



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 997**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04761821 .0**  
96 Fecha de presentación : **20.09.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1673385**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2006**

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

30 Prioridad: **22.09.2003 US 504839 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.06.2011**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim International GmbH**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

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

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 361 997 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 activos contra el virus de la hepatitis C

## 5 Sector de la invención

La presente invención, se refiere a compuestos, a procesos para su síntesis, y a composiciones, para su uso en procedimientos para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C (HVC). De una forma particular, la presente invención, proporciona nuevos análogos de péptidos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos análogos, para su uso en procedimientos para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Antecedentes y trasfondo de la invención.

15 El virus de la hepatitis C (HCV ó VHC), es el agente etiológico mayor de la post-transfusión y de la hepatitis no A no B, adquirida por la sociedad, en el mundo entero. Se estima que, más de 200 millones de personas, en el mundo entero, se encuentran infectados por el virus. Un alto porcentaje de portadores, se convierten en crónicamente infectados y, muchos de ellos, progresan a una enfermedad crónica, la denominada hepatitis C crónica. Este grupo es, a su vez, de un alto riesgo, para enfermedades graves del hígado, tales como la cirrosis hepática, el carcinoma hepatocelular, y una enfermedad hepática terminal, la cual conduce a la muerte.

20 El mecanismo mediante el cual el HCV, establece una persistencia vírica y provoca una alta tasa de enfermedades hepáticas crónicas, no se ha aclarado completamente. Se conoce la forma mediante la cual y con qué interactúa el HCV, y evade el sistema inmune del huésped. Adicionalmente, además, los roles interpretativos de las respuestas inmunes celulares y tumorales, en la protección contra enfermedades e infección por HCV, está todavía pendiente de establecerse. Se ha reportado sobre las inmunoglobulinas, para la profilaxis de la hepatitis vírica asociada a las transfusiones, si bien, no obstante, la entidad Center of Disease Control, no recomienda, en el momento presente, el tratamiento con inmunoglobulina, para este propósito. La falta de una respuesta inmune efectiva, impide el desarrollo de una vacuna o medidas de profilaxis post-exposición apropiadas, de tal forma que, a corto plazo, las esperanzas en intervenciones antivíricas, se encuentran congeladas.

30 Se ha procedido a llevar a cabo varios estudios clínicos, con el objetivo de identificar agentes farmacéuticos, capaces de tratar, de una forma efectiva, la infección por HCV, en pacientes afectados por la hepatitis C crónica. Estos estudios, han involucrado el uso de interferón alfa, solo, o en combinación con otros agentes antivíricos. Dichos estudios, han mostrado que, un número substancial de los participantes, no responden a estas terapias, y que, de los que sí que responden favorablemente, una gran proporción de ellos, sufren, según se encontró, de una recidiva, después de terminar el tratamiento.

40 Hasta tiempos recientes, el interferón (IFN), era la única terapia disponible con un beneficio probado, y aprobado por la ciencia clínica, para los pacientes con hepatitis C crónica. No obstante, la tasa de respuesta sostenida, es baja y, el tratamiento con interferón, induce, también, graves efectos secundarios o colaterales (a saber, retinopatía, tiroiditis, pancreatitis aguda, depresión), los cuales disminuyen la calidad de vida de los pacientes tratados. Recientemente, se ha aprobado el interferón, en combinación con la ribavirina, para pacientes que no responden al IFN solo. Son obstante, los daños colaterales o secundarios provocados por el IFN, no se alivian, mediante esta terapia combinada. Las formas pegiladas de los inteferones, tales como las consistentes en el PEG-Intron® y el Pegasys®, aparentemente, pueden reconducir estos efectos secundarios, pero, los fármacos antivíricos, permanecen todavía, como la gama de selección para el tratamiento oral del HCV.

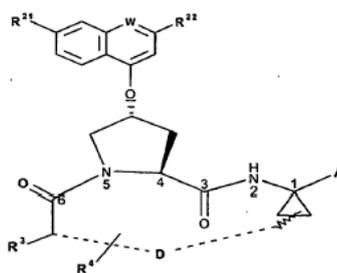
Así, por lo tanto, existe una necesidad en cuanto al desarrollo de agentes antivíricos efectivos, para el tratamiento de la infección por HCV, que superen las limitaciones de las terapias farmacéuticas existentes.

50 El HCV, es un virus de RNA de hebra positiva provista de envoltura de la familia de los Flaviviridae. El genoma del HCV-RNA, de hebra individual, es de una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos, y tiene un marco de lectura abierto, individual (ORF), que codifica a una poliproteína de gran tamaño, de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína, se encuentra segmentada en varios sitios, mediante proteasas víricas, para producir proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del HCV, le generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), se efectúa mediante dos proteasas víricas. La primera de ellas, hasta ahora muy poco caracterizada, se segmenta en la confluencia NS2-NS3 (a la cual se le hará referencia, en la parte que sigue de este documento, como proteasa NS3/2); la segunda de ellas, es una serina proteasa, contenida en la región N-terminal de NS3 (proteasa NS3), y hace de mediadora en la totalidad de las segmentaciones subsiguientes, corriente abajo de NS3, en ambas configuraciones de sitios de segmentación, en la configuración cis, para el sitio de segmentación NS3-NS4A, y en la configuración trans, para los restantes sitios de segmentación NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. La proteína NS4A, parece servir para múltiples funciones, actuando como cofactor para la proteasa NS3 y la posibilidad de asistir en la localización membranaria de la NS3, y otros complementos de replicasa vírica. La formación de complejos de proteasa NS3, con NS4A, parece como siendo necesaria, para los eventos del procesado, mejorando la eficacia proteolítica de todos los sitios. La proteína NS3, exhibe, también, actividades nucleósido trifosfatasa y RNA helicasa. La NS5B, es una RNA polimerasa RNA-dependiente, la cual se encuentra involucrada en la replicación del HCV.

Una estrategia general del desarrollo de los agentes antivirales, es la de inactivar enzimas codificadas víricamente, las cuales son esenciales en la replicación del virus. En un ensayo clínico de dos días de duración, se ha mostrado el hecho de que, el inhibidor de la proteasa NS3 del HCV consistente en el BILN 2061, es efectivo, en la reducción de cargas víricas reducidas, en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (Nature (2003) 426, páginas 186 – 189), proporcionando así, de este modo, un prueba de principio de la actividad clínica antiviral de los inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV NS3 proteasa).

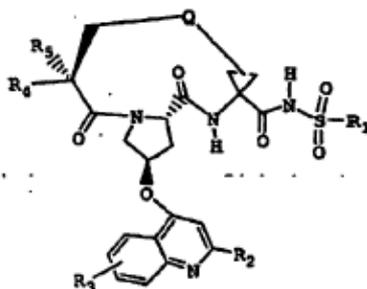
Se ha encontrado que, la proteasa NS3, tiene potencialmente un impacto adicional mediante el bloqueo de la actividad antivírica celular mediada por IFN, en la célula infectada Foy et al., Science 17, Abril de 2003). Esto da fe a la hipótesis consistente en el hecho de que, la proteasa NS3/NS4, pueda representar un objetivo terapéutico dual, cuya inhibición, puede realizar ambas funciones, la de bloquear la replicación vírica y la de restaurar la respuesta al Interferón, de las células infectadas con el HCV.

En el documento de patente internacional WO 00 / 59 929, se describen compuestos de la fórmula:



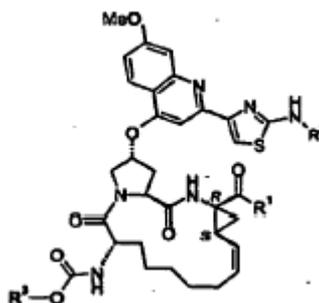
en donde, W, es CH ó N y, los sustituyentes y grupos A, D, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, son tal y como se definen en ésta, como inhibidores de proteasa NS3 vírica del HCV, una enzima esencial para la replicación del virus de la hepatitis C.

En el documento de patente internacional WO 03 / 053 349, se describen, también, compuestos de la fórmula:



en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Q, son tal y como se definen en ésta, como inhibidores de proteasa NS3 vírica del HCV.

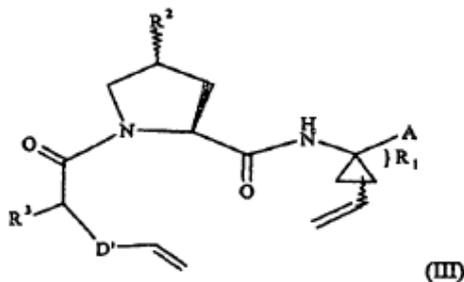
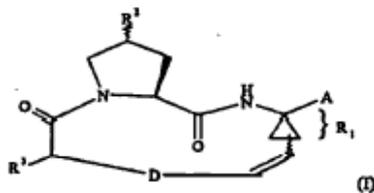
Adicionalmente, además, en el documento de patente internacional WO 03 / 064 455, se describen, también, compuestos de la fórmula:



en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Q, son tal y como se definen en ésta, como inhibidores de proteasa del HCV.

El documento de patente internacional WP 2004 / 089 974, se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de un compuesto macrocíclico de la fórmula I, en donde, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A y D, tienen los significados proporcionados en las reivindicaciones; mediante una metátesis o transposición de la correspondiente fórmula III, en

donde, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A y D, tienen los significados proporcionados en las reivindicaciones; en presencia de un catalizador de benciliden-rutenio, en donde, el grupo fenilo, se encuentra sustituido por un grupo nitro.

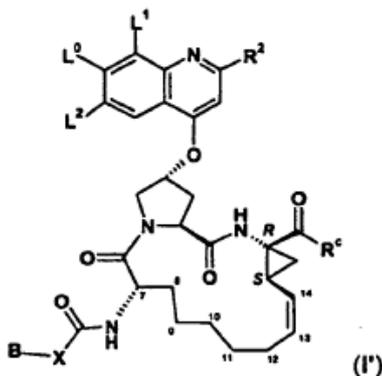


5 El documento de patente internacional WO 2004 / 093 915, da a conocer composiciones farmacéuticas de inhibidores de proteasa del virus de la hepatitis C, y procedimientos para la utilización de estas composiciones, para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (HCV ó VHC), y para el tratamiento de una infección por HCV. Estas composiciones, son sistemas basados en lípidos, y éstas comprenden el inhibidor de proteasa vírica del virus de la hepatitis C, conjuntamente con por lo menos una amina farmacéuticamente aceptable, por lo menos una base farmacéuticamente aceptable, por lo menos un aceite farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más ingredientes opcionales.

15 La presente invención, proporciona, ahora, nuevos compuestos que son inhibitorios a la proteasa NS3. adicionalmente, además, se proporcionan compuestos que son activos en el cultivo celular. Una ventaja y un aspecto de la presente invención, reside en el hecho de que, los compuestos en concordancia con la presente invención, inhiben específicamente la proteasa NS3 y no muestran una actividad inhibitoria significativa, contra otras serina- proteasas, tales como la consistente en la elastasa del leucocito humano (HLE), elastasa pancreática porcina (PPPE), o quimotripsina pancreática bovina, o cisteína proteasas, tales como la catepsina hepática humana (Cat B).

#### RESUMEN DE LA INVENCION

En el ámbito de la invención, se incluyen los compuestos de la fórmula I'



25 en donde,  
 X, es O ó NH; y B, L<sup>0</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y R<sup>c</sup>, son tal y como se definen a continuación:  
 R<sup>2</sup>, es arilo (C<sub>6</sub> ó 10) ó Het, en donde, Het, es un heterociclo saturado ó insaturado, (incluyendo a los aromáticos) de cinco, seis, ó de siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos, independientemente seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, encontrándose sustituido, el citado arilo ó Het, con R<sup>24</sup>  
 en donde, R<sup>24</sup>, es H, halo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3-6</sub>) ó NO<sub>2</sub>; ó  
 R<sup>24</sup> es R<sup>20</sup>, -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, -NHR<sup>21</sup>, ó -NHCONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en donde,  
 35 R<sup>20</sup>, se selecciona de entre alquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) y alquil(C<sub>1-4</sub>)ciclolaquilo(C<sub>3-7</sub>), en donde, los citados cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituidos con alquilo(C<sub>1-3</sub>);

$R^{21}$ , es H ó  $R^{20}$ , de la forma que se han definido anteriormente, arriba; y

$R^{22}$ , es H ó metilo;

B es alquilo( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ) ó alquil( $C_{1-4}$ )cicloalquilo( $C_{3-7}$ ),

5 a) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con alquilo( $C_{1-3}$ ); y

b) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxí y O-alquilo( $C_{1-6}$ ); y

c) en donde, cada uno de los citados grupos alquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con halógeno; y

10 d) en donde, en cada uno de los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos  $-CH_2-$  que no se encuentren directamente unido el uno con el otro, puede encontrarse sustituido por  $-O-$ ;

$R^c$ , es hidroxí ó  $-NHSO_2R^s$ , en donde,  $R^s$ , es alquilo( $C_{1-6}$ ), alquenoilo( $C_{2-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), alquil( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), fenilo, naftilo, piridinilo, alquil( $C_{1-4}$ )-fenilo, alquil( $C_{1-4}$ )-naftilo ó alquil( $C_{1-4}$ )-piridinilo; encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente monosustituido con nitro; y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, hidroxí, ciano, alquilo( $C_{1-6}$ ), alquenoilo( $C_{2-6}$ ), O-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-CO-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>,  $NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ) y  $-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>, en donde, alquilo( $C_{1-6}$ ) y O-alquilo( $C_{1-6}$ ), se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;

20 ó  $R^s$ , es  $-N(RN^2)(R^{N1})$ , en donde,  $R^{N1}$  y  $R^{N2}$ , se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre H, alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), alquil( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), arilo y alquil( $C_{1-6}$ )-arilo, en donde, los citados alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), alquil( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), arilo y alquil( $C_{1-6}$ )-arilo, se encuentran cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxí, ciano, O-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-CO-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>,  $-COOH$  y  $COO$ -alquilo( $C_{1-6}$ ); ó

25  $R^{N2}$  y  $R^{N1}$ , se encuentran unidas, conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran éstas enlazadas, para formar un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, o un heterociclo bicíclico, saturado o insaturado, de 9 ó 10 miembros, que contiene, cada uno de ellos, de una forma opcional, de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, S y O, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos, con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxí, ciano, O-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-CO-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>,  $-COOH$  y  $COO$ -alquilo( $C_{1-6}$ );

$L^0$ , es  $-OCH_3$ ;

$L^1$ , es  $CH_3$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $Br$  u  $-OMe$ ; y

$L^2$ , es H

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

En el ámbito de la presente invención, se encuentra incluida una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad víricamente efectiva, antihepatitis C, de un compuesto de la fórmula I', o de una sal o éster de éste, farmacéuticamente aceptable, mezclado con por lo menos un medio portador o soporte, o agente auxiliar, farmacéuticamente aceptable.

En concordancia con un aspecto adicional de la presente forma de presentación de la invención, la composición farmacéutica, comprende, de una forma adicional, una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos otro agente antivírico.

Otro aspecto importante de la invención, involucra el uso de un compuesto de la fórmula I', un sal de éste farmacéuticamente aceptable, o una composición descrita anteriormente, arriba, sola o en combinación con por lo menos otro agente, para la formulación de un medicamento para tratar o prevenir la infección por virus de la hepatitis C, en un mamífero. El compuesto de la fórmula I', una sal de éste farmacéuticamente aceptable, o una composición descrita anteriormente, arriba, solos, o en combinación con por lo menos otro agente, se preparan, para ser administrados en una cantidad víricamente efectiva anti-hepatitis C, y pueden administrarse solos o separadamente.

Dentro del ámbito de la presente invención, se encuentra también el uso de un compuesto de la fórmula I', ó de una sal o éster de éste, farmacéuticamente aceptable, de la forma que se describe aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la hepatitis C, en un mamífero.

Un aspecto adicional de la presente invención, proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I', ó de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, de la forma que se describe aquí, en combinación con por lo menos un agente antivírico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la hepatitis C, en un mamífero.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS PREFERIDAS DE PRESENTACIÓN

### D efiniciones

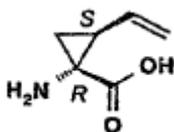
65

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique de otro modo:

5 Con referencia a los casos en donde, se utilice (R) ó (S), para designar la configuración absoluta de un sustituyente o centro asimétrico de un compuesto de la fórmula I', la designación, se realiza en el contexto del compuesto en su totalidad, y no únicamente en el contexto del sustituyente o centro asimétrico.

10 La designación "P1, P2, y P3", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a la posición de los residuos aminoácidos, a partir de final del término C de los análogos de péptidos, y que se extiende hacia el término N (es decir, P1, se refiere a la posición 1 del término C; P2: segunda posición a partir del término C, etc.), véase Berger A & Schneider I, Transactions of the Royal Society London series B257, 249-264 (1970).

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "(1R,2S)-vinil-ACCA", se refiere a un compuesto de la fórmula:



15 a saber, el ácido (1R-2S)1-amino-2-etinilciclopropanocarboxílico.

20 El término "alquilo(C<sub>1-n</sub>)", tal y como se utiliza aquí, bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contienen de 1 a n átomos de carbono. "Alquilo (C<sub>1-6</sub>), incluye a metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, 1-metiletil(i-propilo), 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletil(tert.-butilo), pentilo y hexilo. La abreviación Me, significa un grupo metilo.

25 El término "alqueno(C<sub>2-n</sub>)", tal y como se utiliza aquí, en donde, n es un número entero, bien ya sea solo o bien ya sea en combinación con otro radical, pretende dar a entender un radical acrílico, de cadena lineal o de cadena ramificada, insaturado, que contiene de dos a n átomos de carbono, encontrándose por lo menos dos de entre éstos, enlazados el uno con el otro, mediante un doble enlace. Los ejemplos de tales tipos de enlaces, incluyen al etenil(vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, y 1-butenilo.

30 El término "alquino(C<sub>2-n</sub>)", tal y como se utiliza aquí, en donde, n es un número entero, bien ya sea solo o bien ya sea en combinación con otro radical, pretende dar a entender un radical acrílico, de cadena lineal o de cadena ramificada, insaturado, que contiene de dos a n átomos de carbono, encontrándose por lo menos dos de entre éstos, enlazados el uno con el otro, mediante un triple enlace. Los ejemplos de tales tipos de enlaces, incluyen al etinilo), 1-propinilo, 2-propinilo, y 1-butinilo.

35 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alquileno", bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación con otro radical, significa un radical alquilo divalente derivado mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno, del hidrocarburo alifático, que contiene de uno a diez átomos de carbono, el cual puede encontrarse opcionalmente insaturado, de tal forma que contenga uno o más enlaces dobles o triples, o puede contener, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, O y S. Los ejemplos de grupos alquilenos, incluyen a -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(Me)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH=CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>-.

40 El término "cicloalquilo(C<sub>3-m</sub>)", tal y como se utiliza aquí, en este documento, bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente cicloalquilo, que contiene de 3 a m átomos de carbono, e incluye a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

45 El término "alquil(C<sub>1-m</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-m</sub>)", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un radical alquilo, el cual contiene de 1 a n átomos de carbono, al cual se encuentra directamente unido, un radical cicloalquilo, que contiene de 3 a m átomos de carbono; y éste incluye a ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclohexilmetilo, 2-ciclohexilmetilo y cicloheptilpropilo.

50 El término "arilo(C<sub>6</sub> ó 10)", tal y como se utiliza aquí, en este documento, bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación con otro radical, significa o bien un grupo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono, o bien un grupo bicíclico, aromático, que contiene 10 átomos de carbono. Así, por ejemplo, arilo, incluye a fenilo, 1-naftilo ó 2-naftilo.

55 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término alquil(C<sub>1-n</sub>)-arilo, significa un radical alquilo, el cual contiene de 1 a n átomos de carbono, al cual se le encuentra enlazado un radical arilo. Los ejemplos de alquil(C<sub>1-3</sub>)-arilo, incluyen a bencil(fenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo.

60 El término "O-alquilo(C<sub>1-n</sub>) ó alcoxi(C<sub>1-n</sub>)", tal y como se utiliza aquí, de una forma intercambiable, bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación con otro radical, significa el radical -O-alquilo(C<sub>1-n</sub>), en donde, alquilo, se tal y como se define anteriormente, arriba, que contiene hasta n átomos de carbono, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, y 1,1-dimetiletoxi. El último de estos radicales, se conoce, usualmente, como tert.-butoxi.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “-S-(C<sub>1-n</sub>)” ó “alquiltio(C<sub>1-n</sub>)”, utilizados de una forma intercambiable, se refiere a un átomo de azufre, el cual se encuentra adicionalmente enlazado a un radical, de la forma que se define anteriormente, arriba, que contiene de 1 a n átomos de carbono. Los ejemplos de alquiltio(C<sub>1-6</sub>), incluyen a metilitio(CH<sub>3</sub>S-), etiltio(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S-), n-propiltio(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-), iso-propiltio((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHS-), tert-butiltio((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CS-), etc.

El término “haloalquilo(C<sub>1-n</sub>)”, tal y como se utiliza aquí, significa un radical alquilo, tal y como se define anteriormente, arriba, en donde, uno o más de los átomos de hidrógeno, se han reemplazado por átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo(C<sub>1-6</sub>), incluyen a clorometilo, bromometilo, 2-cloroetilo y trifluorometilo.

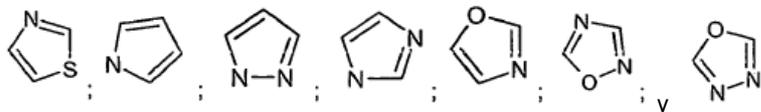
El término “halo” ó “halógeno”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un sustituyente halógeno, seleccionado de entre fluoro, cloro, bromo, y yodo.

