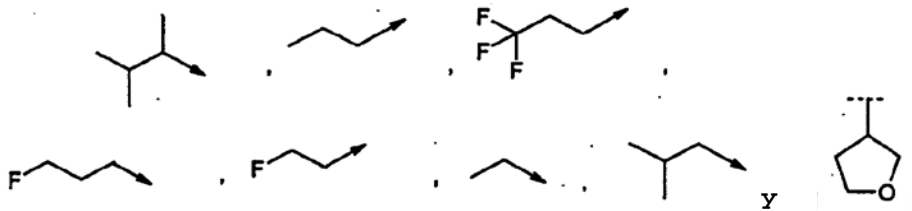
R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula

donde

- 5 R<sup>20</sup> es oxo, W es NR<sup>23</sup> donde R<sup>23</sup> es Me, Et, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> o H y la línea de trazos "a" es un enlace simple; o
- 10 W es N; la línea de trazos "a" es un enlace doble; y R<sup>20</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OMe; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(Me)<sub>2</sub>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Het; -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OMe; -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(Me)<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Het; cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), O-alquil-(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -S-ciclo-alquilo (C<sub>3-6</sub>) o -S-alquil-(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); donde Het es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que lleva uno hasta tres heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S;
- 15 y cada uno de dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C≡CH, cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y -S-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y halógeno;
- 20 o R<sup>20</sup> es NR<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup>, donde R<sup>20a</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>) y R<sup>20b</sup> es H, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-5</sub>); y R<sup>21</sup> se escoge entre flúor, cloro, bromo, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(SO)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- 25

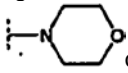


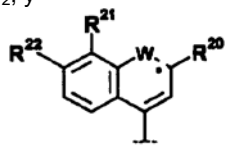
- 30 X es O o NH; y R<sup>3</sup> se elige entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo escogido entre:



- 35 y el conector D es una cadena alqueno saturada o insaturada de 3 a 8 átomos; y la línea de trazos "b" es un enlace simple o doble.

23. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual R<sup>1</sup> es hidroxilo o NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es metilo,

ciclopropilo, fenilo,  o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

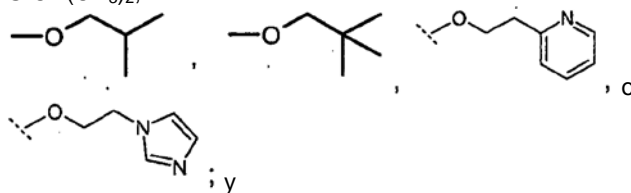


40 R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula

donde

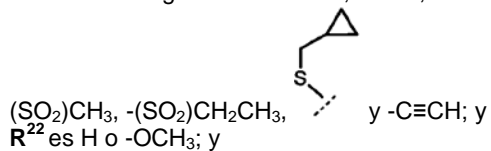
- 45 R<sup>20</sup> es oxo, W es NR<sup>23</sup> donde R<sup>23</sup> es Me, Et, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> o H y la línea de trazos "a" es un enlace simple; o W es N, la línea de trazos "a" es un enlace doble; y R<sup>20</sup> es H, metilo, etilo, 1-metiletilo, -C≡CH, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O-ciclo-pentilo, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -O-CH=CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -O-CH<sub>2</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, S-metilo, S-etilo, S-propilo,  
S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,



5

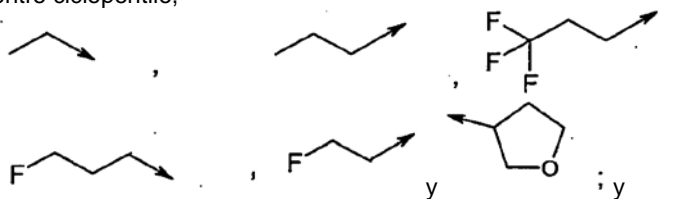
R<sup>21</sup> está escogido entre flúor, cloro, bromo, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (SO)CH<sub>3</sub>,



X es O; y

R<sup>3</sup> está escogido entre ciclopentilo,

10

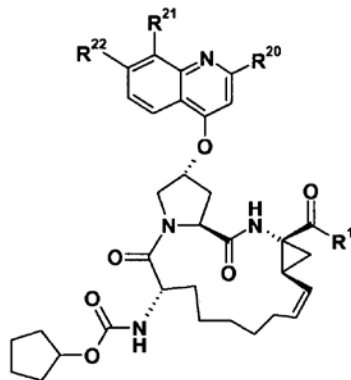


el conector **D** es una cadena de 5 átomos de carbono; y

la línea de trazos "b" es un enlace simple o un enlace doble en configuración Z (*cis*).