El término “Het”, tal y como se utiliza aquí, bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente monovalente, derivado mediante la retirada de un hidrógeno, de un heterociclo (incluyendo a lo aromáticos) saturado o insaturado, de cinco, seis, o siete miembros, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heterociclos apropiados, incluyen a: tetrahidrofurano, tiofeno, diazepina, isoxazol, tiazol, piperidina, dioxano, morfolina, pirimidina y

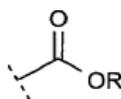


El término “het”, incluye, también, a un heterociclo, tal y como se define anteriormente, arriba, condensado a uno o más ciclos adicionales diferentes, siendo éste un heterociclo, o cualquier ciclo distinto. Un ejemplo de este tipo, incluye a la tiozolo[4,5-b]-piridina.

Si bien éste viene generalmente cubierto por el término “het”, el término “heteroarilo”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, define de una forma precisa un heterociclo insaturado, para el cual, los dobles enlaces, forman un sistema aromático. Los ejemplos apropiados de heteroarilo, son la quinolina, el indol, la piridina,



El término “éster farmacéuticamente aceptable”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación, con otro sustituyente significa ésteres del compuesto de la fórmula I, en el cual, cualquiera de las funciones carboxilo de la molécula, pero, de una forma preferible, el término carboxi, se encuentra reemplazado por una función alcoxicarbonilo:



en la cual, la porción R del éster, se selecciona de entre alquilo (como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, tert-butoxi; alcoxilquilo (como por ejemplo, metoximetilo); alcoxiacilo (como por ejemplo, acetoximetilo); aralquilo (como por ejemplo, bencilo); ariloxialquilo (como por ejemplo, fenoximetilo); arilo (como por ejemplo, fenilo), opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> ó alcoxi C<sub>1-4</sub>. Otros ésteres profármacos apropiados, pueden encontrarse en Design of Prodrugs, Bundergaard, H. Ed. Elsevier (1985). Tales tipos de ésteres farmacéuticamente aceptables, se hidrolizan usualmente in vivo, cuando se inyectan a un mamífero, y se transforman en la forma de ácido del compuesto de la fórmula I. Con respecto a los ésteres descritos anteriormente, arriba, a menos de que se especifique de otro modo, cualquier porción presente, contiene, de una forma ventajosa, de 1 a 16 átomos de carbono, de una forma particular, de 1 a 6 átomos de carbono. Cualquier porción arilo que se encuentre presente en tales tipos de ésteres, comprende, de una forma ventajosa, un grupo fenilo. De una forma particular, los ésteres, pueden ser un éster de alquilo(C<sub>1-6</sub>), un éster bencilico insustituido, o un éster bencilico sustituido con por lo menos un halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), nitro ó trifluorometilo.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, significa un compuesto de la fórmula I, el cual, dentro del ámbito del buen criterio médico, es apropiada para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores, sin indebidas toxicidad, irritación, respuesta alérgica, irritación y semejantes, conmensurado con un factor de relación beneficio / riesgo apropiado, generalmente, soluble en aceite o dispersable, y efectivo para su uso pretendido. El término, incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, y sales de adición de bases, farmacéuticamente aceptables. La lista de sales apropiadas, se encuentra a disposición, por ejemplo, en S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, páginas 1 – 19.

El término “sales de adición de ácidos!”, significa aquéllas sales que retienen una efectividad y propiedades fisiológicas de las bases libres, y que, de otro modo, no son deseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista, y que se encuentran formadas con ácidos inorgánicos, incluyendo a: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, incluyendo al ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzóico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfúrico, ácido hexanóico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaléico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamóico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecanóico.

El término “sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables”, significa aquéllas sales que retienen una efectividad y unas propiedades fisiológicas de los ácidos libres, y que, de otro modo, no son deseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista, y que se encuentran formadas con bases inorgánicas, incluyendo a: amoníaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato amónico o de un catión metálico, incluyendo a sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Se prefieren, de una forma particular,, las sales de amonio, de potasio, de sodio, de calcio, y de magnesio. Las sales derivadas bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de aminas cuaternarias, aminas sustituidas, incluyendo a las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas intercambiadoras de iones, incluyendo a la metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietanolaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabramina, colina, betaína, etilendiamina, glucosalina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina y resinas de poliamina. Las bases orgánicas, no tóxicas, particularmente preferidas, son la isopropilamina, la dietilamina, la etanolamina, la trimetilamina, la dicitclohexilamina, la colina y la cafeína.

El término “mamífero”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa que abarca a los humanos, así como a los mamíferos no humanos, los cuales son susceptibles de infección el virus de la hepatitis C, incluyendo a los animales domésticos,, tales como las vacas, los cerdos, los caballos, los perros y gatos y los animales no domésticos.

El término “agente antivírico”, tal y como se utiliza aquí, en este documento”, significa un agente (compuesto o biológico), el cual es efectivo para inhibir la formación y / o replicación de un virus, en un mamífero. Esto incluye a agentes que interfieren con bien ya sea el huésped, o bien ya sea mecanismos víricos necesarios para la formación y / o replicación de un virus en un mamífero. Tales tipos de agentes, pueden seleccionarse de entre: otro agente anti-HCV, un inhibidor de HIV, un inhibidor de HAV, y un inhibidor de HBV. Los agentes antivíricos, incluyen, por ejemplos, a la ribavirina, amantadita, VX—497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), VX-498 (Vertex Pharmaceuticals), Levovirina, Ceplene (maxamina), XTL-001 y XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals).

El término (otro agente anti-HCV”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa aquéllos agentes que son efectivos para la disminuir o prevenir la progresión de los síntomas o enfermedades relacionados con la hepatitis C. Tales tipos de agentes, pueden seleccionarse de entre, agentes inmunomoduladores, inhibidores de la HCV NS3 proteasa, inhibidores de la HCV proteasa, inhibidores de HCV polimerasa o inhibidores de otros agentes, en el ciclo de vida del HCV.

El término “agente inmunomodulador”, tal y como se utiliza aquí, significa aquéllos agentes (compuestos o biológicos), que son efectivos para mejorar o potenciar la respuesta del sistema inmune, en un mamífero. Los agentes inmunomoduladores, incluyen, por ejemplo,, a los interferones de clase I (tales como los interferones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\omega$ , y  $\tau$ , interferones de consenso y asialointerferones), interferones de clase II (tales como los interferones  $\gamma$ ), e interferones pegilados.

El término “inhibidor de proteasa HCV NS3”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un agente (compuesto o biológico), el cual es efectivo para inhibir la función de la HCV NS3 proteasa, en un mamífero. Los inhibidores de HCV NS3 proteasa, incluyen, por ejemplo, a aquéllos compuestos descritos en los documentos WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 02/060926, WO 03/053349, WO 03/099316, WO 03/099274, WO 2004/032827 y US 2004/0077551 y el candidato pre-desarrollado Vertex, identificado como VX-950.

El término “inhibidor de HCV polimerasa”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un agente (compuesto o biológico), el cual es efectivo para inhibir la función de una HCV polimerasa, en un mamífero. Éste incluye, por ejemplo, los inhibidores de HCV NS5B polimerasa. Los inhibidores de HCV polimerasa, incluyen a no nucleósidos, como por ejemplo, aquéllos compuestos descritos en:

· la solicitud de patente estadounidense US nº 10/755.256, registrada el 12 de enero del 2004 (Boehringer Ingelheim),

· la solicitud de patente estadounidense US nº 10/755.544 registrada el 12 de enero del 2004 (Boehringer Ingelheim),

5 WO 04/005286 (Gilead), WO 04/002977 (Pharmacia), WO 04/002944 (Pharmacia), WO 04/002940 (Pharmacia), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/099824 (Wyeth), WO 03/099275 (Wyeth), WO 03/099801 (GSK), WO 03/097646 (GSK), WO 03/095441 (Pfizer), WO 03/090674 (Viropharma), WO 03/084953 (B&C Biopharm), WO 03/082265 (Fujisawa), WO 03/082848 (Pfizer), WO 03/062211 (Merck), WO 03/059356 (GSK), EP 1321463 (Shire), WO 03/040112 (Rigel), WO 03/037893 (GSK), WO 03/037894 (GSK), WO 03/037262 (GSK), WO 03/037895 (GSK), WO 10 03/026587 (BMS), WO 03/002518 (Dong Wha), WO 03/000254 (Japan Tobacco), WO 02/100846 A1 (Shire), WO 02/100851A2(Shire), WO02/098424A1(GSK), WO02/079187 (Dong Wha),WO03/02/20497 (Shionogi), WO02/06246 (Merck), WO 01/47883 (Japan Tobacco), WO 01/85172 A1 (GSK), WO 01/85720 (GSK), WO 01/77091 (Tularik), WO 00/18231 (Viropharma), WO 00/13708 (Viropharma), WO 01/10573 (Viropharma) WO 00/06529 (Merck), EP 1 256 628 A2 (Agouron), WO02/04425 (Boehringer Ingelheim), WO03/007945 (Boehringer Ingelheim), WO03/010140 (Boehringer Ingelheim) y WO 03/010141 (Boehringer Ingelheim). Asimismo, además, otros inhibidores de VCV polimerasa, incluyen, también, análogos de nucleósidos, como por ejemplo, aquéllos compuestos descritos en: WO 04/007512 (Merck/Isis), WO 04/003000 (Idenix), WO 04/002999 (Idenix), WO 04/0002422 (Idenix), WO 04/003138 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/093290 (Genelabs), WO 03/087298 (Biocryst), WO 03/062256 (Ribapharm), WO 03/062255 (Ribapharm), WO 03/061385 (Ribapharm), WO 03/026675 (Idenix), WO 20 03/026589 (Idenix), WO 03/020222 (Merck), WO 03/000713 (Glaxo), WO 02/100415 (Hoffmann-La Roche), WO 02/1094289 (Hoffmann-La Roche), WO 02/051425 (Mitsubishi), WO02/18404 (Hoffmann-La Roche), WO02/069903 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.), WO02/057287 (Merck/Isis), WO 02/057425 (Merck/Isis), WO 01/90121 (Idenix), WO 01/60315 (Shire) y WO 01/32153 (Shire). Los ejemplos específicos de inhibidores de una HCV polimerasa, incluyen a JTK-002, JTK-003 y JTK-109 (Japan Tobacco).

25 El término “inhibidor de otra diana, en el ciclo de vida del HCV”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un agente (compuesto o biológico), el cual es efectivo para inhibir la formación y / o replicación del HCV, en un mamífero, de una forma distinta que mediante la inhibición de la función de la HCV NS3 proteasa. Esto incluye a agentes que interfieren con, bien ya sea el huésped, o bien ya sea el mecanismo viral, necesario para la formación y / o replicación del HCV en un mamífero. Los inhibidores de otra diana, en el ciclo de vida del HCV, incluyen, por ejemplo, a los agentes que inhiben una diana, seleccionada de entre una helicasa, una proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES). Los ejemplos específicos de ribosomas de otra diana, en el ciclo de vida del HCV; incluyen al ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals).

35 El término “inhibidor de HIV”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un agente (compuesto o biológico), e cual es efectivo para inhibir la formación y / o replicación del HIV en un mamífero. Éste incluye a agentes que interfieren con, bien ya sea el huésped, o bien ya sea el mecanismo viral, necesario para la formación y / o replicación del HIV en un mamífero. Los inhibidores de HIV, incluyen, por ejemplo, a los inhibidores nucleósidos, los inhibidores no nucleósidos, los inhibidores de proteasa, los inhibidores de fusión, y los inhibidores de integrasa.

40 El termino “inhibidor de HAV”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un agente (compuesto o biológico), el cual es efectivo para inhibir la formación y / o replicación del HAV en un mamífero. Éste incluye a agentes que interfieren con, bien ya sea el huésped, o bien ya sea el mecanismo viral, necesario para la formación y / o replicación del HAV en un mamífero. Los inhibidores de HAV, incluyen a las vacunas de la Hepatitis A, como por ejemplo, Abríx® (GlaxoSmithKline), VAQTA (Merck) y Avaxim® (Aventis Pasteur).

50 El termino “inhibidor de HBV”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un agente (compuesto o biológico), el cual es efectivo para inhibir la formación y / o replicación del HBV en un mamífero. Éste incluye a agentes que interfieren con, bien ya sea el huésped, o bien ya sea el mecanismo viral, necesario para la formación y / o replicación del HBV en un mamífero. Los inhibidores de HAV, incluyen, por ejemplo, a los agentes que inhiben la DNA polimerasa vírica del HBV, o las vacunas del HVB. Los ejemplos específicos de inhibidores de HBV, incluyen a Lamivudine (Epivir-HBV®), Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil®), DAPD (DXG), L-FMAU (Clevudine®), AM365 (Amrad), Ldt (Telbivudine), monoval-LdC (Valtarcitabine), ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), nucleósidos Fluoro-L y D, Robustaflovona, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), Imino-Sugars (Nonyl-DNJ) (Synergy), HepBzyme; y pronto inmunomoduladores tales como: interferon alpha 2b, HE2000 (Hollis-Eden), Theradigm (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), Thymosin alpha-1 (Zadaxin®), vacuna de HBV DNA PowderJect), vacuna del HBV DNA (Jefferson Center), antígeno del HBV (OraGen), BayHep B® (Bayer), Nabi-HB® (Nabi) y Anti-hepatitis B (Cangene); y productos de vacunas del HBV, tales como los siguientes: Engerix B, Recombivax HB, GenHevac B, Hepacare, Bio-Hep B, TwinRix, Comvax, Hexavac.

65 El término “interferón de clase I”, tal y como se utiliza aquí, significa un interferón seleccionado de entre un grupo de interferones los cuales se enlazan, todos, al receptor del tipo I. éste incluye a ambos tipos de interferones de clase I, los interferones de origen natural y los interferones producidos sintéticamente. Los ejemplos de interferones de clase I, incluyen a los interferones  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\omega$ , y  $\tau$ , los interferones de consenso, los asialo-interferones y las forma pegiladas de éstos.

El término “interferón de clase II”, tal y como se utiliza aquí, significa un interferón seleccionado de entre un grupo de interferones, los cuales se enlazan, todos, al receptor del tipo II. Los ejemplos de interferones del tipo II, incluyen a los interferones  $\gamma$ .

5 Los ejemplos específicos de algunos de estos agentes, se encuentran recopilados a continuación:

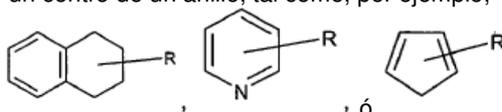
- agentes antivíricos, ribavirina y amantadita;
- agentes inmunomoduladores; interferones de clase I, interferones de clase II o formas pegiladas de éstas;
- 10 ▪ inhibidores de otros agentes en el ciclo de vida del HCV, que inhiben una diana seleccionada de entre:
  - helicasa NS3, proteasa NS2/3, o sitios de internos de entrada de ribosomas ((IRES);
  - inhibidores de HIV: inhibidores nucleósidos, inhibidores no nucleósidos, inhibidores de proteasa, inhibidores de fusión, e inhibidores de integrasa; ó
- 15 ▪ inhibidores de HBV: agentes que inhiben la DNA polimerasa viral, o su vacuna de HBV.

Tal y como se ha discutido anteriormente, arriba, se contempla una terapia de combinación cuando un compuesto de la fórmula I', una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, se co-administra con por lo menos un agente seleccionado de entre un agente antivírico, un agente inmunomodulador, un inhibidor de HCV NS3 proteasa, un inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del HCV, un inhibidor de HIV, un inhibidor de HAV y un inhibidor de HBV. Los ejemplos de tales agentes, se proporcionan en la sección de Definiciones, facilitada anteriormente, arriba. Estos agentes adicionales, pueden combinarse con los compuestos de esta invención, para crear una forma de dosificación farmacéutica individual. De una forma alternativa, estos agentes adicionales, pueden administrarse por separado, a un paciente, como parte una forma de dosificación múltiple, como por ejemplo, utilizando un equipo a modo de “kit”. Tales tipos de agentes adicionales, pueden administrarse al paciente, previamente, al mismo tiempo, 20 o a continuación de la administración de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “tratamiento”, significa la administración de un compuesto o una composición en concordancia con la presente invención, para aliviar o eliminar los síntomas de la enfermedad de la hepatitis C y / o para reducir la carga vírica, en un paciente.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “prevención), significa la administración de un compuesto o una composición en concordancia con la presente invención, post-exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad y / o previamente a la detección del virus en la sangre.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, la designación en donde, se encuentra dibujado un enlace a un sustituyente R, como emanando de un centro de un anillo, tal como, por ejemplo,



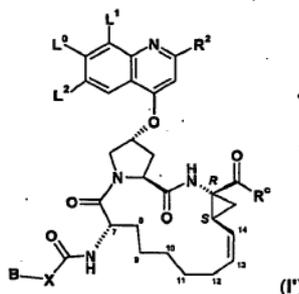
40 significa el hecho de que, el sustituyente R, puede encontrarse unido a cualquier posición libre, sobre el anillo, la cual, de otro modo, se encontraría sustituida con un átomo de hidrógeno, a menos de que se especifique de otro modo.

Los siguientes signos --- ó →, se utilizan de una forma intercambiable, en subfórmulas, para indicar el eslabón que se encuentra conectado al resto de la molécula, de la forma definida.

45 Formas preferidas de presentación

En las siguientes formas preferidas de presentación, se describen en detalle, los grupos y sustituyentes de los compuestos en concordancia con la presente invención.

50 Se incluyen, también, en las formas de presentación de la invención, compuestos de la fórmula I'



en donde,

X, es O ó NH; y B y L<sup>0</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>c</sup>, son tal y como se definen, de la forma siguiente:

R<sup>2</sup>, es arilo (C<sub>6</sub> ó 10) ó Het, en donde, Het, es un heterociclo saturado ó insaturado, de cinco, seis, ó de siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos, independientemente seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, encontrándose sustituido, el citado arilo ó Het, con R<sup>24</sup>,

en donde, R<sup>24</sup>, es H, halo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3-6</sub>) ó NO<sub>2</sub>; ó

R<sup>24</sup> es R<sup>20</sup>, -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, -NHR<sup>21</sup>, ó -NHCONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en donde,

R<sup>20</sup>, se selecciona de entre alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) y alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), en donde, los citados cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituídos con alquilo(C<sub>1-3</sub>);

R<sup>21</sup>, es H ó tiene uno de los significados de R<sup>20</sup>, de la forma que se han definido anteriormente, arriba; y

R<sup>22</sup>, es H ó metilo;

B es alquilo(C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) ó alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>),

a) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituído con alquilo(C<sub>1-3</sub>); y

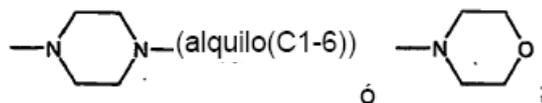
b) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-sustituído con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxí y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>);

c) en donde, todos los citados grupos alquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituído con halógeno; y

d) en donde, en los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- que no se encuentren directamente unido el uno con el otro, puede encontrarse sustituido por -O-;

R<sup>c</sup>, es hidroxí ó -NHSO<sub>2</sub>R<sup>s</sup>, en donde, R<sup>s</sup>, es alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), fenilo, naftilo, piridinilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-fenilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-naftilo ó alquil(C<sub>1-4</sub>)-piridinilo; encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituído con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, hidroxí, ciano, alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-6</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>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con nitro;

ó R<sup>s</sup>, puede seleccionarse adicionalmente de entre -NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -Het,

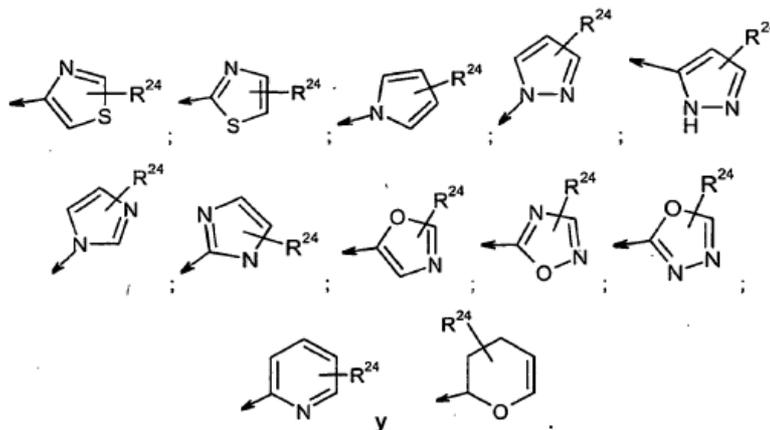


35 L<sup>0</sup>, es -OCH<sub>3</sub>, L<sup>1</sup>, es CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, Br, u -OMe; y L<sup>2</sup> es H;

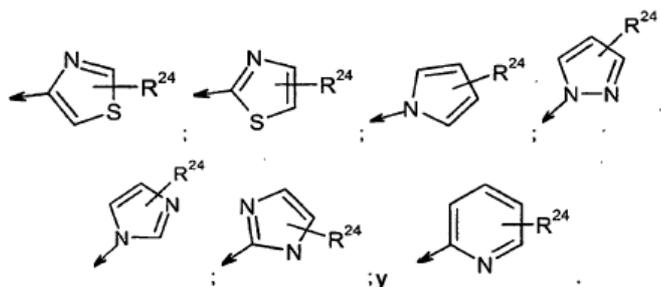
o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos;

R<sup>2</sup>:

de una forma preferible, R<sup>2</sup>, es fenilo ó Het, en donde, el citado Het, se selecciona de entre el grupo consistente en:

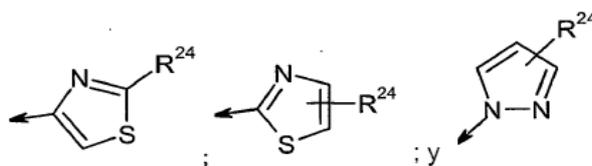


De una forma más preferible, R<sup>2</sup>, es fenilo ó Het, en donde, el citado Het, se selecciona de entre el grupo consistente en:



De una forma mayormente preferible,  $R^2$ , es Het, en donde, el citado Het, se selecciona de entre el grupo consistente en:

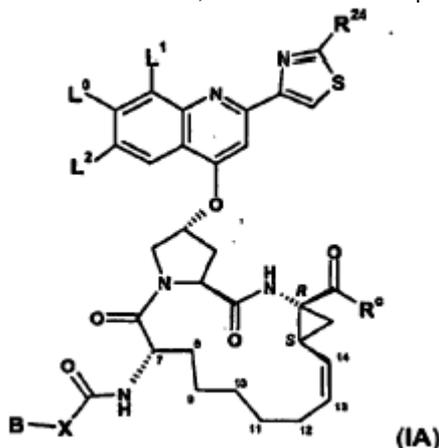
5



10

De una forma preferible,  $R^{24}$ , es tal y como se define más abajo, a continuación.

En las formas preferidas de presentación de la invención, se encuentran compuestos de la fórmula IA:



15

en donde,

B, es alquilo(C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) ó alquil(C<sub>1-4</sub>)ciclo-alquilo(C<sub>3-7</sub>),

a) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con alquilo(C<sub>1-3</sub>); y

20 b) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxilo y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>); y

c) en donde, cada uno de los citados grupos alquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con halógeno; y

25 d) en donde, en cada uno de los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- que no se encuentren directamente unido el uno con el otro, puede encontrarse sustituido por -O-;

X, es O ó NH,

L<sup>0</sup>, es -OCH<sub>3</sub>, L<sup>1</sup>, es CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, Br, u -OMe; y L<sup>2</sup> es H,

30 R<sup>c</sup>, es hidroxilo ó -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>s</sup>, en donde, R<sup>s</sup>, es alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), fenilo, naftilo, piridinilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-fenilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-naftilo ó alquil(C<sub>1-4</sub>)-piridinilo; encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente monosustituido con nitro; y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), O-alquilo(C<sub>1-6</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>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, en donde, alquilo(C<sub>1-6</sub>) y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;

35 ó R<sup>s</sup>, es -N(R<sup>N2</sup>)(R<sup>N1</sup>), en donde, R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup>, se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre H, alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), arilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)-arilo, en donde, los citados alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), arilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)-arilo, se encuentran cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-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>, -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>1-6</sub>); ó

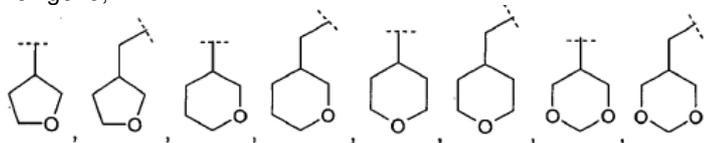
40

- $R^{N2}$  y  $R^{N1}$ , se encuentran unidas, conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran éstas enlazadas, para formar un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, o un heterociclo bicíclico, saturado o insaturado, de 9 ó 10 miembros, que contiene, cada uno de ellos, de una forma opcional, de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, S y O, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-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>, -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>1-6</sub>); o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.
- 10 Con respecto a los compuestos de la fórmula I y IA, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, B, se selecciona de entre alquilo(C<sub>2-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) ó alquil(C<sub>1-3</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>),  
 a) en donde, el citado alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con alquilo(C<sub>1-3</sub>); y  
 b) en donde, el citado alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxilo y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>); y  
 15 c) en donde, cada uno de los citados grupos alquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con cloro o bromo; y  
 d) en donde, en cada uno de los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- que no se encuentren directamente unidos el uno con el otro, puede encontrarse sustituido por -O-, de tal forma que, el átomo de O, se encuentre unido al grupo X, vía por lo menos dos átomos de C;

- De una forma más preferible, B, se selecciona de entre etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, tert.-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo,  
 a) en donde, cada uno de los citados grupos, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre metilo y etilo;  
 25 b) en donde, cada uno de los citados grupos, se encuentra opcionalmente mono- ó di-sustituido, con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxilo, metoxi y etoxi; y  
 c) en donde, cada uno de los citados grupos alquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con flúor, o mono-sustituido con cloro o bromo; y  
 30 d) en donde, en cada uno de los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- que no se encuentren directamente unidos el uno con el otro, puede encontrarse sustituido por -O-, de tal forma que, el átomo de O, se encuentre unido al grupo X, vía por lo menos dos átomos de C;

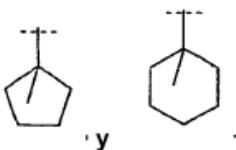
- B, de una forma todavía más preferible, se selecciona de entre etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1-(1-metiletil)-2-metilpropilo, 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, 2,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutil y 2,2,3-trimetilbutilo, en donde, estos grupos alquilo, pueden encontrarse sustituidos con cloro ó bromo, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes de flúor. Los ejemplos de grupos alquilo fluorados preferidos, incluyen al 2-fluorometilo, 3-fluoropropilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

- Adicionalmente, además, de una forma más preferible, B es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo, o ésta se selecciona de entre las siguientes fórmulas, en donde, uno o dos grupos CH<sub>2</sub> de un grupo cicloalquilo, se encuentra reemplazado por oxígeno;



- De la lista facilitada arriba, los grupos cicloalquilo y alquil-cicloalquilo que comprenden opcionalmente 1 ó 2 átomos de O, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos metilo. Especialmente, aquéllos grupos cicloalquilo que comprenden opcionalmente 1 ó 2 átomos de I, en donde, el átomo de C  $\alpha$ , se encuentra sustituido con metilo, son los que se prefieren.

50 Son ejemplos adicionales de grupos cíclicos preferidos,



- 55 De una forma todavía más preferible, B, se selecciona de entre tert.-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclopentilo y 1-metilciclohexilo. De una forma mayormente preferible, B, es ciclopentilo.

En concordancia con una forma de presentación de la presente invención, X, es O.

En concordancia con otra forma de presentación de la presente invención, X, es NH.

$L^0$ , es  $-\text{OCH}_3$ ,  $L^1$ , es  $\text{CH}_3$ , -F, -Cl, Br, u  $-\text{OMe}$ ; y  $L^2$  es H;

5  $R^{24}$ , se selecciona, de una forma preferible, de entre  $R^{20}$ ,  $-\text{NHCOR}^{20}$ ,  $-\text{NHCOOR}^{20}$ ,  $-\text{NHR}^{21}$ , ó  $-\text{NHCONR}^{21}\text{R}^{22}$ , en donde,

$R^{20}$ , se selecciona de entre alquilo( $\text{C}_{1-8}$ ), cicloalquilo( $\text{C}_{3-7}$ ) y alquil( $\text{C}_{1-3}$ )cicloalquilo( $\text{C}_{3-7}$ ), en donde, los citados cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituídos con alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );

$R^{21}$ , es H ó de  $R^{20}$ , de la forma que se han definido anteriormente, arriba; y

10  $R^{22}$ , es H ó metilo; de una forma mayormente preferible, H.

De una forma más preferible,  $R^{24}$ , es  $R^{20}$ ,  $-\text{NHCOR}^{20}$ ,  $-\text{NHCOOR}^{20}$ ,  $-\text{NHR}^{21}$ , ó  $-\text{NHCONR}^{21}\text{R}^{22}$ , en donde,

$R^{20}$ , se selecciona de entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, tert.-butilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, encontrándose, los citados grupos cicloalquilo alquil-cicloalquilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre metilo y etilo, de una forma particular, metilo; y

$R^{21}$ , es H ó  $R^{22}$  de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, y

20  $R^{22}$ , es H ó metilo; de una forma mayormente preferible, H.

De una forma mayormente preferible,  $R^{24}$ , es  $R^{20}$ ,  $-\text{NHCOR}^{20}$ ,  $-\text{NHCOOR}^{20}$ , ó  $-\text{NHR}^{21}$ , en donde  $R^{20}$  y  $R^{21}$ , son tal y como se han definido anteriormente, arriba.

De una forma preferible,  $R^{24}$ , se selecciona de entre:

25 a) amino, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N-(1-metiletil)amino, N-(1,1-dimetiletil)amino, N-(2-metilpropil)amino, N-(1-metilpropil)amino, N-(2,2-dimetilpropil)amino, N-(1,2-dimetilpropil)amino, N-(1,1-dimetilpropil)amino, N-ciclopropilamino, N-ciclobutilamino, N-ciclopentilamino, N-ciclohexilamino-, N-(ciclopropilmetil)amino, N-ciclobutilmetil)amino, N-(ciclopentilmetil)amino, y N-(ciclohexilmetil)amino;

30 b) metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, 1-metiletilcarbonilamino, 1,1-dimetiletilcarbonilamino, propilcarbonilamino, 2-metilpropilcarbonilamino, 1-metilpropilcarbonilamino, 2,2-dimetilpropilcarbonilamino, 1,2-dimetilpropilcarbonilamino, 1,1-dimetilpropilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclopropilmetilcarbonilamino, ciclobutilmetilcarbonilamino, ciclopentilmetilcarbonilamino, y ciclohexilmetilcarbonilamino; y

35 c) metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, 1-metiletoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, tert.-butoxicarbonilamino, ciclopropiloxicarbonilamino, ciclobutiloxicarbonilamino, ciclopentiloxicarbonilamino, ciclohexiloxicarbonilamino, ciclopropilmetoxicarbonilamino, ciclobutilmetoxicarbonilamino, ciclopentilmetoxicarbonilamino, y ciclohexilmetoxicarbonilamino;

en donde, todos los citados grupos alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono- ó di-sustituídos con metilo.

40 De una forma preferible,  $R^{20}$  y  $R^{21}$ , se seleccionan, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, tert.-butilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, encontrándose, cada uno de los citados grupos alquilo ó alquil-cicloalquilo, opcionalmente mono- o di-sustituídos con metilo ó etilo.

45 De una forma más preferible,  $R^{20}$  y  $R^{21}$ , se seleccionan, de una forma independiente, la una con respecto a la otra, de entre: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,2-dimetilpropilo y ciclopentilmetilo.

En concordancia con una forma preferida de presentación, el grupo  $R^c$ , es hidroxil.

50 En concordancia con una forma alternativa de presentación,  $R^c$ , es  $-\text{NHSO}_2\text{R}^s$ , en donde,  $R^s$ , es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, tert.-butilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, piridinilo, fenilmetilo, naftilmetilo ó piridinilmetilo;

55 a) encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituídos, con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre flúor, metilo, etilo y propilo; y

b) encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono- ó di-sustituídos, con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxil, trifluorometilo, metoxil, y trifluorometoxil; y

60 c) encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono- ó di-sustituídos, con un sustituyente seleccionado, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre cloro, bromo, ciano, nitro, etenilo, 1-propenilo,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_3)_3$ , y  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ó

$R^s$ , es  $-\text{N}(\text{RN}^{N1})\text{R}^{N2}$ ,

en donde,  $R^{N1}$  y  $R^{N2}$ , se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre H, alquilo( $\text{C}_{1-4}$ ), cicloalquilo( $\text{C}_{3-7}$ ), alquil( $\text{C}_{1-3}$ )-cicloalquilo( $\text{C}_{3-7}$ ), fenilo y alquil( $\text{C}_{1-3}$ )-fenilo; en donde, los citados alquilo( $\text{C}_{1-4}$ ), cicloalquilo( $\text{C}_{3-7}$ ), alquil( $\text{C}_{1-3}$ )-cicloalquilo( $\text{C}_{3-7}$ ), fenilo y arilo y alquil( $\text{C}_{1-3}$ )-fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma

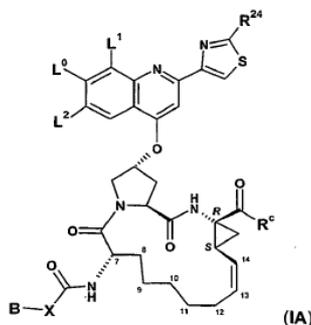
independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -CO-N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -COOH y COO-alquilo(C<sub>1-6</sub>); ó

R<sup>N2</sup> y R<sup>N1</sup>, se encuentran unidas, conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran éstas enlazadas, para formar un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, el cual puede encontrarse saturado o insaturado, que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, S y O, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos, con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-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>, -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>1-6</sub>).

De una forma más preferible, dentro del ámbito de la presente invención, el grupo R<sup>c</sup>, se selecciona de entre -NHSO<sub>2</sub>-metilo, -NHSO<sub>2</sub>-etilo, -NHSO<sub>2</sub>-(1-metil)etilo, -NHSO<sub>2</sub>-propilo, -NHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NHSO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NHSO<sub>2</sub>-(1-metilciclopropilo), -NHSO<sub>2</sub>-ciclobutilo, -NHSO<sub>2</sub>-ciclopentilo, -NHSO<sub>2</sub>-fenilo y -NHSO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

De una forma mayormente preferible, R<sup>c</sup>, se selecciona de entre -NHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NHSO<sub>2</sub>-(1-metilciclopropilo) y -NHSO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Así, por lo tanto, una forma preferida de presentación de la invención, incluye compuestos de la fórmula IA:



en donde,

B, es ciclopentilo;

X, es O ó NH,

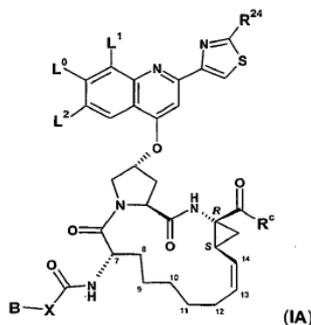
L<sup>0</sup>, es -OCH<sub>3</sub>, L<sup>1</sup>, es CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, Br, u -OMe; y L<sup>2</sup> es H;

R<sup>24</sup>, es -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, ó -NHR<sup>21</sup>, en donde, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, se seleccionan de una forma independiente, cada

una de ellas, de entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,2-dimetilpropilo y ciclopentilmetilo; y

R<sup>c</sup>, es hidroxilo.

Una forma alternativa preferida de presentación de la invención, incluye compuestos de la fórmula IA:



en donde,

B, es ciclopentilo;

X, es O ó NH,

L<sup>0</sup>, es -OCH<sub>3</sub>, L<sup>1</sup>, es CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, Br, u -OMe; y L<sup>2</sup> es H;

R<sup>24</sup>, es -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, ó -NHR<sup>21</sup>, en donde, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, se seleccionan de una forma independiente, cada

una de ellas, de entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,2-dimetilpropilo y ciclopentilmetilo; y

R<sup>c</sup>, es -NHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NHSO<sub>2</sub>-(1-metilciclopropilo) ó -NHSO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Los ejemplos de los compuestos mayormente preferidos en concordancia con la presente invención son, cada uno de ellos, compuestos individuales, los cuales se encuentran recopilados en las Tablas 1 a 3 que se facilitan posteriormente, a continuación.

Tal y como se ha discutido anteriormente, arriba, en el ámbito de la presente invención, se encuentra incluida una composición farmacéutica que comprende una cantidad víricamente efectiva, anti-hepatitis C, de un compuesto de la fórmula I, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, en mezcla con por lo menos un medio portador o vehículo, o agente auxiliar, farmacéuticamente aceptables.

5 En concordancia con un aspecto adicional de esta forma de presentación, la composición farmacéutica en concordancia con la presente invención, comprende, adicionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos otro agente antivírico.

10 En concordancia con una forma alternativa de presentación, la composición farmacéutica de la presente invención, puede comprender, de una forma adicional, por lo menos otro agente anti-HCV. Los ejemplos de agentes anti-HCV, incluyen al interferón  $\alpha$ -(alfa),  $\beta$ -(beta),  $\delta$ -(delta),  $\gamma$ -(gamma),  $\omega$ -(omega) ó  $\tau$ -(tau), interferón  $\alpha$  pegilado, ribavirina y amantadina.

15 En concordancia con otra forma alternativa de presentación, la composición farmacéutica de la presente invención, puede comprender, de una forma adicional, por lo menos otro inhibidor de HCV NS3 proteasa.

20 En concordancia con otra forma alternativa de presentación, la composición farmacéutica de la presente invención, puede comprender, de una forma adicional, por lo menos otro inhibidor de HCV polimerasa.

25 En concordancia con todavía otra forma alternativa de presentación, la composición farmacéutica de la presente invención, puede comprender, de una forma adicional, por lo menos un inhibidor de otras dianas, en el ciclo de vida del HCV, incluyendo, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la helicasa, proteasa NS2/3 ó un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES).

30 La composición farmacéutica de la presente invención, puede administrarse oralmente, parenteralmente, o vía un depósito implantado. La administración oral o la administración mediante inyección, son las que se prefieren. La composición farmacéutica de esta invención, puede contener cualesquiera portadores o soportes, adyuvantes, o vehículos, que no sean tóxicos y que sean farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el valor pH de la formulación, puede ajustarse con ácidos, bases o tampones, farmacéuticamente aceptables, para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral, tal y como se utiliza aquí, en este documento, incluye a las técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrasinoval, intrasternal, intratecal e intralesional.

35 La composición farmacéutica, puede ser en forma de una preparación inyectable, estéril, por ejemplo, como una suspensión inyectable, estéril, acuosa u oleaginosa. Esta suspensión, puede formularse en concordancia con técnicas que son conocidas en el arte especializado de la técnica, utilizando agentes dispersantes o humectantes apropiados (tales como, por ejemplo, Tween 80), y agentes de suspensión.

40 La composición farmacéutica de la presente invención, puede administrarse oralmente, en cualquier forma de dosificación oral que sea aceptable, incluyendo a las cápsulas, tabletas y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de tabletas para el uso oral, los soportes que se utilizan usualmente, incluyen a la lactosa y al almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato magnésico, se añaden, también, de una forma típica. Para la administración oral, en una forma de cápsula, los diluyentes de utilidad, incluyen a la lactosa y al almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo, se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. En caso deseado, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y / o saborizantes (condimentos) y / o colorantes.

50 Otros vehículos o soportes (portadores) apropiados, para las formaciones y composiciones indicadas anteriormente, arriba, pueden encontrarse en los textos farmacéuticos estándar, como por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Ed. Mack Publishing Company, Easton, Penn., (1995).

55 Unos niveles de dosificación comprendidos entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal, por día, de una forma preferible, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/Kg de peso corporal, por día, del compuesto inhibidor de proteasa descrito aquí, en este documento, son de utilidad, en una monoterapia, para la prevención y el tratamiento de una enfermedad mediatizada por HCV. Típicamente, la composición farmacéutica de la presente invención, se administrará de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día, o de una forma alternativa, como una infusión continua. Tal tipo de administración, puede utilizarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores o de soporte, para producir una forma individual de dosificación, variará en dependencia del huésped tratado y, de una forma particular, del modo de administración. Una preparación típica, contendrá de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto activo (peso/peso). De una forma preferible, tales tipos de preparaciones, contienen de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% de compuesto activo.

65

Tal y como podrá apreciar una persona experta en el arte especializado de la técnica, pueden requerirse una dosis menores o mayores de las que se han proporcionado anteriormente, arriba. Los regímenes de dosificación y de tratamiento, para cualquier paciente particular, dependerán de una gran variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, 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 el curso de la infección, la disposición del paciente para la infección, y del juicio del médico que lleve el tratamiento. De una forma general, el tratamiento, se inicia con cantidades pequeñas, substancialmente, menores de la dosis óptima del péptido. Después de ello, la dosificación, se incrementa mediante pequeños incrementos, hasta que se alcanza el efecto óptimo, bajo las circunstancias. En general, el compuesto, se administra, de una forma mayormente deseable, a un nivel de concentración que proporcione, generalmente, unos resultados antivíricos efectivos, sin causar ningún efecto secundario nocivo o perjudicial.

Cuando la composición de la presente invención comprende una combinación de un compuesto de la fórmula I, y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos, ambos, el compuesto y el agente adicional, deberían encontrarse presentes, a unos niveles de dosificación correspondientes a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 100% y, de una forma más preferible, dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente un 10 y aproximadamente un 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

Cuando estos compuestos, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, se formulan conjuntamente con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, la composición resultante, puede administrarse in vivo, a mamíferos,, tales como el hombre, para inhibir la HCV NS3 proteasa o para tratar o prevenir la infección por virus HCV. Tal tipo de tratamiento, puede también realizarse, procediendo a utilizar un compuesto de la presente invención, en combinación con otro agente antivírico. Los otros agentes antivíricos preferidos, se describen en la sección de Definiciones y la sección de composiciones farmacéuticas preferidas, en concordancia con la presente invención, e incluyen al interferón  $\alpha$ -(alfa),  $\beta$ -(beta),  $\delta$ -(delta),  $\gamma$ -(gamma),  $\omega$ -(omega) ó  $\tau$ -(tau), ribavirina y amantadina; inhibidores de otras dianas, en el ciclo de vida del HCV, incluyendo, la helicasa, proteasa NS2/3 ó un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES), o combinaciones de entre éstos. Los agentes adicionales, pueden combinarse con compuestos de la presente invención, para crear una forma de dosificación individual. De una forma alternativa, estos agentes adicionales, pueden administrarse separadamente, a un mamífero, como parte de una forma de dosificación múltiple.

Correspondientemente en concordancia, otra forma de presentación de la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula I, para su uso en un procedimiento para inhibir la actividad HCV-proteasa, en un mamífero, incluyendo una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

En una forma preferidas de presentación, este procedimiento, es de utilidad en la reducción de la actividad proteasa NS3 el virus de la hepatitis C qu4e infecta a un mamífero.

Tal y como se ha discutido anteriormente, arriba, el compuesto de la fórmula I, para su uso en una terapia de combinación, se co-administra con por lo menos un agente antivírico adicional. Los agentes antivíricos preferidos, se han descrito anteriormente, arriba y, los ejemplos de tales tipos de agentes, se proporcionan en la sección de Definiciones. Estos agentes adicionales, pueden combinarse con los compuestos de la presente invención, para crear una forma de dosificación farmacéutica adicional. De una forma alternativa, estos agentes adicionales, pueden administrarse por separado, a un paciente, como parte de una forma de dosificación múltiple, como por ejemplo, utilizando un equipo a modo de "kit". Tales tipos de agentes adicionales, pueden administrarse, a un paciente, previamente, simultáneamente, o a continuación de la administración de un compuesto de la fórmula I, o de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de la fórmula I, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, que se presenta y explica aquí, puede también utilizarse como un reactivo de laboratorio. Adicionalmente, además, puede también utilizarse un compuesto de la presente invención, incluyendo una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, para tratar o prevenir una contaminación vírica de materiales y, así, por lo tanto, reducir el riesgo de una infección vírica del personal de laboratorio o del personal médico, o de pacientes, los cuales entran en contacto con tales tipos de materiales (como por ejemplo, la sangre, tejido, instrumentos y prendas (de vestir) quirúrgicas, instrumentos y prendas (de vestir) de laboratorio, y aparatos de y materiales de recolección de materiales.