15

**24.** El compuesto, según una o varias de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula:



20

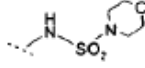
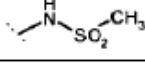
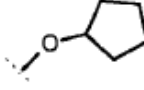
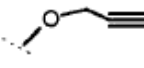
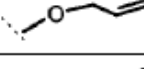
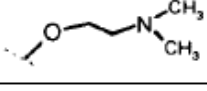
en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> están definidos como en la tabla siguiente:

25

30

<b>Verb.</b>	<b>R<sup>22</sup></b>	<b>R<sup>21</sup></b>	<b>R<sup>20</sup></b>	<b>R<sup>1</sup></b>
<b>101</b>	OMe	Br	OEt	OH
<b>102</b>	OMe	Me	OEt	OH
<b>103</b>	H	Br	OEt	OH
<b>104</b>	H	Cl	OEt	OH
<b>105</b>	H	Br	OMe	OH
<b>106</b>	H	Cl	OMe	OH
<b>107</b>	H	F	OMe	OH
<b>108</b>	OMe	Me	OMe	OH
<b>109</b>	OMe	Me	H	OH
<b>110</b>	H	Cl	H	OH
<b>111</b>	H	Br	H	OH
<b>112</b>	H	Cl	Me	OH
<b>113</b>	H	F	OEt	OH

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Verb.	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>
114	H	Me	OEt	OH
115	H	Br	Me	OH
116	H	Cl	Et	OH
117	H	Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
118	H	SMe	OEt	OH
119	H	Me	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
120	OMe	Me	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
121	H	Cl	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
122	H	Br	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
123	H	F	O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
124	H	SO <sub>2</sub> Me	OEt	OH
125	H	Cl	SMe	OH
126	OMe	Br	OMe	OH
127	H	SMe	H	OH
128	H	SOMe	H	OH
129	H	SO <sub>2</sub> Me	H	OH
130	H	Cl	SEt	OH
131	H	Cl	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
132	H	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH
133	H	OMe	OEt	OH
134	H	-C≡CH	OEt	OH
135	OMe	Br	OEt	
136	OMe	Br	OEt	
137	H	Cl	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH
138	H	Cl	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
139	H	Cl	OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	OH
140	H	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH
141	H	Cl		OH
142	H	Cl		OH
143	H	Cl		OH
144	H	Cl		OH
145	H	Cl	-C≡CH	OH

5

10

15

20

25

30

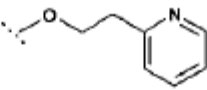
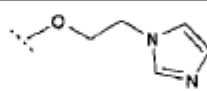

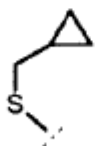
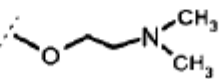
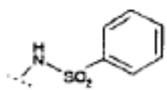
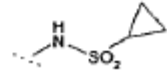
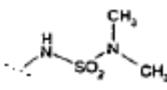
35

40

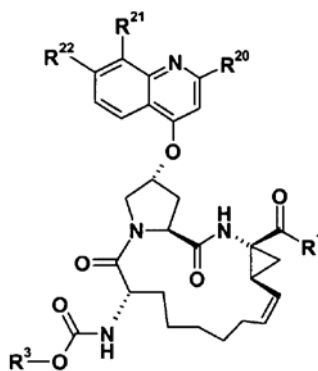
45

50

55




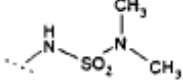
Verb.	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>
146	OMe	Br	-OCH <sub>2</sub> C≡CH	OH
147	OMe	Br	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	OH
148	H	Cl		OH
149	OMe	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	OH
150	OMe	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> C≡CH	OH
151	OMe	Cl	-OEt	OH
152	OMe	Cl	-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
153	OMe	Cl	-OMe	OH
154	OMe	Cl	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	OH
155	OMe	Cl	-OCH <sub>2</sub> C≡CH	OH
156	OMe	Br	-OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub>	OH
157	H	Cl		OH
158	H	Cl		OH
159	H	Cl	-OCH=CH <sub>2</sub>	OH
160	OMe	Br	-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
161	H	-SEt	-OEt	OH
162	H	-SO <sub>2</sub> Et	-OEt	OH
163	H		-OEt	OH
164	H	Cl		
165	H	Cl	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
166	H	SEt	-OEt	

60 25. El compuesto, según una o varias de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula:

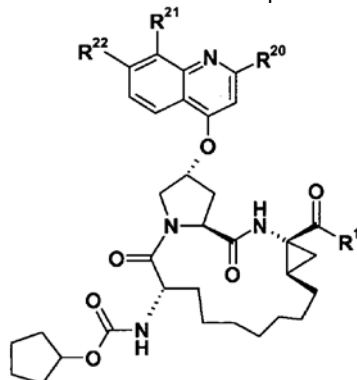


en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>3</sup> están definidos como en la tabla siguiente:

Cpd	R <sup>3</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>
201	Et	H	F	OEt	OH
202		H	F	OEt	OH
203	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	OEt	OH
204		H	F	OEt	OH
205		H	F	OEt	OH
206		H	Cl	OEt	OH
207	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	OEt	OH
208		H	Cl	OEt	OH
209		H	Cl	OEt	OH
210	Et	H	Me	OEt	OH
211		H	Me	OEt	OH
212	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	OEt	OH
213		H	Me	OEt	OH
214		H	Me	OEt	OH

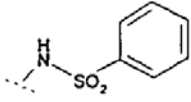
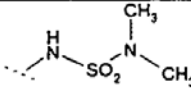
Cpd	R <sup>3</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>
215		H	Cl	OEt	OH
216		H	Me	OEt	OH
217		H	Me	OEt	

26. El compuesto, según una o varias de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula:



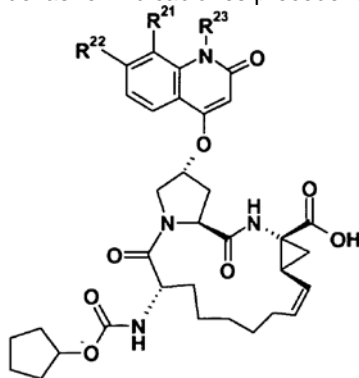
5

en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> están definidos como en la tabla siguiente:

Cpd	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>1</sup>
301	OMe	Br	OEt	OH
302	H	Br	OEt	OH
303	H	Cl	OEt	OH
304	H	F	OEt	OH
305	OMe	Me	OEt	OH
306	H	Me	OEt	OH
307	H	F	OMe	OH
308	OMe	Me	OMe	OH
309	H	Cl	SEt	OH
310	H	CH <sub>3</sub>	-OEt	
311	OMe	CH <sub>3</sub>	-OEt	

10

27. El compuesto, según una o varias de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula:



5 en la cual  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  están definidos como en la tabla siguiente:

Cpd	$R^{22}$	$R^{21}$	$R^{23}$
401	OMe	Br	H
402	OMe	Br	Me
403	OMe	Br	Et
404	OMe	Cl	Me
405	OMe	Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
406	OMe	$\text{CH}_3$	H

10 28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva contra el virus de la hepatitis C de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 27, o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, y un medio soporte o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15 29. La composición farmacéutica según la reivindicación 28, que además comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente antiviral

30. La composición farmacéutica según la reivindicación 29, en que dicho agente antiviral es ribavirina.

20 31. La composición farmacéutica según la reivindicación 29, en que dicho agente antiviral se selecciona entre otro agente anti-VHC, un inhibidor de VIH, un inhibidor de VHA y un inhibidor de VHB.

32. La composición farmacéutica según la reivindicación 31, en que dicho agente adicional anti-VHC se escoge del grupo formado por agentes inmunomoduladores, otros inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la polimerasa de VHC e inhibidores de otra diana en el ciclo de vida del VHC.

25 33. La composición farmacéutica según la reivindicación 32, en que dicho agente inmunomodulador se escoge entre interferón  $\alpha$ , interferón  $\gamma$  e interferón  $\alpha$  pegilado.

30 34. La composición farmacéutica según la reivindicación 32, en que dicho inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC se escoge entre inhibidores de: helicasa, proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

35 35. Uso de un compuesto, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 27, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero.

40 36. Uso de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 27, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y de al menos otro agente antiviral, para la elaboración de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero.

37. El uso según la reivindicación 36, en que dicho agente antiviral es ribavirina.



- 38.** El uso según la reivindicación 36, en que dicho agente antivírico adicional se escoge entre otro agente anti-VHC, un inhibidor de VIH, un inhibidor de VHA y un inhibidor de VHB.
- 5 **39.** El uso según la reivindicación 38, en que dicho agente anti-VHC adicional se escoge entre inmunomoduladores, otros inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la polimerasa de VHC e inhibidores de otra diana en el ciclo de vida del VHC.
- 10 **40.** El uso según la reivindicación 39, en que dicho agente inmunomodulador se escoge entre interferón  $\alpha$ , interferón  $\gamma$  e interferón  $\alpha$  pegilado.
- 41.** El uso según la reivindicación 39, en que dicho inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC se escoge entre inhibidores de: helicasa, proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).
- 15 **42.** Uso de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 27, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para elaborar un medicamento destinado a inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.
- 20 **43.** Un artículo manufacturado que lleva una composición eficaz para tratar una infección por VHC o para inhibir la proteasa NS3 del VHC y un material de envasado con una etiqueta donde se indica que la composición se puede usar para tratar la infección por el virus de la hepatitis C y comprende un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.