Un compuesto de la fórmula I, incluyendo una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, presentado y explicado aquí, en este documento, puede también utilizarse como un reactivo de investigación. Un compuesto de la fórmula I, incluyendo una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, presentado y explicado aquí, en este documento, puede también utilizarse como control positivo, para validar o subrogar ensayos a base de células, o ensayos de replicación in vitro o in vivo.

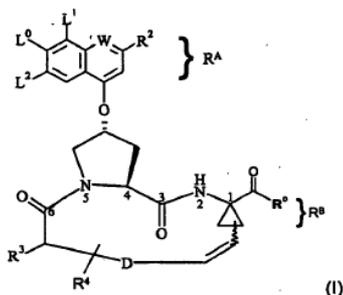
## METODOLOGÍA

De una forma general, el compuesto de la fórmula I y los intermediarios de éste, se preparan mediante procedimientos conocidos, utilizando unas condiciones de reacción que son conocidas como siendo apropiadas,

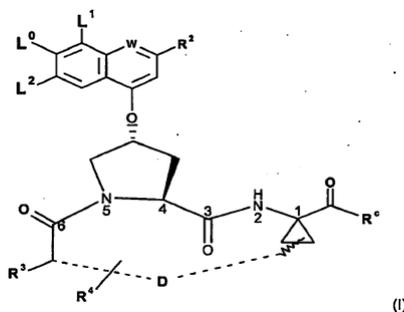
para los reactivos. Algunos de estos procedimientos, se dan a conocer en los documentos de patente internacional WO 00 /09 543, WO 00 /09 558 y WO 00 / 59 929.

#### I. Procedimiento sintético general de múltiples etapas

5 De una forma general, la presente invención, está dirigida a compuestos de la fórmula I, los cuales pueden prepararse mediante un procedimiento sintético general de múltiples etapas. De una forma específica, los compuestos de la siguiente fórmula I, se preparan mediante el siguiente procedimiento:



10 en donde, W, L<sup>0</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, D y R<sup>c</sup>, son tal y como se definen, de la forma siguiente:



15 en donde, W, es CH ó N,  
 L<sup>0</sup>, es H, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-4</sub>), ó -N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>;  
 L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son, cada de una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, halógeno, alquilo(C<sub>1-4</sub>),  
 alqueno(C<sub>2-4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -SO-alquilo(C<sub>1-4</sub>), ó -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-4</sub>); y  
 o bien ya sea L<sup>1</sup>, ó bien ya sea L<sup>2</sup> (pero no ambas a la vez), pueden también ser H; ó  
 20 L<sup>0</sup> y L<sup>1</sup>, ó  
 L<sup>0</sup> y L<sup>2</sup>, pueden encontrarse unidas, de una forma conveniente, para formar, conjuntamente con los dos átomos de  
 hidrógeno a los cuales se encuentran éstas unidas, un anillo carbocíclico, de 4, 5 ó de 6 miembros, en donde, u grupo  
 -CH<sub>2</sub>- y, en el caso de un anillo de 5- ó de 6 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>-, que no se encuentren directamente  
 unidos el uno con el otro, pueden reemplazarse, cada uno de ellos, de una forma independiente, mediante -O- ó  
 25 NR<sup>a</sup>, para formar un anillo heterocíclico, en donde, R<sup>a</sup>, es H ó alquilo(C<sub>1-4</sub>), y en donde, el citado anillo carbo-  
 ó heterocíclicos, se encuentra opcionalmente mono- ó disustituido con alquilo(C<sub>1-4</sub>);  
 R<sup>2</sup>, es arilo (C<sub>6</sub> ó 10) ó Het, en donde, Het, es un heterociclo saturado ó insaturado, de cinco, seis, ó de siete  
 miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos, independientemente seleccionado de  
 entre nitrógeno, oxígeno y azufre, encontrándose sustituido, el citado arillo Het, con R<sup>24</sup>,  
 30 en donde, R<sup>24</sup>, es H, halo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3-6</sub>) ó NO<sub>2</sub>; ó  
 R<sup>24</sup> es R<sup>20</sup>, -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, -NHR<sup>21</sup>, ó -NHCONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en donde,  
 R<sup>20</sup>, se selecciona de entre alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) y alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), en donde, los citados  
 cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituidos con alquilo(C<sub>1-3</sub>);  
 R<sup>21</sup>, es H ó R<sup>20</sup>, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba; y  
 35 R<sup>22</sup>, es H ó metilo;  
 R<sup>3</sup>, es hidroxilo, NH<sub>2</sub>, ó un grupo de la fórmula -NH-R<sup>31</sup>, en donde, R<sup>31</sup>, es arilo(C<sub>8</sub> ó 10), heteroarilo, -CO-B, -C(O)-OB)  
 ó -C(O)-NH-B, en donde, B, es alquilo(C<sub>1-10</sub>), alquilo(C<sub>1-10</sub>), cicloalquil(C<sub>3-7</sub>) ó alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>),  
 a) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-  
 sustituido con alquilo(C<sub>1-3</sub>); y  
 40 b) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-  
 sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxilo y O-  
 alquilo(C<sub>1-6</sub>);  
 c) en donde, todos los citados grupos alquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con halógeno; y  
 d) en donde, en cada uno de los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos -  
 45 CH<sub>2</sub>- que no se encuentren directamente unidos el uno con el otro, puede encontrarse sustituido por -O-;

D, es una cadena de alquileo, saturada o insaturada, de 5 a 10 átomos de carbono, que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre: O, S y N-R<sup>42</sup>, en donde, R<sup>42</sup>, es alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) ó arilo(C<sub>8 ó 10</sub>)

5 R<sup>4</sup>, es H, ó de uno a tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono de la citada cadena D, dichos sustituyentes, se seleccionan, de una forma independiente, cada uno de ellos, de entre alquilo(C<sub>1-6</sub>), haloalquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, halo, amino, oxo, tio y alquiltio(C<sub>1-6</sub>);

y

10 R<sup>c</sup>, es hidroxilo ó -NHSO<sub>2</sub>R<sup>s</sup>, en donde, R<sup>s</sup>, es alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), fenilo, naftilo, piridinilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-fenilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-naftilo ó alquil(C<sub>1-4</sub>)-piridinilo; encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, con nitro, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos mono-, di- ó tri-sustituidos, con sustituyentes seleccionados, de una forma independiente, cada uno de ellos, de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C<sub>1-4</sub>), alqueno(C<sub>1-6</sub>), O-alquilo(C<sub>1-6</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>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, en donde, alquilo(C<sub>1-6</sub>) y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;

15 ó R<sup>s</sup>, es -N(R<sup>N2</sup>)(R<sup>N1</sup>), en donde, R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup>, se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre H, alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), arilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)-arilo, en donde, los citados alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), arilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)-arilo, se encuentran cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-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>, -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>1-6</sub>); ó

20 R<sup>N2</sup> y R<sup>N1</sup>, se encuentran unidas, conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran éstas enlazadas, para formar un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, o un heterociclo bicíclico, saturado o insaturado, de 9 ó 10 miembros, que contiene, cada uno de ellos, de una forma opcional, de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, S y O, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos, con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-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>, -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>1-6</sub>);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos;

30 con la condición de que,

cuando W es H; y

L<sup>0</sup>, es H, una de las L<sup>1</sup> ó L<sub>2</sub>, es H, y la otra L<sup>2</sup> ó L<sup>1</sup>, es halo ó alquilo(C<sub>1-4</sub>); y

35 R<sup>2</sup>, es arilo (C<sub>6 ó 10</sub>) ó Het, en donde, Het, es un heterociclo saturado ó insaturado, (incluyendo a los aromáticos) de cinco, seis, ó de siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos, independientemente seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, encontrándose sustituido, el citado arilo ó Het, con R<sup>24</sup>

en donde, R<sup>24</sup>, se selecciona de entre H, halo, alquilo(C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), -NH-cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), -NHCOO-alquilo(C<sub>1-6</sub>), -NHCOO-cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), -NHCO-alquilo(C<sub>1-6</sub>), -NHCO-cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) y -NHCONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en donde, R<sup>21</sup>, se selecciona de entre H, alquilo(C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) y R<sup>22</sup>, se selecciona de entre H y metilo; y

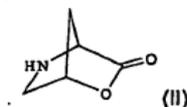
40 R<sup>3</sup>, es NH<sub>2</sub>, ó un grupo de la fórmula -NH-R<sup>31</sup>, en donde, R<sup>31</sup>, es -C(O)-B, -C(O)-OB, ó -C(O)-NH-B, en donde, B, es alquilo(C<sub>1-6</sub>), opcionalmente sustituido con halo, B es (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), en donde, p, es 0 - 4, ó B, es un anillo de tetrahidrofurano, enlazado a través de la posición C3 ó C4 del anillo, y

45 D, es una cadena de alquileo de 5 a 9 átomos, saturada o insaturada, que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente el uno con respecto al otro, de entre O y S; y R<sup>4</sup>;

entonces, R<sup>c</sup>, no es -NHSO<sub>2</sub>R<sup>s</sup>, en donde, R<sup>s</sup>, es alquilo(C<sub>1-6</sub>) ó cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) insustituido;

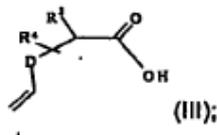
comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

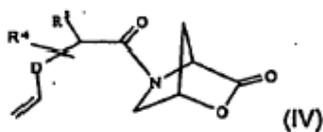


50

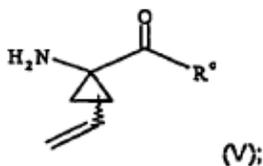
o una sal de éste, con un compuesto de la fórmula III:



(ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV obtenido en la etapa (i):

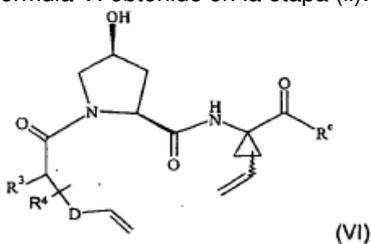


con un compuesto de aminociclopropano de la fórmula V



5

(iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI obtenido en la etapa (ii):

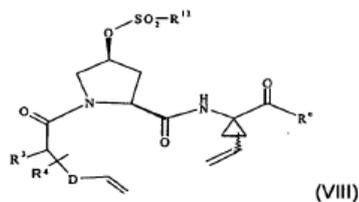


10 con un compuesto de la fórmula VII:



15 en donde, V, representa un grupo saliente apropiado y,  $R^{12}$ , se selecciona de entre p-tolilo, p-bromoetilo, p-nitrofenilo, metilo, trifluorometilo, perfluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo;

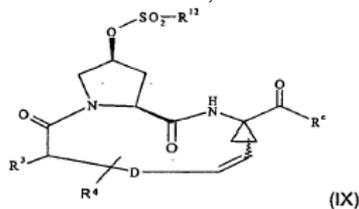
(iv) ciclicizar el compuesto dieno resultante de la fórmula VIII, obtenido en la etapa (iii);



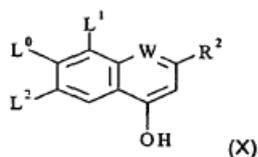
20

en presencia de un catalizador de rutenio; y

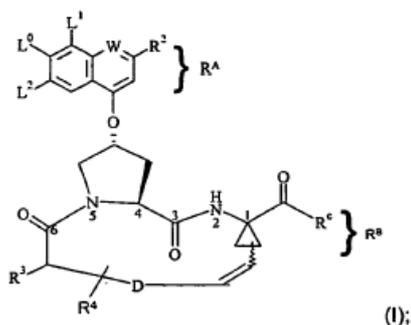
(v) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula IX, obtenido en la etapa (iv):



con un compuesto de la fórmula X:



25 para obtener un compuesto de la fórmula I:



y en donde, R<sup>c</sup>, es un grupo éster del ácido carboxílico, en el compuesto resultante de la fórmula I; sometiendo el compuesto de la fórmula I, opcionalmente, a condiciones de hidrólisis, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde, R<sup>c</sup>, es un grupo de ácido carboxílico.

5

## II. Sulfonamidas y sulfamidas

Los compuestos de la fórmula I; en donde, R<sup>c</sup>, es -NHSO<sub>2</sub>R<sup>s</sup>, tal y como se define aquí, en este documento, se preparan mediante el acoplamiento del correspondiente ácido de la fórmula I (es decir, R<sup>c</sup>, es hidroxil), con una sulfonamida apropiada de la fórmula R<sup>s</sup>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, en presencia de un agente de acoplamiento, bajo condiciones estándar. Si bien pueden utilizarse algunos agentes de acoplamiento, se han encontrado como siendo prácticos, los TBTU y HATU. Las sulfonamidas o sulfamidas, se encuentran comercialmente disponibles en el comercio, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, o mediante procedimientos descritos en los siguientes ejemplos.

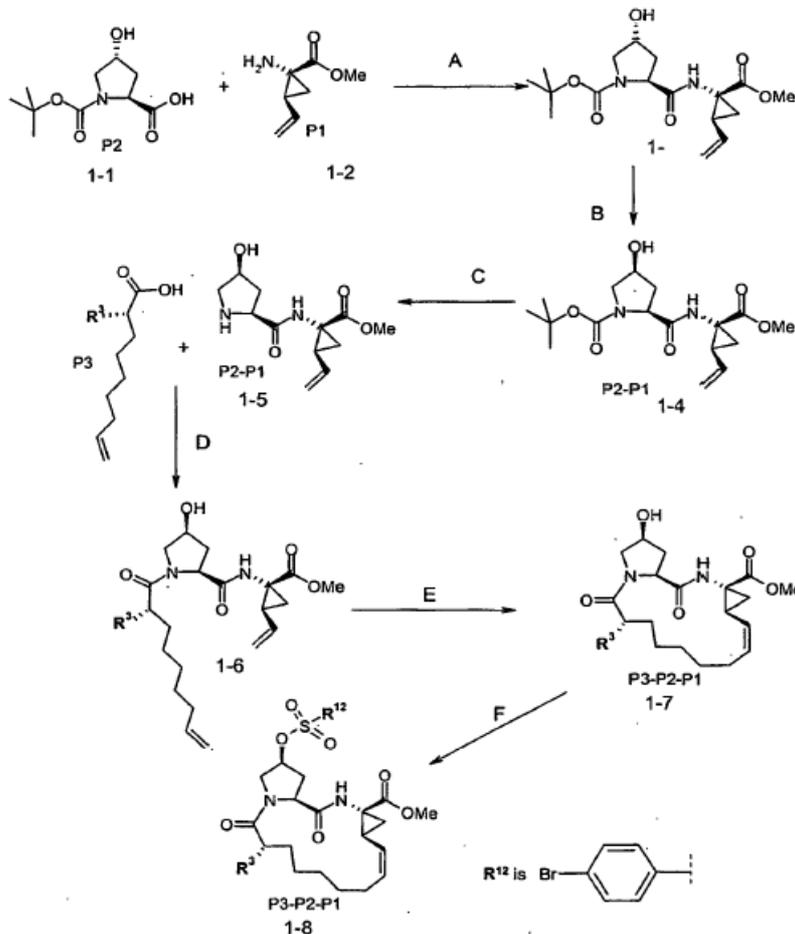
10

## III. Metodología alternativa

Los esquemas que facilitan a continuación, proporcionan un procedimiento alternativo, utilizando procedimientos para la preparación de un intermediario clave de fórmula 1-8, a partir de intermediarios acíclicos:

20

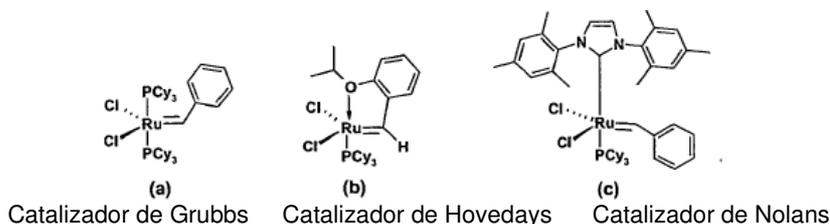
### ESQUEMA 1



Etapas A, C, D: Resumiendo, las porciones P1, P2 y P3, pueden enlazarse, mediante técnicas de acoplamiento, las cuales se dan a conocer, de una forma general, en las publicaciones de patente internacional WO 00 / 09 543 y WO 00 / 09 558.

5 Etapa B: Esta etapa, involucra la inversión de la configuración del sustituyente 4-hidroxi. Existen diversas vías, en las cuales, esto puede llevarse a cabo, tal y como se reconocerá mediante personas expertas en el arte especializado de la técnica. Un ejemplo de un procedimiento conveniente, es la bien conocida reacción Mitsunobu ((Mitsunobu Synthesis 1981, January, 1-28; Rano et al. Tet. Lett. 1994, 36, 3779-3792; Krchnak et al. Tet. Lett. 1995, 36, 6193-6196).

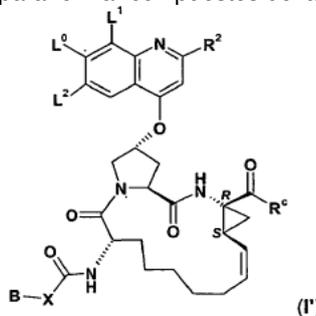
10 Etapa E: La formación del macrociclo, puede llevarse a cabo vía una metátesis de olefina, utilizando un catalizador a base de Ru, tal como el que se reporta por parte de Miller, S.J.; Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 9606-9614 (a); Kingsbury, J.S.; Harrity, J.P.A.; Bonitatebus, 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 tal y como se describe en la publicación de patente internacional WO 00 / 59 929. Se reconocerá, también, el hecho de que, los catalizadores que contienen otros metales de transición, tales como los  
15 consistentes en Mo, pueden también utilizarse, para esta reacción.



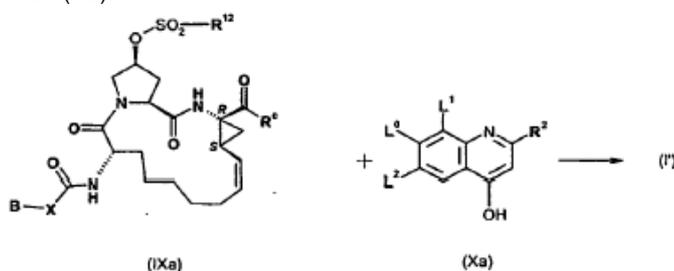
20 Etapa F: La conversión del grupo hidroxilo de la prolina, en un grupo saliente (a saber, brosilato), se llevó cabo, procediendo a hacer reaccionar el OH libre, con el correspondiente halo-derivado (es decir, cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo), para proporcionar el intermediario 1 – 8, en donde, R<sup>12</sup>, es p-bromofenilo.

25 La conversión subsiguiente del intermediario clave de fórmula 1 – 8, a los compuestos de la fórmula I de la presente invención, se da a conocer, en mayor detalle, en los ejemplos que se facilitan más abajo, a continuación.

IV. Introducción de la porción de quinolina, para formar compuestos de la fórmula general (I')



30 comprendiendo, el citado procedimiento, el hacer reaccionar un compuesto macrocíclico de la fórmula (IXa ó 1 – 8), con un compuesto de la fórmula (Xa):



35 y en donde, R<sup>c</sup>, es un grupo éster del ácido carboxílico, en el compuesto resultante de la fórmula (I'), sometiendo el compuesto de la fórmula I, opcionalmente, a condiciones de hidrólisis, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde, R<sup>c</sup>, es un grupo de ácido carboxílico.

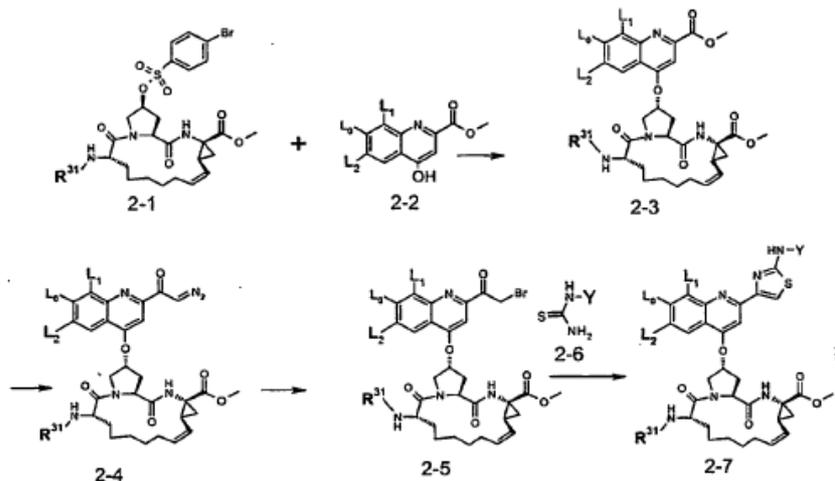
40 Los compuestos de la fórmula (IXa) y (Xa), se mezclan, en un disolvente polar no prótico (tal como THF, dioxano, diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetona, o metilisobutilcetona), en presencia de una base inorgánica u orgánica (tal como el carbonato de cesio, ó DBU), a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 40°C hasta 100°C, hasta

completar la reacción. El procesado acuoso, seguido de recristalización, a partir de un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo – heptano, ó acetato de etilo / metilciclohexano, proporciona los compuestos de la fórmula (I').

V. Síntesis de los compuestos de la fórmula (IA)

5 Los compuestos, en donde, R<sup>2</sup>, es un derivado de 2-amino-4-tiazolilo, pueden sintetizarse en concordancia con el siguiente esquema 2:

ESQUEMA 2



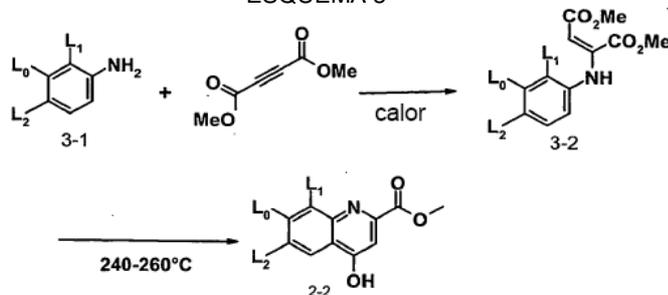
10 en donde, L<sup>0</sup>, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> y R<sup>31</sup>, son tal y como se han definido aquí, e Y, se selecciona de entre –COR<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y –CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en donde, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup>, son tal y como se han definido aquí. Las tiureas de la fórmula 2 – 6, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstas pueden prepararse en concordancia con procedimientos que se encuentran descritos en la solicitud de patente internacional WO 03 / 064 416. E  
 15 intermediario éster metílico 2 – 7, puede convertirse en los compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>c</sup>, es hidroxil, bajo condiciones estándar de hidrólisis, de una forma preferible, unas condiciones básicas de hidrólisis, las cuales son bien conocidas, en el arte especializado de la técnica. Estos compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>c</sup>, es hidroxil, pueden convertirse, adicionalmente, en compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>c</sup>, es –NHSO<sub>2</sub>R<sup>s</sup>, tal y como se define aquí, según de ha descrito anteriormente, arriba.

20 VI. Síntesis de los sustituyentes de P2

Las hidroxiquinolinas de la fórmula (Xa ó 2-2), utilizadas como material de partida, pueden sintetizarse a partir de materiales comercialmente disponibles en el mercado, utilizando las técnicas descritas en las solicitudes de patente internacional WO 00 / 59 929, WO 00 / 09 543, WO 00 / 095 58 y en la patente estadounidense U.S. 6.323.180 B1.

De una forma general, las síntesis de los derivados de 2-carboximetoxi-4-hidroxi-quinolina, a partir de las correspondientes anilinas, se llevó a cabo en concordancia con el procedimiento de: Unangst, P.C.; Connor, D.T. J. Heterocyc. Chem. 29, 5, 1992, 1097-1100. El procedimiento, se muestra en la figura 3, la cual se facilita a  
 30 continuación:

ESQUEMA 3



35 En resumen, las anilinas apropiadamente sustituidas, en las posiciones 2, 3 y / ó 4), se hacen reaccionar con acetilendicarboxilato de dimetilo y, las enamina resultante, se calienta, a altas temperaturas, para efectuar la ciclización.

Las correspondientes anilinas, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien, éstas pueden requerir algunas transformaciones químicas, las cuales son bien conocidas. Así, por ejemplo, si el nitrobenzeno se

encuentra comercialmente disponible en el mercado, éste puede convertirse en la correspondiente anilina, mediante la utilización de uno o varios agentes de reacción posibles, los cuales son bien conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Asimismo, si el ácido carboxílico se encuentra comercialmente disponible, éste puede transformarse en la correspondiente anilina, vía una reordenación de Curtius.

5 Los detalles adicionales de la invención, se ilustran en los ejemplos que se facilitan a continuación, los cuales se entenderán como no siendo limitativos con respecto a las reivindicaciones anexas. Otras vías específicas de la síntesis o resolución de los compuestos de la presente invención, pueden encontrarse en los documentos de patente internacional WO 00 / 09 543; WO 00 / 09 558 y WO 00 / 59 929 y en la solicitud de patente co-tramitada 09 / 368  
10 670, la totalidad de las cuales, se incorporan aquí, en este documento, a título de referencia.

## EJEMPLOS

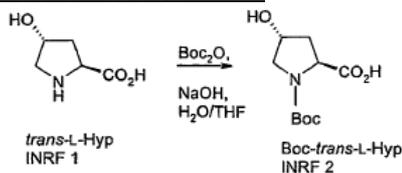
Las temperaturas, se proporcionan en grados Celsius. Los porcentajes de solución, expresan una relación del peso, con respecto a volumen, y los factores o relaciones de solución, expresan un valor de relación de volumen con respecto a volumen, a menos de que se indique de otro modo. Los espectros de resonancia magnética (MMR), se registraron en un espectrómetro Bruker de 400 MHz; los cambios químicos ( $\delta$ ), se reportan en partes por millón, y se refieren al disolvente deuteriado, a menos de que se indique de otro modo. El espectro de NMR de todos los compuestos finales (inhibidores), se registró en DMSO- $d_6$ ). La cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), se llevó a cabo en gel de sílice ( $SiO_2$ ), en concordancia de la técnica de la cromatografía flash de Still (W.C. Still et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2923).

Las abreviaciones utilizadas en los ejemplos, incluyen a Boc: tert.-butiloxycarbonilo [ $Me_3COC(O)$ ]; BSA: albúmina de suero bovino CHAPS: 3-[(3-colamidopropil)-dimetilammonio]-1-propanosulfonato; DCHA: dicitclohexilamina;  $CH_2Cl_2$  = DCM: cloruro de metileno; DEAD: dietilazodicarboxilato; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DIPEA: diisopropiletilamina; DMAP: dimetilaminopiridina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; (S,S)- Et-DUPHOS Rh(COD)OTf: trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis (2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadien)rodio (1); EDG:1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida; EtOH: etanol; EtOAc: acetato de etilo; ESMS: espectrometría de masas por electrospray; HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; MS: espectrometría de masas; MALDI-TOF: tiempo de ionización de desplazamiento de desorción por láser, asistido mediante matriz, FAB: Bombardeo con átomos rápidos; mCPBA: ácido meta-cloroperbenzóico; MCH: metilciclohexano; Me: metilo; MeOH: metanol; MIBK: metilisobutilcetona; NMP: N-metilpirrolidona; R.T.: temperatura ambiente (18° -22°); SHE: -etilhexanoato de sodio; TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina; Tris/HCl: clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano

### EJEMPLO 1

40 Síntesis del intermediario INRF12 brosilato

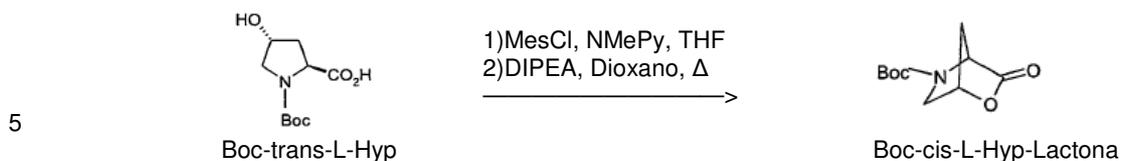
#### Etapa 1: introducción al grupo protector BOC: Síntesis del INRF2



La amino-protección, se realizó con el grupo protector Boc. El INRF2 (trans-4-hidroxi-L-prolina)(249,8 g, 1.905 mol), se disolvió en agua (375 ml) y una solución de hidróxido sódico al 45% (203 g, 2,286 mol). Con objeto de asegurar la transferencia de fase, se procedió a añadir tert.-butanol (106 g). En un procedimiento diferente, se utilizó acetona, en lugar de THF / tert.-butanol. La mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 50 °C y, el anhídrido  $Boc_2O$  (424 g, 1.943), se disolvió en THF (425 ml, ó acetona), y se añadió lentamente. Si la reacción no avanza de la forma deseada, pueden entonces añadirse cantidades catalíticas de DMAP (2,3 g, 19 mmol). Después de la adición del  $Boc_2O$ , la mezcla de reacción, se mantuvo, durante un transcurso de tiempo de 0,5 – 1 horas, a una temperatura de 50 °C y, el THF, se eliminó, mediante destilación parcial. El pH de la solución remanente, se ajustó, a un valor de aproximadamente un pH3, con HCl concentrado (204 g, 2,076 mol) y, el producto, se extrajo, a continuación, con MIBK (1 litro) y otra vez co MIBK (375 ml). La capa orgánica, se calentó y, algo de disolvente, eliminó, mediante destilación, con objeto de eliminar las trazas de agua. El producto, se cristalizó a partir de esta solución, mediante la adición de MCH (1,25 l), se aisló mediante filtrado, se aisló mediante filtrado, se lavó dos veces con MCH (375 ml), y se secó, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 40 °C.  
55 Rendimiento productivo: 77 – 78%, cristales incoloros.  $F_p$  = 126 – 128 °C.

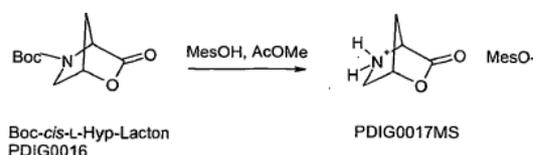
#### Etapa 2: Formación de la lactona: Síntesis del PDIG0016

60



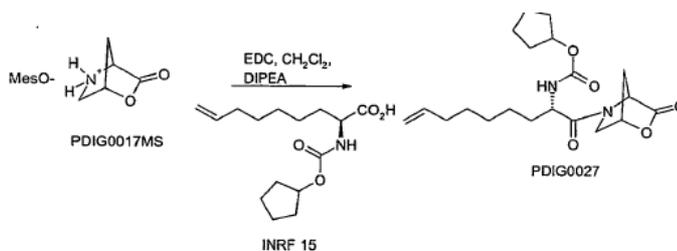
10 INRF 2 (426,3 g, 1,8 mol), se disuelve en THF (2,08 l), y se enfrió con hielo, a una temperatura de aproximadamente -5 a -10°C. Se añadió cloruro de mesilo (392 g, 3,4 mol) y N-metilpirrolidina (429 g, 5 mol) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 ½ horas, a una temperatura de aproximadamente -5°C. La mezcla, se lavó con agua, y se calentó a reflujo. Se procedió a verter dioxano en ésta (2,08 l) y, el THF, se destiló. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, se procedió a añadir DIPEA (2,33 g, 1,8 mol) y, la mezcla, se calentó a reflujo. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, se procedió a destilar parte del disolvente (830 ml), se enfrió a la temperatura ambiente, y se vertió una solución de KHSO<sub>4</sub> (14,4 g en 2,08 l de agua) y, la solución, se dejó que se enfriara a la temperatura ambiente. Los cristales resultantes, se aislaron mediante filtrado, se lavaron con agua, y se secaron durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 45°C. Rendimiento productivo: 78 – 82%, agujas incoloras, F<sub>p</sub> = 111°C.

20 Etapa 3: Desprotección de la lactona: Síntesis del PDIG0017MS



25 Se procedió a disolver la lactona PDIG0016 8267 g, 1,25 mol), en metil-isobutilcetona (1467 ml). La suspensión, se calentó a una temperatura de 50°C y, la lactona, se disolvió completamente y, una parte del disolvente (130 ml), se eliminó mediante destilación, con objeto de eliminar las trazas de agua. Se procedió a añadir ácido metanosulfónico (240 g, 2,5 mol) de una forma lenta, a la mezcla de reacción. Durante la evaporación, se desarrolló gas (CO<sub>2</sub>, isobuteno). La mezcla, de reacción, se dejó enfriar a la temperatura ambiente y, los cristales resultantes, se aislaron mediante filtrado, se lavaron dos veces con acetona, (cada vez, 400 ml), y se secaron a la temperatura ambiente, a una temperatura de 40°C. Rendimiento productivo: 93 – 98%, cristales incoloros, 208 – 210°C.

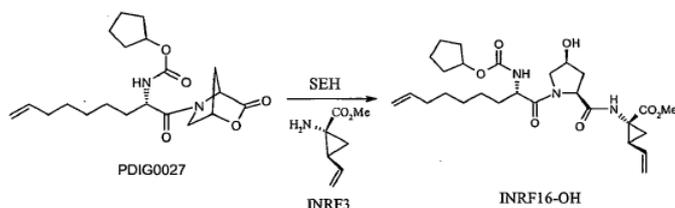
30 Etapa 4: Acoplamiento con INRF15: Síntesis del dipéptido PDIG0027



35 En primer lugar, debe procederse a la liberación del INRF-15DCHA. A dicho efecto, el INRF-15DCHA (61,4 g, 132 mmol), se disuelve 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). Después de la separación de fases, la solución, se trata con carbón vegetal y se filtra y, la solución resultante, se almacena, a la temperatura ambiente.

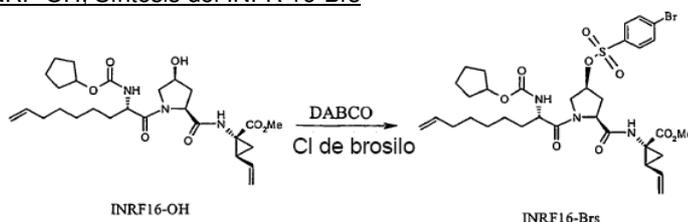
40 La lactona PDIG0017MS desprotegida (24,9 g, 119 mmol) y EDC·HCl (26,8 g, 140 mmol), se suspenden en diclorometano (140 ml) y se enfrían a la temperatura ambiente. La suspensión, se trata con la solución de INRF15, generada anteriormente. A esta suspensión, se le añade, lentamente, di-isopropiletilamina (Base de Hünig, 16,3 g, 130 mmol), mientras la reacción, se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura por debajo de los 20°C. Se procede a filtrar la suspensión y, la solución resultante, se lava con agua (80 ml), se diluye con ácido acético (1,3 g en 80 ml de agua), solución de bicarbonato sódico al 5% (80 ml), y otra vez con agua (80 ml). Después de la separación de fases, el diclorometano, se destila, bajo la acción de presión reducida. La solución resultante, puede utilizarse directamente para la siguiente etapa. De otro modo, el producto puede aislarse mediante cristalización en MCH. Rendimiento productivo: 95% (GC), solución de tonalidad amarillenta; F<sub>p</sub> = 58 – 60°C.

50 Etapa 5: Síntesis del INRF-16-OH



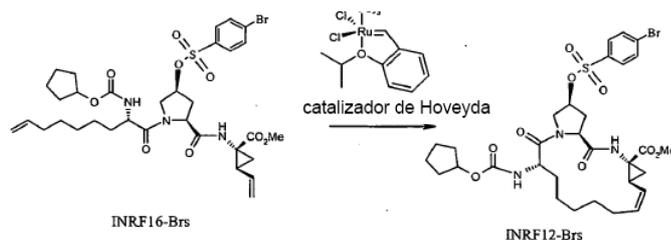
- Se procede a agitar una mezcla de PDIG0027 (10,0 g, 23,7 mmol, 1,0 equivalentes), INRF3 (7,6 g, 24,2 mmol, 1,02 equivalentes) y exanoato de 2-etilo (SEH)(5,9 g, 35,6 mmol, 1,5 equivalentes) en agua (43 ml) y tolueno, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Para el desarrollo de la reacción, se añade tolueno (75 ml), a una temperatura de 80°C. Después de la agitación y de la separación de la fase acuosa, la capa orgánica, se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M (3 x 30 ml), HCl 0,5 M (30 ml) y agua (2 x 30 ml). El disolvente, se elimina mediante la acción de vacío.
- 10 Rendimiento productivo del INRF-16-OH: 11,7 g, 22,5 mmol, 95%; pureza: >95% (pico del área de HPLC), como un aceite de tonalidad ligeramente amarilla.

#### Etapa 6: Brosilación del INRF-OH; Síntesis del INFR 16-Brs



- 15 A una mezcla de INRF-16-OH (10,7 g, 18,5 mmol, 1,0 equivalentes) y DABCO (3,3 g, 29,7 mmol, 1,6 equivalentes) y tolueno (23 ml), se le añade, lentamente, una solución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (cloruro de brosiló, 6,6 g, 26,0 mmol), 1,4 equivalentes) en tolueno (15 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agita durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Para el desarrollo, la capa orgánica, se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M (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 mediante la acción de vacío.
- 20 Rendimiento productivo del INRF-16-Brs: 12,3 g, 16,7 mmol, 90%; pureza: >95% (pico del área de HPLC), como un aceite de tonalidad ligeramente anaranjada. Es posible un tratamiento del producto crudo con carbón vegetal.

#### 25 Etapa 7: Metátesis del INFR16Brs a INFR12Brs



- Preparación de la solución de THP (para un experimento con 35,4 g de INRF16Brs):
- 30 Se procede a disolver 23,5 g de cloruro de tetraquishidroximetilfosfonio (80%, 98,7 mmol), en isopropanol (35 ml), bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se procede a añadir 12,1 g (98,7 mmol) de un solución de KOH al 45%, en un transcurso de tiempo de 5 minutos, mientras, la solución, se enfría (temperatura: 20 – 25°C). Después de agitar la suspensión, durante un transcurso de tiempo adicional de otros 30 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla, se filtra y, el residuo inorgánico, se lava con 20 ml de isopropanol desgasificado. La solución combinada de isopropanol, se almacena, bajo atmósfera de nitrógeno, hasta su uso.
- 35

#### Reacción de metátesis:

- En un matraz de reacción, se procede a desgasificar 3500 ml de tolueno, procediendo a hacer burbujear nitrógeno, a través del tolueno. Se disuelven 35,2 g (47,7 mmol) de INRF16Brs en 70 ml de tolueno desgasificado, y éstos se añaden al interior del matraz de reacción. La reacción, se calienta hasta una temperatura de 80°C, y se añade un porcentaje molar del 3% de catalizador de Hoveyda, bajo atmósfera de nitrógeno, en cuatro porciones, en un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de agitar, durante un transcurso de tiempo adicional de 60 minutos, a la misma temperatura, la conversión, se controla, mediante HPOLC. En el caso de que la conversión sea inferior a un porcentaje del 9%, se procede a añadir catalizador de Hoveyda adicional y, la mezcla, se agita, hasta que el grado
- 40

de conversión, sea > 95% (durante la reacción, se procede a hacer burbujear una ligera corriente de nitrógeno, a través de la mezcla de reacción). Después de enfriar a una temperatura de 50 °C, a la mezcla de reacción, se le añade la solución de THP. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 8,5 horas, a una temperatura de 50 °C, la mezcla de reacción, se enfría a la temperatura ambiente, y extrae, dos veces, con 188 ml de agua desgasificada, 188 ml de HCl 0,5 M, 188 ml de NaHCO<sub>2</sub> 0,5 M, y 188 ml de agua.

Se destilan aproximadamente 2.800 ml de tolueno, a una temperatura de 50 °C, bajo una presión parcialmente reducida y, la solución remanente, se trata, a una temperatura de 50 °C, con 6,8 g de carbón vegetal (Acticarbon L2S). Se procede, a continuación, a eliminar el carbón activo, mediante filtrado.

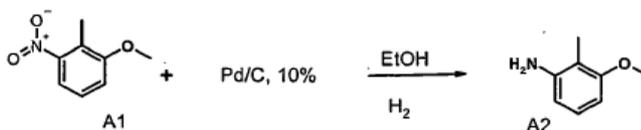
El filtrado líquido remanente (aproximadamente 130 ml), se añade, en un transcurso de tiempo de 1 hora, a 1,5 litros de MCH pre-enfriado (5 °C). Después de agitar, durante un transcurso de tiempo adicional de otros 30 minutos, a una temperatura de 5 °C, el precipitado, se filtra, y se lava con 100 ml de MCH (varias porciones). El sólido blanco, se seca, bajo la acción del vacío, a una temperatura de 25 °C.

Rendimiento productivo (en peso): 38 g, a una materia blanca, de tonalidad casi blanca.

#### EJEMPLO 2A

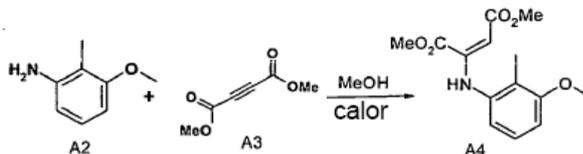
Síntesis de la 2-carboximetoxi-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (A5)

##### Etapa A



A una solución de 2-metil-3-nitro-anisol A1 (5,1 g, 20,33 mmol; requiere ~ 30 minutos para disolver) en etanol absoluto (85 ml), se le añadió catalizador de Pd/C al 10% (500 mg). Se procedió a hidrogenar la solución, bajo la acción de un globo llenado con hidrógeno, a la presión atmosférica, durante un transcurso de tiempo de 19 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de un tampón de celite, se lavó, y se evaporó hasta secado, para obtener 2-metil-3-metoxianilina A2, como un aceite de pronunciada tonalidad malva (4,1 g; 29,81 mmol; 98% de rendimiento productivo).

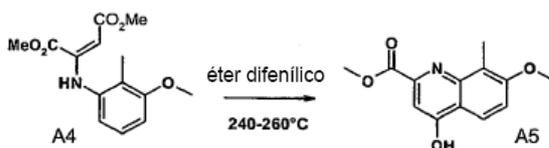
MS 137 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad en HPLC de fase inversa, @ 220 nm ((0,06% TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O), 99%.



Se procedió a añadir dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (3,6 ml, 29,28 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una solución de 2-metil-3-metoxianilina A2 (3,95 g, 28,79 mmol) en MeOH (100 ml) (la reacción es exotérmica). La mezcla, se calentó, a suave reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, se enfrió, y se concentró, bajo la acción del vacío. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, con hexano: EtOAc (95:5), para proporcionar, después de la evaporación de las fracciones puras, el producto A4 (6,5 g; 23,27 mmol; 81% de rendimiento productivo).

Homogeneidad en HPLC de fase inversa, @ 220 nm ((0,06% TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O), 95%.

##### Etapa C



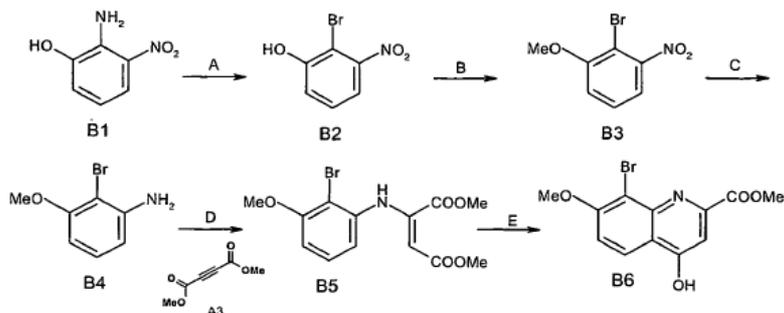
El diéster A4 (6,5 g, 23,27 mmol), se disolvió en éter difenílico (12 ml) y, la mezcla de reacción, se emplazó en un baño de arena, pre-calentado, a una temperatura de baño de 350 – 400 °C. una vez que la mezcla de reacción había obtenido una temperatura interna de 240 °C (observar la evolución del MeOH, a una temperatura de 230 – 240 °C), se inició una cuenta de seis minutos, antes de que el baño (punto de temperatura final; 262 °C), se retirara y, la mezcla de reacción, se dejó que se enfriara a la temperatura ambiente. Se formó un sólido, después del enfriado, el cual se diluyó con éter, se filtró, y se secó, para proporcionar un sólido de color marrón (3,48 g de producto crudo). El material crudo, se cromatografió sobre columna de gel de sílice, con hexano: EtOAc 5:5, para eliminar las

impurezas y, a continuación, 2:8 y, después EtOAc al 100%, para completar la elución del producto, para proporcionar A5, después de la evaporación, como un sólido de color amarillo pálido (2,1 g, 37% de rendimiento productivo).

MS (M+H)<sup>+</sup>; 248,1 y (M-H); 246: Homogeneidad en HPLC de fase inversa, @ 220 nm ((0,06% TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O), 99%.

## EJEMPLO 2B

Síntesis de la 2-carboximetoxi-8-bromo-4-hidroxi-7-metoxiquinolina (B6)



### Etapa A

Se procedió a disolver el 2-amino-3-nitrofenol B1 (5 g, 32,4 mmol) 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, 157 mmol), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 20 minutos. Después de haberse completado la adición, el reflujo, se mantuvo, durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos. La reacción, se enfrió, a una temperatura de 0°C (baño de hielo) y se añadió nitrito sódico (2,23 g; 32,3 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 ml), en un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 0°C y, a continuación, la mezcla, se transfirió a un embudo de goteo provisto de doble manta (0°C) y se añadió, mediante procedimiento de goteo, a una mezcla agitada de Cu(I)Br (5,34 g, 37,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (29,5 ml) y HBr (48%; 16,7 ml; 147 mmol), a una temperatura de 0°C. La reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 0°C, se calentó a una temperatura de 60°C, se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente, y se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se transfirió a un embudo separador, y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Las capas orgánicas, se combinaron, se lavaron con salmuera (1X), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el producto crudo (7,99 g) como un aceite de color rojo-marrón. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) (gel de sílice ultrapuro 1:25, 230 – 400 mesh, 40-60 nm, 60 angstroms; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente), para proporcionar el 2-bromo-3-nitrofenol puro B2 (45%; 3,16 g), como un sólido de tonalidad naranja-marrón.

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

### Etapa B

El material de partida nitrofenol B2 (3,1 g; 14,2 mmol), se disolvió en DMF (20 ml) y, a la solución, se le añadió carbonato de cesio molido (5,58 g; 17,1 mmol), seguido de MEI (2,6 ml, 42,5 mmol). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El DMF, se evaporó, 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 proporcionar el 2-bromo-3-nitroanisole crudo B3 (94%; 3,1%), como un sólido de color naranja.

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

### Etapa C

El 2-bromo-3-nitroanisole (B3 1,00 g; 4,31 mmol), se disolvió en ácido acético glacial (11,1 ml) y etanol (11,0 ml). A esta solución, se le añadió hierro en polvo (0,98 g; 15,5 mmol). La mezcla, se agitó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3,5 horas, y ésta se desarrolló. La mezcla de reacción, 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 mediante la acción del vacío, para proporcionar el producto crudo, 2-bromo-3-metoxianilina B4, (91%; 0,79 g), como un aceite de tonalidad amarillo claro.

MS 201,8 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 95%.

### Etapa D

A una solución de 2-bromo-3-metoxianilina B4 (0,79 g; 3,9 mmol) en MeOH (7,6 ml), se le añadió dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (0,5 ml; 4,3 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C (atención: la reacción es exotérmica). La solución, se calentó a reflujo, durante el transcurso de toda la noche, y ésta se desarrolló. El MeOH, se evaporó y, el producto crudo, se secó, bajo la acción de alto vacío, para proporcionar una goma de color rojo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) (gel de sílice

ultrapuro 1:30, 230 – 400 mesh, 40-60 nm, 60 angstroms; hexano / EtOAc), para proporcionar el aducto B5 (86%; 1,16 g), como un sólido de tonalidad amarillo claro.

MS 344,0 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 72%.

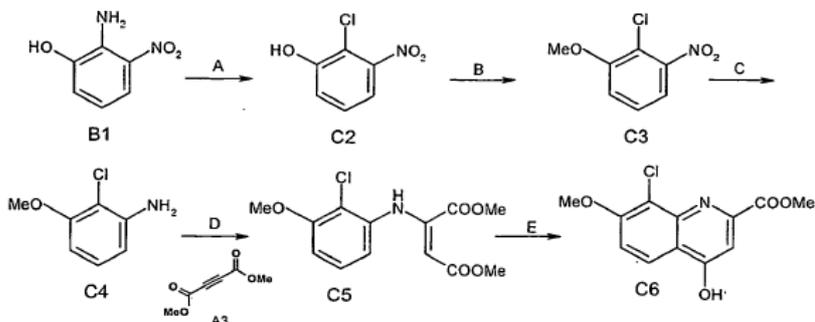
#### 5 Etapa E

Se procedió a emplazar, en un baño de arena pre-calentado a una temperatura de aproximadamente 440 °C (temperatura externa), el aducto diéster B5 (1,1 g, 3,16 mmol), en éter de difenilo (3,6 ml). La reacción, se agitó, entre unos valores de temperatura de 230 °C – 245 °C (temperatura interna; el MeOH, empezó a evaporarse, a una temperatura de aproximadamente 215 °C), durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 7 minutos y, subsiguientemente, ésta se enfrió a la temperatura ambiente. A medida que se enfriaba la solución, el producto, cristalizó, a partir de la mezcla de reacción. Se procedió a filtrar el producto sólido resultante, se lavó con éter, y se secó, bajo la acción de alto vacío, para proporcionar el producto crudo bromoquinolina, B6 (74%, 0,74 g), como un sólido de color marrón. La NMR, reveló que, este producto, era una mezcla de tautómeros en una relación de aproximadamente 1:1.

15 NMR (DMS, 400 MHz) ok (mezcla de tautómeros 1:1); MS 311,9 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 96%.

#### EJEMPLO 2C

20 Síntesis de la 2-carboximetoxi-8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolina (C6)



#### Etapa A

Se procedió a disolver el 2-amino-3-nitrofenol B1 (5 g, 32,4 mmol), en HCl concentrado (75 ml) y 1,4-dioxano (14,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 70 °C, hasta que, la mayoría de los sólidos, se encontraban en solución. La mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 0 °C (baño de aceite) y, a la solución de tonalidad marrón, se le añadió nitrito sódico (2,23 g; 32,3 mmol) en H<sub>2</sub>O (5,4 ml), en un transcurso de tiempo de 3 horas. La temperatura, se mantuvo por debajo de los 10 °C, durante la adición y, el régimen de agitación, se continuó, durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos, a una temperatura de 0 °C. El intermediario de diazonio, se vertió en una solución de Cu(I)Cl (3,83 g; 38,9 mmol) en H<sub>2</sub>O (18,5 ml) y HCl concentrado (18,5 ml), a una temperatura de 0 °C. La reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 0 °C, se calentó a una temperatura de 60 °C, se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se transfirió a un embudo separador, y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Las capas orgánicas, se combinaron, se lavaron con salmuera (1X), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el producto crudo (5,83 g) como un aceite de color rojo-marrón. El material crudo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) (gel de sílice ultrapuro 1:25, 230 – 400 mesh, 40-60 nm, 60 angstroms; hexano / EtOAc, como disolvente), para proporcionar el 2-cloro-3-nitrofenol puro C2 (48%; 2,7 g), como un sólido de tonalidad naranja.

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

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

#### Etapa B

45 El material de partida nitrofenol C2 (1,3 g; 7,49 mmol), se disolvió en DMF (10 ml) y, a esta solución, se le añadió carbonato de cesio molido (2,92 g; 8,96 mmol), seguido de MEI (1,4 ml, 22,5 mmol). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El DMF, se evaporó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se recogió en éter (150 ml), se lavó con agua (150 ml), salmuera (4 x 100 ml), y se secó sobre (MgSO<sub>4</sub>). La fase orgánica, se filtró, y se evaporó, para proporcionar el 2-cloro-3-nitroanisole crudo C3 (98%; 1,38 g), como un sólido de color naranja.

50 MS 234 (M+2H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 93%.

#### Etapa C

55 El 2-cloro-3-nitroanisole C3 (1,38 g; 7,36 mmol), se disolvió en una mezcla de ácido acético glacial (19 ml) / etanol (19 ml). A esta solución, se le añadió hierro en polvo (1,64 g; 29,4 mmol). La mezcla, se agitó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3,5 horas, y ésta se desarrolló. La mezcla de reacción, se diluyó con agua (70 ml), se

neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, y, el producto, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 ml). Los extractos, se combinaron y se lavaron con salmuera saturada y, después, se secaron sobre ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron mediante la acción del vacío, para proporcionar el producto crudo, 2-cloro-3-metoxianilina C4 (1001%; 1,2 g), como un aceite de tonalidad amarilla. Este material, se utilizó, como tal, en las etapas siguientes.

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

#### Etapa D

A una solución de 2-cloro-3-metoxianilina C4 (1,2 g; 7,6 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (1,0 ml; 8,4 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C (atención: la reacción es exotérmica). La solución, se calentó a reflujo, durante el transcurso de toda la noche, y ésta se desarrolló. El MeOH, se evaporó y, el producto crudo, se secó, bajo la acción de alto vacío, para proporcionar una goma de color rojo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) (gel de sílice ultrapuro 1:30, 230 – 400 mesh, 40-60 nm, 60 angstroms; hexano / EtOAc), para proporcionar el aducto C5 (74%; 1,68 g), como un sólido de tonalidad amilla.

15 MS 300 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 90%.

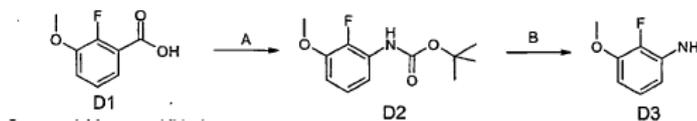
#### Etapa E

En un baño de arena pre-calentado a una temperatura de aproximadamente 440°C (temperatura externa), se emplazó el aducto diéster C5 (1,68 g; 5,6 mmol), en éter de difenilo (6,3 ml). La reacción, se agitó, entre unos valores de temperatura de 230°C – 245°C (temperatura interna; el MeOH, empezó a evaporarse, a una temperatura de aproximadamente 215°C), durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 7 minutos y, subsiguientemente, ésta se enfrió a la temperatura ambiente. A medida que se enfriaba la solución, el producto, cristalizó, a partir de la mezcla de reacción. Se procedió a filtrar el producto sólido resultante de tonalidad amarillada, se lavó con éter, y se secó, bajo la acción de alto vacío, para proporcionar la quinolina C6 (83%; 1,25 g), como un sólido de tonalidad beige. La NMR, reveló que, este producto, era una mezcla de tautómeros en una relación de aproximadamente 1:1 (formas ceto / fenol).

25 MS 267,9 (MH)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 92%.

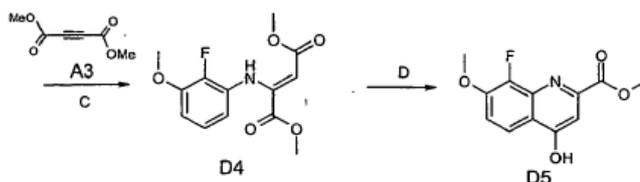
#### EJEMPLO 2D

30 Síntesis de la 2-carboximetoxi-8-fluoro-4-hidroxi-7-metoxiquinolina (D5)



Producto comercial de bloques combinados

35



#### Etapa A

Se procedió a agitar una solución de ácido 2-fluoro-metoxibenzóico D1 (1,68g, 9,87 mmol) y IPEA (2,07 ml, 11,85 mmol, 1,2 equivalentes) en una mezcla de tolueno (8 ml) y tert.-BuOH (8 ml), sobre tamices moleculares activados 4A, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, seguido de la adición de difenilfosforilazida (EPPA, 2,44 ml, 11,85 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se filtró y, el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío, el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida. El producto crudo D2 (2,38 g, 96%), se utilizó tal como era, en la siguiente etapa. El análisis de MS, muestra la pérdida del grupo Boc: 141,9 ((M+H)-Boc)<sup>+</sup>, 139,9 ((M+H)-Boc)<sup>-</sup>.

45

#### Etapa B

El compuesto D2 (2,28 g, 9,45 mmol), se trató con una solución (de Aldrich) 4N de HCl/ dioxano (10 ml, 40 mmol), durante un transcurso de tiempo de 60 minutos y, el análisis de HPLC, mostró el hecho de que, el material de partida, se había consumido completamente. La mezcla de reacción, se concentró bajo la acción del vacío, se redisolvió en EtOAc, y se lavó con agua,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (saturado), y salmuera saturada. La fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró, para proporcionar 1,18 g (88%) de D3, como un aceite de color marrón, el cual se utilizó en la siguiente etapa. MS: 141,9 (M+H)<sup>+</sup>, 139,9 (M-H)<sup>-</sup>.

50

#### Etapa C

Se procedió a combinar anilina D3 (1,18 g, 8,35 mmol), con dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (1,45 ml, 10,0 mmol) en metanol (25 ml). La reacción, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de

55

concentrarse hasta secado. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con 9/1 (hexano / EtOAc), para proporcionar el aducto de Michael D4, como un aceite de color amarillo, (1,27 g, 54%).

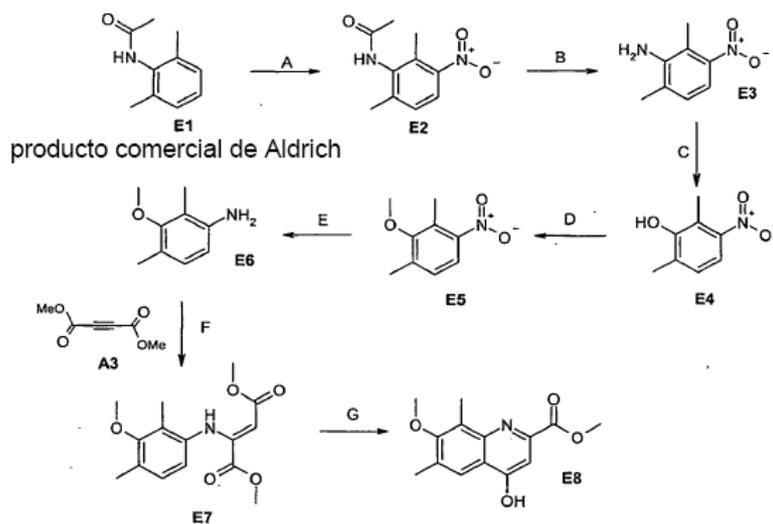
#### Etapa D

- 5 El aducto de Michael D4, se disolvió en éter difenílico caliente (6 ml), y se emplazó en un baño de arena, previamente calentado a una temperatura de ~245°C. La temperatura interna de la reacción, se controló, y se mantuvo a una temperatura de ~245°C, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 5 minutos (la solución, vira a un color marrón). Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la 4-hidroxiquinolina deseada, colapsó, fuera de la solución. El sólido de color marrón, se filtró, y se lavó varias veces con éter dietílico,
- 10 para proporcionar, después del secado, la quinolina D5, como un sólido de color marrón. (0,51 g, 45%). MS: 252 (M + H)<sup>+</sup>, 249.9 (M - H)<sup>-</sup>. Mezcla de tautómeros 1:1, 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 12,04 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

#### EJEMPLO 2E

15

Síntesis de la 2-carboximetoxi-6,8-dimetil-4-hidroxi-7-metoxiquinolina (D8)



#### Etapa A

- 20 Se procedió a disolver la amida E1 (5,0 g, 30,63 mmol), en una mezcla de ácido acético (5 ml) y ácido sulfúrico (10 ml), y se enfrió a una temperatura de 0°C. Se añadió una mezcla de ácido nítrico (70%, 3 ml) y ácido sulfúrico (2 ml), mediante procedimiento de goteo, después de lo cual, la solución, se calentó a la temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se vertió, a continuación, sobre hielo triturado y se filtró (después de que se hubiese fundido el hielo, pero cuando la solución estaba todavía fría), para proporcionar
- 25 el compuesto deseado E2 (5,8 g, 91%), el cual se utilizó, posteriormente, en la siguiente reacción, sin ninguna purificación adicional. MS ES<sup>+</sup> = 209,0, ES<sup>-</sup> = 206,9. (Ref: Giumanini, A.G.; Verardo, G.; Polana, M. J. *Prak. Chem.* 1988, 181).

#### Etapa B

- 30 El compuesto E2 (5,8 g, 27,86 mmol), se trató con una solución de HCl 6 M (5 ml) en MeOH (10 ml), y se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 48 horas, para proporcionar el producto deseado E3 (4,6 g, 99%). La RP-HPLC, indica un consumo total del material de partida (R<sub>t</sub>(E2) = 2,6 minutos; R<sub>t</sub>(E3) 23,9 minutos). La mezcla, se concentró, y se empleó en la reacción siguiente, sin ninguna purificación adicional.

#### Etapa C

- 35 Se procedió a añadir ácido sulfúrico (18 ml), a la solución de anilina E3 (4,20 g, 25,27 mmol) en agua (36 ml), a una temperatura de 0°C, seguido de la adición de nitrito sódico (2,3 g, 33,33 mmol) en agua (6 ml). En un matraz separado, se emplazó una mezcla de agua (14 ml) y ácido sulfúrico (1,5 ml). Esta solución, se llevó a reflujo y, la solución inicial, se añadió, mediante procedimiento de goteo, manteniendo una ebullición. Después de haberse
- 40 completado la adición, se continuó con la ebullición, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, la mezcla, se vertió en una mezcla de hielo / carbonato sódico, al mismo tiempo que se enfriaba en un baño de hielo. El producto, se extrajo con EtOAc acuoso, y se concentró, para proporcionar un líquido viscoso, de color marrón oscuro, E4 (2,00 g, 47%), el cual se empleó en la siguiente reacción, sin ninguna purificación adicional. MS ES<sup>-</sup> = 210,9.

#### Etapa D

- 45 Se procedió a añadir MeI (1,42 ml, 22,74 mmol), a una solución del fenol de partida E4 (1,9 g, 11,37 mmol) y carbonato potásico (2 g) en DMF (25 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se enfrió a la temperatura

ambiente. Se añadió EtOAc y, la solución, se lavó con agua (3x) y, la capa acuosa, se extrajo, a continuación, con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas, se secaron, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el éster metílico deseado 5E (2,0 g, 97%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H). 7,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

5

Etapa E

Se procedió a añadir Pd/C al diez por ciento (10%)(200 mg), a una solución del material nitro de partida E5)(2,0 g, 11,04 mmol) en EtOH, en un agitador del tipo PArr, bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  de 40 psi, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución, se filtró a través de un tampón de sílice / Celite, se lavó con MeOH, y se concentró, para proporcionar la anilina deseada E6 (1,5 g, 90%), la cual se empleó sin ninguna purificación adicional.

10

Etapa F

Se procedió a combinar la anilina A6 (1,9 g, 12,65 mmol), con dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (2,32 ml, 18,85 mmol) en metanol (3 ml). La reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de concentrarse hasta secado. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea (9:1 hexano/EtOAc), para proporcionar el aducto de Michael E7, como un aceite de color amarillo (2,8 g, 76 %).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,48, (s, br, 1H). 6,89 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H) 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

15

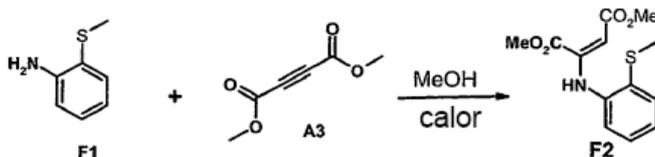
Etapa G

Se procedió a disolver el aducto de Michael, E7, en éter difenílico caliente (10 ml) y se emplazó en un baño de arena, previamente calentado a una temperatura de  $\sim 350^\circ\text{C}$ . La temperatura interna de la reacción, se controló, y se mantuvo a una temperatura de  $\sim 245^\circ\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 5 minutos (la solución, vira a un color marrón), y se enfrió a la temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, la 4-hidroxiquinolina deseada, se precipitó, saliendo de la solución. El sólido de color marrón, se filtró, y se lavó varias veces con éter dietílico, para proporcionar la quinolina E8, como un sólido color amarillo-marrón, después del secado, (1,10 g, 88 %).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,80, (s, br, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) 2,39 (s, 3H).

20

## EJEMPLO 2F

Síntesis de la 2-carboximetoxi-4-hidroxi-8-metiltoquinolina (F3):

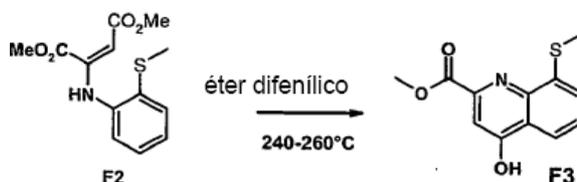
Etapa A

Se procedió a añadir dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (5,21 ml, 35,91 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una solución de 2-metilmercaptoanilina F1 (5,0 g, 35,91 mmol) en MeOH (100 ml). Atención, la reacción es exotérmica. La mezcla, se calentó a un reflujo suave, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se enfrió, y se concentró, bajo la acción del vacío. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), con hexano: (90:10), para proporcionar, después de la evaporación, las fracciones puras, el aducto diéster F2 (10,53 g; 27,43 mmol; 99% de rendimiento productivo).

35

Homogeneidad mediante HPLC(TFA)@ 220 nm: 85%.

40

Etapa B

El diéster F2 (10,53 g, 37,43 mmol), se disolvió en éter difenílico (35 ml) y, la mezcla, de reacción, se emplazó en un baño de arena, precalentado a una temperatura de  $350 - 400^\circ\text{C}$ . Una vez que la mezcla de reacción hubo alcanzado una temperatura de  $245^\circ\text{C}$ , se comenzó con una cuenta de seis minutos, antes de que, el baño se retire y, la reacción, se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Se formó un precipitado, el cual se suspendió en éter, se filtró, y lavó otra vez, con éter, para proporcionar el producto de C8-SMe-quinolina, F3 (6,15 g, 66%).

45

MS ( $M + H$ ) $^+$ ; 250 Homogeneidad mediante HPLC(TFA)@ 220 nm: 99%.

50

## EJEMPLO 2G

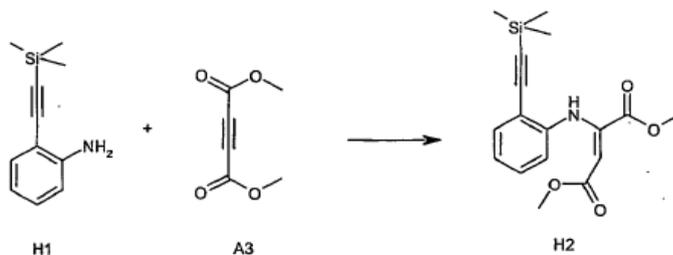
Síntesis de 2-carboximetoxi-4-hidroxi-8-metanosulfoniltoquinolina (G3):



A la 8-timetilquinolina F3 (1 g, 4 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió mCPBA (1,73 g, 10 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, a continuación, se concentró y, el residuo, se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera; se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida. Se obtuvo un sólido de color amarillo, el cual se trituró con THF, y se filtró, para proporcionar 375 mg (rendimiento productivo 33%), de G1, como un sólido de color amarillo.

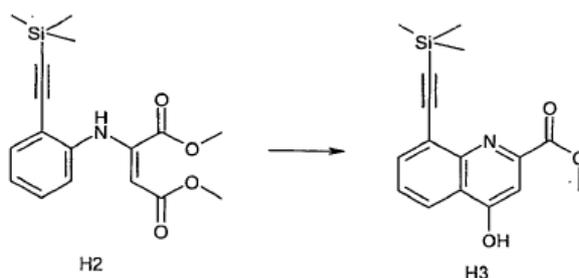
#### EJEMPLO 2H

Síntesis de la 2-carboximetoxi-4-hidroxi-8-(2-trimetilsililetinil)quinolina (H3):



#### Etapa A

La anilina comercialmente obtenible en el mercado, H1 (1,37 g, 6,80 mmol), se disolvió en MeOH (25 ml) y, se añadió el alquino A3 (0,84 ml, 6,80 mmol) y, la mezcla, se calentó a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 14 horas. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente y, el aceite resultante, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea)(9:1 a 1:1 hex:EtOAc), para proporcionar el producto deseado H2 (2,1 g, 93%). MS ES<sup>+</sup> = 332,1, ES<sup>-</sup> = 330,1.



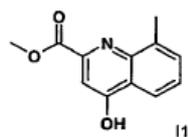
#### Etapa B

El material de partida H2 (2,1 g, 6,34 mmol), se disolvió en éter difenílico (10 ml) y se colocó en un baño de arena, previamente calentado (T > 350°C) y, la mezcla, se calentó, hasta que, la temperatura interior, hubiera alcanzado un valor de 220°C. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo adicional de 5 minutos, a esta temperatura y, a continuación, se enfrió a la temperatura ambiente. El precipitado obtenido, se recolectó mediante filtrado, y se lavó con Et<sub>2</sub>O, para proporcionar la quinolina deseada H3 (800 mg, 42%). LC-MS t<sub>R</sub> = 6,19 ES<sup>+</sup> = 300,0, 298,0.

#### EJEMPLO 2I

Síntesis de la 2-carboximetoxi-4-hidroxi-8-metilquinolina (11)

Empleando la misma secuencia que la empleada en la preparación de la quinolina F3, pero empezando con el O-toluideno, comercialmente disponible en el mercado (Aldrich Chemical Co.), en lugar de la 1-metilmercaptoanilina (Fa), se obtuvo la quinolina deseada (1,24 g, 59% de rendimiento, obtenido en dos etapas).

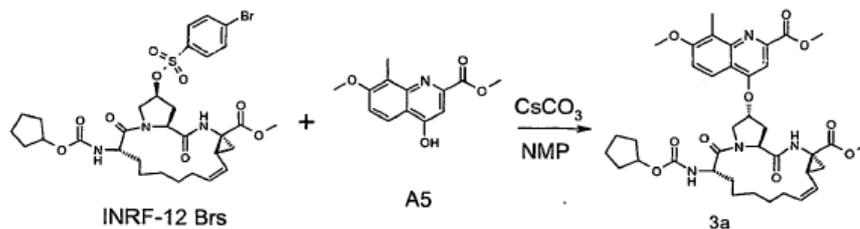


MS (M + H)<sup>+</sup>; 217,9.

### EJEMPLO 3A

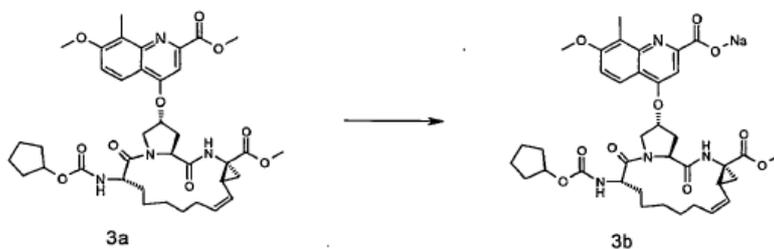
#### 5 Síntesis de la bromoacetona 3d

#### Etapa A



- 10 A una solución del brosilato INRF-12 Brs (2,11 g; 2,97 mmol) y quinolina A5 (881 mg; 3,56 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (15 ml), se le añadió carbonato de cesio molido (1,45 mg; 4,45 mmol). La suspensión resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, en un baño de aceite precalentado a una temperatura de 60 °C y, a continuación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, se lavó extensivamente con H<sub>2</sub>O (3X), NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada; 2X), agua (2X) y salmuera (2X), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo (2,15 g), como un sólido de aspecto blanquecino. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, con hexano : EtOAc (5:5 a 4:6), proporcionó el producto puro 3S, como un sólido de tonalidad blanquecina (1,9 g, 89%). MS 719,3 (M-H)<sup>-</sup> 721,4 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 96 %

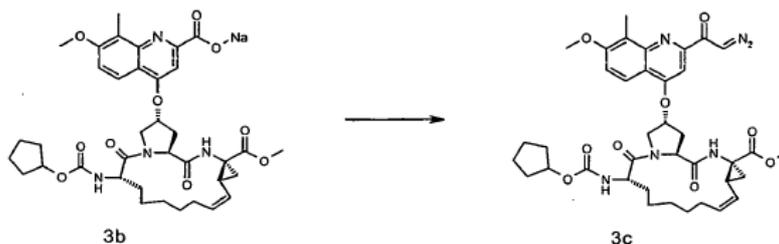
#### 20 Etapa B



- 25 Al éster metílico 3a (1,9 g; 2,64 mmol) disuelto en THF (12 ml), MeOH (6 ml) y agua (6 ml), se le añadió NaOH 1N (1,05 equivalentes; 2,77 ml). La solución, amarilla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas (material de partida no visible, mediante HPLC). La mezcla de reacción, se evaporó hasta casi secado, se diluyó con agua, se congeló, y se liofilizó, para proporcionar la sal de sodio 3b, como un sólido amorfo de color blanco (2,04 g; cuantitativo). Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 86%.

30

#### Etapa C

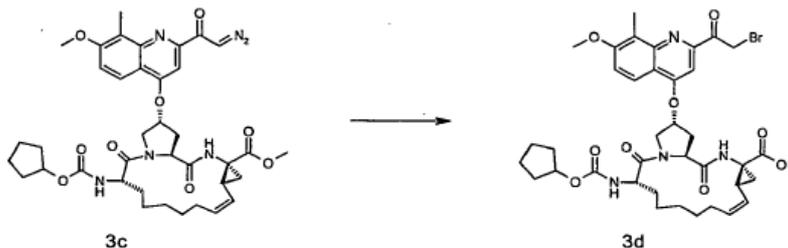


- 35 A una solución enfriada (0 °C) de mono-sal ácida de sodio, 3b (asumir 2,64 mmol) en THF (35 ml) y trietilamina (514 μl; 3,69 mmol), se le añadió cloroformiato de isobutilo (479 μl; 3,69 mmol), mediante procedimiento de goteo. La suspensión de color blanco, se agitó, a una temperatura de °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se añadió diazometano (0,67 M en éter; 32,6 ml; 15,82 mmol). La mezcla de reacción, se agitó,

durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 0°C, y durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, a la temperatura ambiente, después de lo cual, ésta se evaporó, hasta casi secado,, para proporcionar una suspensión espesa. Esta suspensión, se disolvió, mediante dilución, con EtOAc y agua, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturada (2x), agua (2x) y salmuera (1x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó, para proporcionar producto de diazoacetona 3c, como un sólido de aspecto como el marfil (material crudo, el cual se utilizó en la siguiente etapa; asumir 2,64 mmol).

M.S.(electrospray) 729,3 (M-H)<sup>-</sup> 731,4 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 87 %.

#### Etapa D

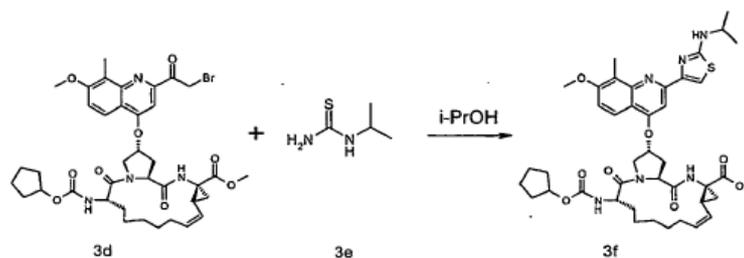


A la diazoacetona cruda 3c (asumir 2,64 mmol), disuelta en THF (60 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C, la solución de HBrs (48% acuosa; 1,9 ml, 16,87 mmol), y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 0°C. La TLC (hexano : EtoAc; 5:5), después de un transcurso de tiempo de 2 horas, indicaba una reacción completa. La mezcla, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), agua (2x) y salmuera (1x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó, para proporcionar el producto de bromoacetona 3d, como un sólido de color amarillo. (2,03 g; crudo; 2,59 mmol). M.S.(electrospray) 783 (M) 785,3 (M+2).

#### EJEMPLO 3B

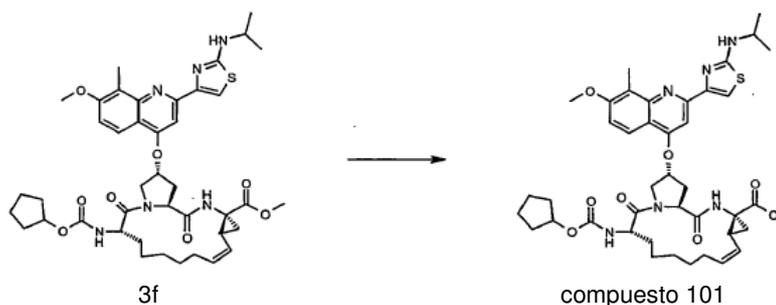
Síntesis del compuesto 101

#### Etapa A



El producto crudo  $\alpha$ -bromoacetona 3d (71 mg; 0,91 mmol) y la N-isopropiltiourea 3e (11,8 mg; 0,10 mmol), disueltos en isopropanol (3,0 ml), se agitaron, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, en un baño de aceite, precalentado a una temperatura de 70°C. La TLC (hexano : EtoAc; 5:5), indicaba una reacción completa. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se evaporó hasta secado, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), agua (2x) y salmuera (1x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó, para proporcionar el producto crudo 3f, como un sólido de color amarillo. M.S.(electrospray): 803,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 90 %.

#### Etapa B



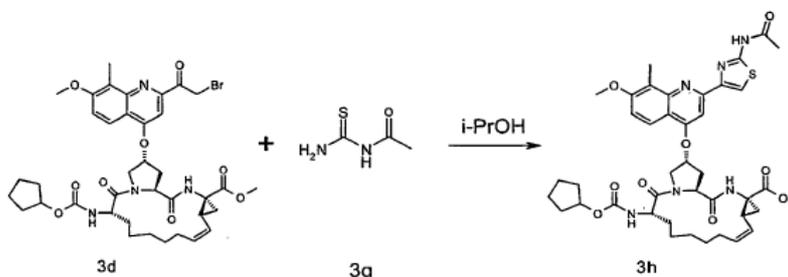
Se procedió a agitar una solución de éster metílico 3f (asumir 0,091 mmol) en THF (2 ml), MeOH (1 ml) y una solución acuosa de LiOH (38,2 mg; 0,91 mmol) en agua (1 ml), durante el transcurso de toda la noche. La solución orgánica, se concentró, para proporcionar una pasta de color amarillo. El material crudo, se purificó mediante HPLC de preparación (YMC CombiScreen ODS-AQ, 50 x20mm ID S-5 micrómetros, 120A @ 220nm), utilizando un gradiente lineal y 0,06% TFA CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O. Las fracciones puras, se combinaron, se concentraron, se congelaron y se liofilizaron, para proporcionar el compuesto 101, como un sólido amorfo, de color amarillo (45,3 mg ; 63%). M.S.(electrospray) : 787,3 (M-H)<sup>-</sup> 789,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220 nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O): 99%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,62 (s, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,65-7,51 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,24 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (bs, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 9,6, 19,2 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 3H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,82 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,34-2,14 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,55-1,26 (m, 17H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

### EJEMPLO 3C

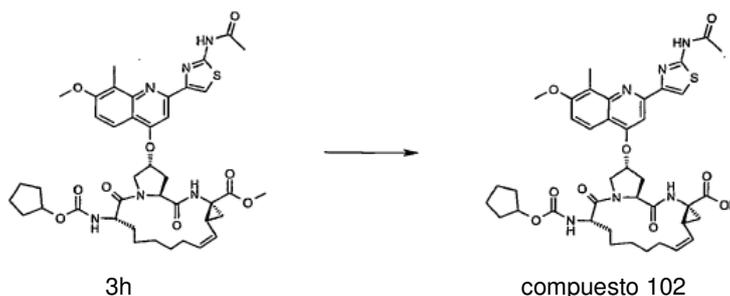
Síntesis del compuesto 102

#### Etapa A



El producto crudo alfa-bromoacetona 3d (1 mg; 0,91 mmol) y la 1-acetil-2-tiourea 3g (11,8 mg; 0,10 mmol), disueltos en isopropanol (3,0 ml), se agitaron, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, en un baño de aceite, precalentado a una temperatura de 70°C. La TLC (hexano : EtoAc; 5:5), indicaba una reacción completa. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se evaporó hasta secado, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), agua (2x) y salmuera (1x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó, para proporcionar el producto crudo 3h, como un sólido de color amarillo (asumir 0,091 mmol). M.S.(electrospray): 803,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 92 %.

#### Etapa B



Se procedió a agitar una solución de éster metílico 3h (asumir 0,091 mmol) en THF (2 ml), MeOH (1 ml) y una solución acuosa de LiOH (38,2 mg; 0,91 mmol) en agua (1 ml), durante el transcurso de toda la noche. La solución orgánica, se concentró, para proporcionar una pasta de color amarillo. El material crudo, se purificó mediante HPLC de preparación (YMC CombiScreen ODS-AQ, 50 x20mm ID S-5 micrómetros, 120A @ 220nm), utilizando un gradiente lineal y 0,06% TFA CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O. Las fracciones puras, se combinaron, se concentraron, se congelaron y se liofilizaron, para proporcionar el compuesto 102, como un sólido amorfo, de color amarillo (45,9 mg ; 64 %). M.S.(electrospray) : 787,3 (M-H)<sup>-</sup> 789,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 99%.

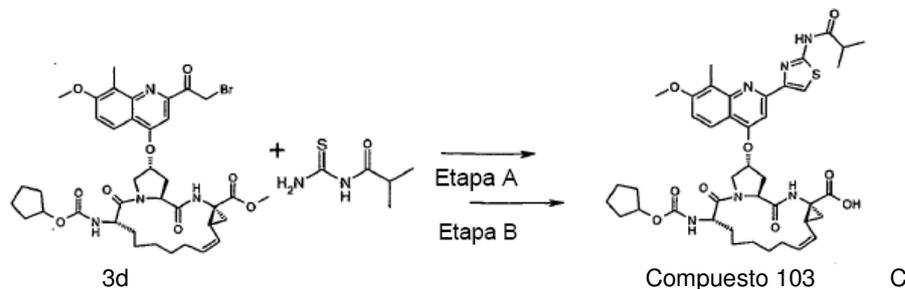
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,39 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,13-8,05 (m, 1H), 8,07 (d, J = 9Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,56-5,46 (m, 2H), 5,28 (dd, J = 9,8, 19,2 Hz, 1H), 4,62-4,53 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 8, 16,2 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,69-1,13 (m, 19H)

## EJEMPLO 3D

## Síntesis del compuesto 103

La síntesis del compuesto 103, se realizó utilizando la misma secuencia de reacción que la descrita en el ejemplo 3B anteriormente facilitado, arriba, pero utilizando 2-metoxipropionilurea, en lugar de N-isopropiltiurea.

5



El compuesto 103, se obtuvo con un rendimiento productivo del 60%. M.S.(electrospray) : 815,4 (M-H)<sup>-</sup> 817,4 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 99%.

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 8,3, 18,2 Hz, 1H), 5,45 (bs, 1H), 5,28 (dd, J = 9,4, 19,2 Hz, 1H), 4,63 (bs, 1H), 4,54 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J=8,0, 16,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=8,0, 16,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,79-1,11 (m, 20H), 1,16 (d, J=6,1 Hz, 6H).

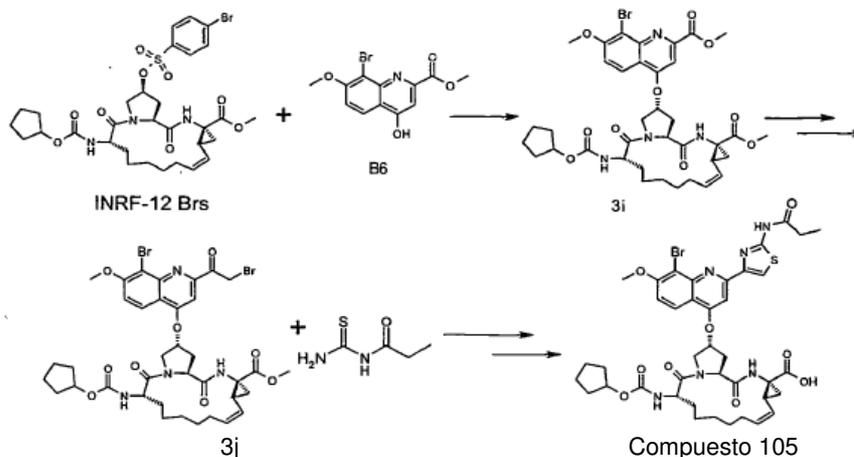
15

## EJEMPLO 3E

## Síntesis del compuesto 105

La síntesis del compuesto 105, se realizó utilizando la misma secuencia de reacción que la descrita en el ejemplo 3A y 3B, pero utilizando 2-carbometoxi-8-bromo-4-hidroxi-7-metoxiquinolina (B6), en lugar de 2-carboximetoxi-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (A5), en la etapa A del Ejemplo 3A; y utilizando propionilurea, en lugar de N-isopropiltiurea, en la etapa A del Ejemplo 3B.

20



25

El compuesto 105, se obtuvo como un sólido liofilizado.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,57-5,45 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,87 (m, bajo H<sub>2</sub>O, 1H), 2,58-2,44 (m, bajo DMSO, 4H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,80-1,18 (m, 19H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H). M.S.(electrospray) : 867,3 (M+H)<sup>+</sup>.

30

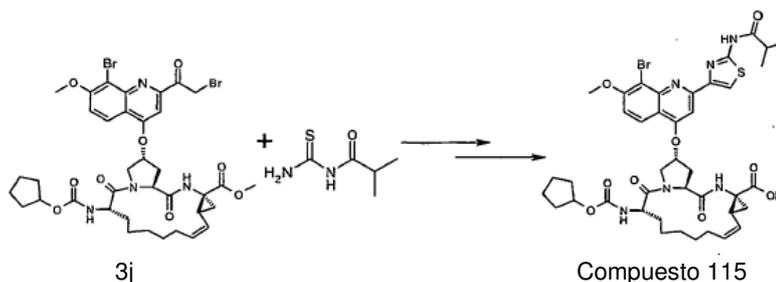
Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 98%.

## EJEMPLO 3F

## Síntesis del compuesto 115

La síntesis del compuesto 115, se realizó utilizando la misma secuencia de reacción que la descrita en el Ejemplo 3A y 3B, pero utilizando 2-metilpropioniltiurea, en lugar de propioniltiurea.

35



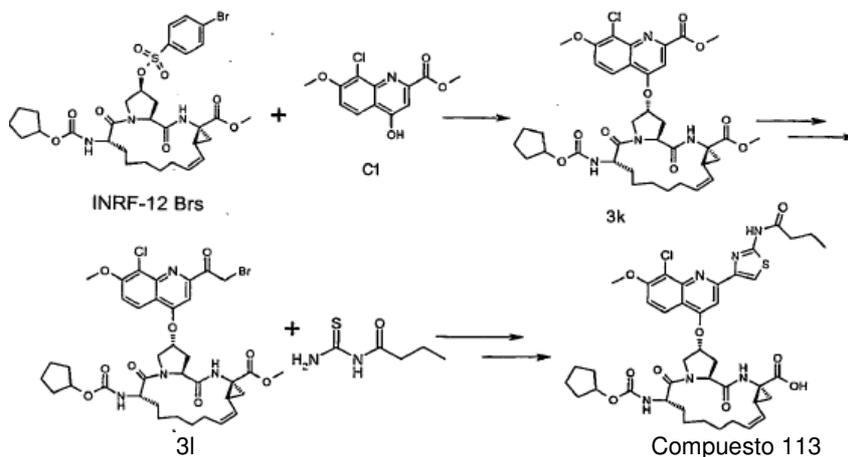
El compuesto 115, se obtuvo como un sólido liofilizado.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,58-5,44 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,62-4,44 (m, 3H), 4,13-4,04 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,86 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,61-2,45 (m, bajo DMSO, 4H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,80-1,25 (m, 18H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 6H). M.S.(electrospray) : 881,1 (M-H)<sup>-</sup> 883,2 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 97%.

#### 10 EJEMPLO 3G

Síntesis del compuesto 113

La síntesis del compuesto 113, se realizó utilizando la misma secuencia de reacción que la descrita en el ejemplo 3A y 3B, pero utilizando 2-carbometoxi-8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolina (C6), en lugar de 2-carboximetoxi-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (A5), en la etapa A del Ejemplo 3A; y utilizando buteniltiourea, en lugar de N-isopropiltiourea, en la etapa A del Ejemplo 3B.



El compuesto 113, se obtuvo como un sólido liofilizado.

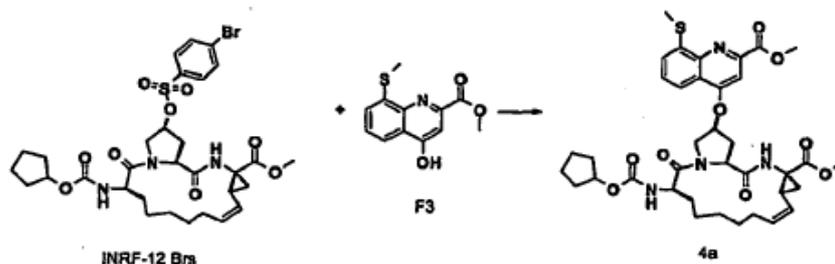
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,35 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,60-5,45 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,63-4,43 (m, 3H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, bajo H<sub>2</sub>O, 2H), 2,58-2,33 (m, bajo DMSO, 4H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,82-1,06 (m, 22H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

M.S.(electrospray): 835,1 (M-H)<sup>-</sup> 837,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 97%.

#### EJEMPLO 4 (Ejemplo de referencia)

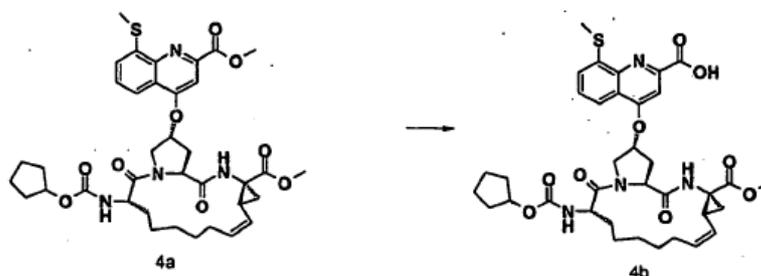
Síntesis del compuesto 201

##### Etapa A



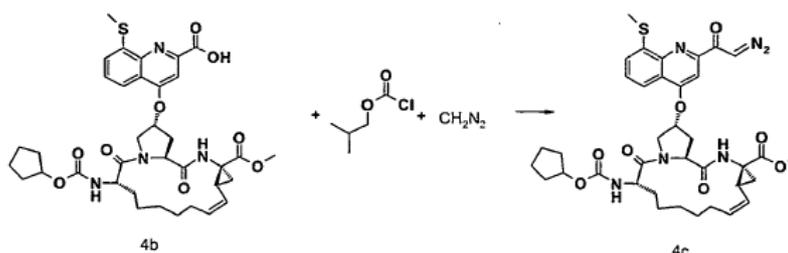
A una solución del brosilato INRF-12 Brs (1,4 g; 2,0 mmol) y la quinolina F3 (0,5 g; 2,0 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (NMP, 7 ml), se le añadió carbonato de cesio (0,78 g; 2,4 mmol). La mezcla, se calentó a una temperatura de 70 °C, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se enfrió, se vertió sobre EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O (3X), una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> que contenía NaOH 1 M (mezcla 3/1)(2X), y salmuera (2X). La fase orgánica, se secó, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo 4a, como un sólido de color amarillo. Este material, se purificó mediante cromatografía flash, utilizando SiO<sub>2</sub> regular (250 – 400 Mesh), eluyendo con EtOAc/hexano al 55%, para proporcionar 903 mg de un sólido de color amarillo (rendimiento productivo, 62%).

#### ETAPA B



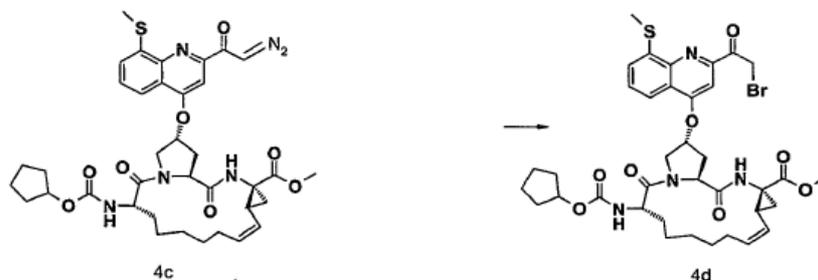
A una solución del éster 4a, (0,9 g, 1,25 mmol), en una mezcla de THF/MeOH (8 ml, cada uno de ellos), se le añadió NaOH 1M (1,33 ml, 1,33 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, seguido de la concentración hasta secado, para proporcionar 0,8 g del compuesto 4b, como un sólido de color beige (cuantitativo). El residuo, se utilizó en la siguiente etapa.

#### Etapa C



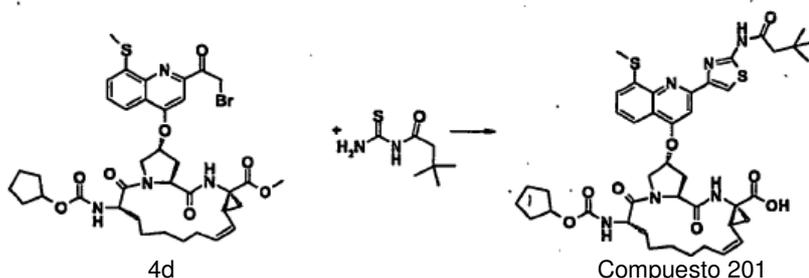
A una solución del ácido 4b (sal sódica)(0,8 g, 1,23 mmol) en THF (14 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,51 ml, 3,7 mmol, seguido de cloroformato de isobutilo (0,32 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, se le añadió diazometano (6 ml, 6,1 mmol). La mezcla, se concentró hasta secado y, el residuo, se diluyó con EtOAc. La fase orgánica, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>2</sub> (2X) y salmuera; se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 956 mg de 4c, como un sólido de color amarillo pálido (cuantitativo), el cual se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna caracterización adicional.

#### Etapa D



A la diazoacetona 4c (0,96 g, 1,31 mmol), en THF (11 ml) a una temperatura de 0 °C, se le añadió una solución de HBr (48%)(0,55 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas y, a continuación, se neutralizó, con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla, se concentró hasta secado y, el residuo, se diluyó con EtOAc. La fase orgánica, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, bajo presión reducida, para proporcionar 780 mg del producto 4d, como un sólido de color amarillo (rendimiento productivo, 76%), el cual se utilizó, tal cual, en la siguiente etapa, sin ninguna caracterización adicional.

#### Etapa E

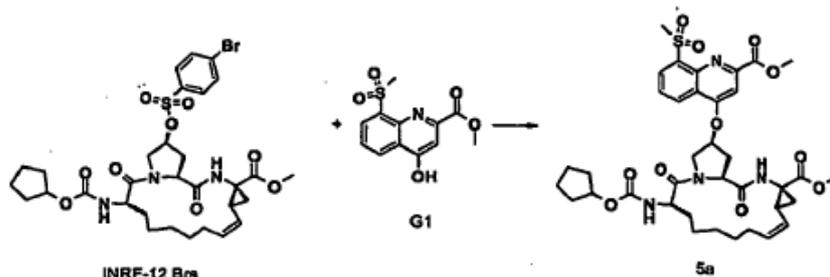


La bromoacetona 4d (0,065 g, 0,08 mmol), se disolvió en isopropanol (3 ml) y, a la solución, se le añadió 3,3-dimetilbutanoiltiourea (15,8 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 70 °C, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, en cuyo punto, se consumió, según mostrado mediante TLC. La HPLC, conjuntamente con el espectro de masas, confirmó el nuevo producto. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron THF (2 ml) y NaOH 1M. la mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se concentró. El residuo, se disolvió en DMSO y se purificó, mediante HPLC de preparación (Combiprep CDS-AQ, 20 x 50 mm), para proporcionar 20 mg de compuesto 201, como un sólido liofilizado (rendimiento productivo, 31%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) - 12,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,60 – 5,45 (m, 3H), 5,34 - 5,20 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,66 (s, 3H, bajo señal de DMSO), 2,42- 2,31 (m, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 1,8 -1,1 (m, 20H), 1,03 (s, 9H). MS (ESI) (M-H)= 846,3.

#### EJEMPLO 5 (Ejemplo de referencia)

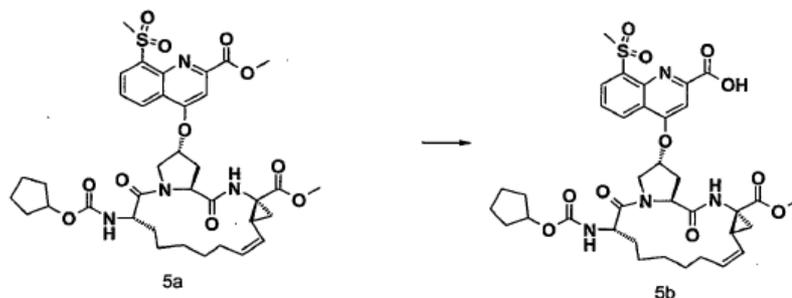
Síntesis del compuesto 209:

##### Etapa A



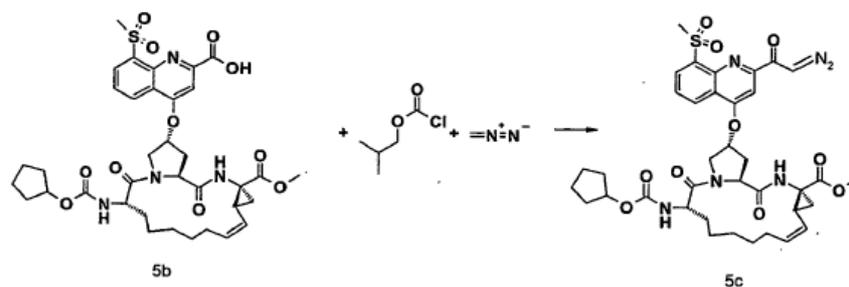
A una solución del brosilato INRF-12 Brs (0,95 g; 1,22 mmol) y la quinolina G1 (0,37 g; 1,33 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (NMP, 5 ml), se le añadió carbonato de cesio (0,52 g; 1,6 mmol). La mezcla, se calentó a una temperatura de 70 °C, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se enfrió, se vertió sobre EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O (3X), una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> que contenía NaOH 1 M (mezcla 3/1)(2X), y salmuera (2X). La fase orgánica, se secó, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo 5a, como un sólido de color amarillo. Este material, se purificó mediante cromatografía flash, utilizando SiO<sub>2</sub> regular (250 – 400 Mesh), eluyendo con EtOAc/hexano (55%), para proporcionar 294 mg de un sólido de color blanco (rendimiento productivo, 29%).

##### ETAPA B



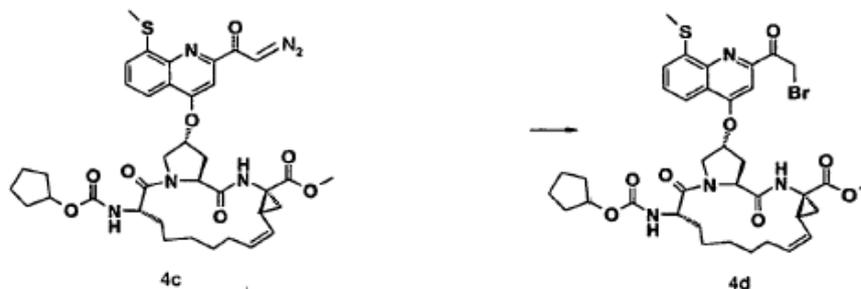
A una solución del éster 5a, (0,24 g, 0,32 mmol), en una mezcla de THF/MeOH (5 ml, de cada uno de ellos), se le añadió NaOH 1M (0,33 ml, 0,33 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, seguido de la concentración hasta secado, para proporcionar 0230 mg del compuesto 5b, como un sólido de color beige (8%). El residuo, se utilizó en la siguiente etapa.

##### Etapa C



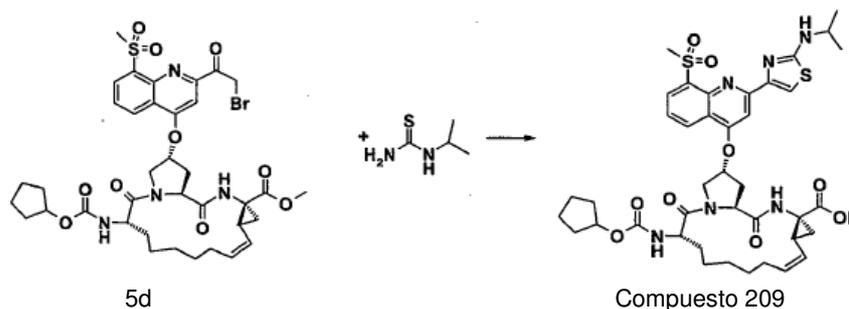
A una solución del ácido 5b (sal sódica)(0,23 g, 0,31 mmol) en THF (5 ml), a una temperatura de 0°C, se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,13 ml, 0,93 mmol), seguido de cloroformato de isobutilo (0,08 ml, 0,62 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, se le añadió diazometano (2 ml, 1,55 mmol). La mezcla, se concentró hasta secado y, el residuo, se diluyó con EtOAc. La fase orgánica, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>2</sub> (2X) y salmuera; se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 237 mg de 5c, como un sólido de color amarillo pálido (rendimiento productivo, 99%), el cual se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna caracterización adicional.

#### Etapa D



A la diazoacetona cruda 5c (0,24 g, 0,31 mmol) en THF (5 ml), a una temperatura de 0°C, se le añadió una solución de HBr (48%)(0,13 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas y, a continuación, se neutralizó, con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla, se concentró hasta secado y, el residuo, se diluyó con EtOAc. La fase orgánica, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró, bajo presión reducida, para proporcionar 205 mg del producto 5d, como un sólido de color amarillo (rendimiento productivo, 81%), el cual se utilizó, tal cual, en la siguiente etapa, sin ninguna caracterización adicional.

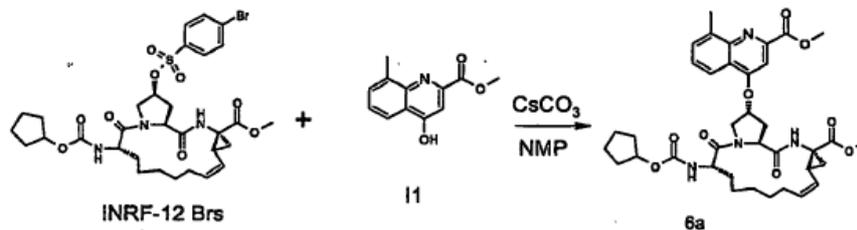
#### Etapa E



La bromoacetona 5d (0,045 g, 0,08 mmol), se disolvió en isopropanol (3 ml) y, a la solución, se le añadió isopropiltiourea (7,8 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, en cuyo punto, se consumió, según mostrado mediante TLC. La HPLC, conjuntamente con el espectro de masas, confirmó el nuevo producto. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron THF (2 ml) y NaOH 1M. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se concentró. El residuo, se disolvió en DMSO y se purificó, mediante HPLC de preparación (Combiprep CDS-AQ, 20 x 50 mm), para proporcionar 17 mg de compuesto 209, como un sólido liofilizado (rendimiento productivo, 45%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,59 (s, 1H); 8,47 (d, J= 8,2Hz, 1H); 8,34 (d, J= 7,3Hz, 1H); 7,81 (s amplia, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,61 (t, J= 7,8Hz, J=15,6Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,24 (d, J= 6,3Hz, 1H); 5,58 (s, 1H); 5,48-5,54 (m, 1H); 5,26 (t, J=9,7 Hz, J= 19,1 Hz, 1H); 4,57-4,55 (m, 2H); 4,47 (t, J= 8,0Hz, J=16,4 Hz, 1H); 4,09-4,05 (m, 1H); 3,92-3,85 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,63-2,52 (m, 2H); 2,44-2,34 (m, 1H); 2,19-2,13 (m, 1H); 1,81-1,17 (m, 26H). MS (ESI) (M+H)= 823,3, (M-H)= 821,3.

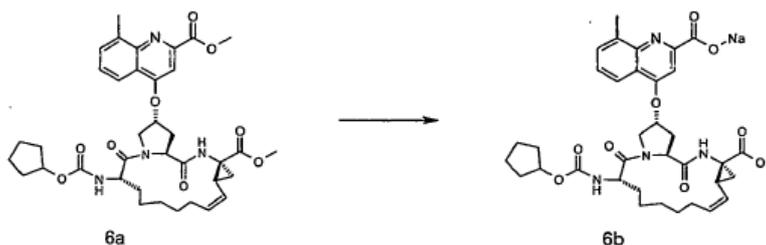
## EJEMPLO 6 (Ejemplo de referencia)

Síntesis del compuesto 216:

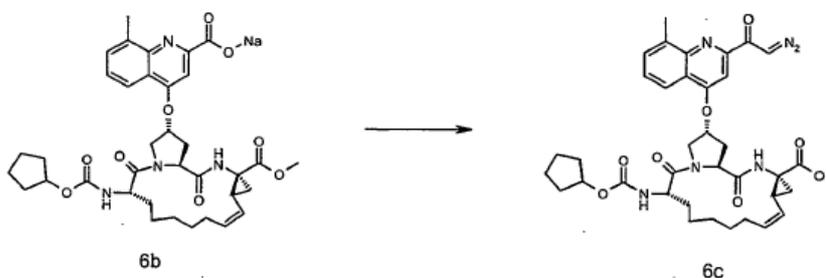
Etapa A

5 A una solución del brosilato INRF-12 Brs (0,98 g; 1,38 mmol) y la quinolina I1 (0,30 g; 1,38 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (18 mmol), se le añadió carbonato de cesio molido (0,54 g; 1,66 mmol). La suspensión resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, en un baño de aceite pre-calentado a una temperatura de 40 °C y, a continuación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, y se lavó extensivamente con H<sub>2</sub>O (3X), NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada; 3X), agua (2X) y salmuera (2Xm), ésta se filtró, y se concentró, seguido de purificación mediante cromatografía de columna, sobre gel de sílice, con hexano : EtOAc (5:5 a 5:6), proporcionando el producto puro 6a, como un sólido de color blanquecino (540 mg, 54%).

10 MS 719,3 (M-H)<sup>-</sup> 721,4 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 96%.

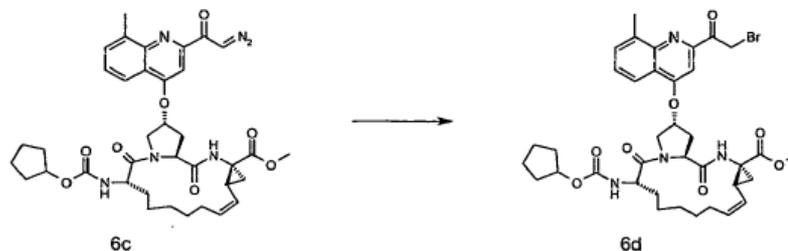
ETAPA B

20 A una solución del éster 6a, (541 mg, 0,78 mmol), disuelto en una mezcla de THF/MeOH (5 ml, de cada uno de ellos), se le añadió NaOH 1N (0,82 ml, 0,82 mmol). La mezcla de reacción, de tonalidad amarilla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas (ningún material de partida visible, mediante HPLC). La mezcla, se evaporó hasta casi secado, se diluyó con agua, se congeló y se liofilizó, para proporcionar la sal de sodio 6b, como un sólido amorfo de color amarillo (530 mg; 100%), el cual se empleó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

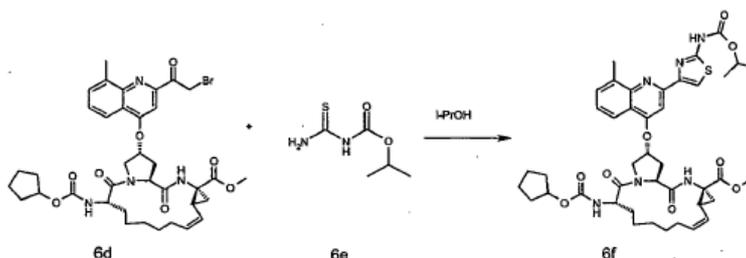
Etapa C

30 A una solución enfriada (0 °C) de la mono-sal ácida de Na 6b (0,53 g, 0,78 mmol) en THF (7 ml), y trietilamina, se le añadió cloroforniato de isobutilo (0,23 ml; 1,72 mmol), mediante procedimiento de goteo. La suspensión, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se le añadió diazometano (0,67 M en éter, 23,5 ml, 15,82 mmol). La mezcla se reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 0 °C, y durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, a la temperatura ambiente, después de lo cual, ésta se evaporó hasta casi secado para proporcionar una suspensión espesa. La suspensión, se disolvió, mediante dilución con EtOAc y agua, y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>2</sub> (2X), agua (2X) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó, para proporcionar el producto de diazoacetona 6c, como un sólido de aspecto como el marfil (material crudo, utilizado para la siguiente etapa).

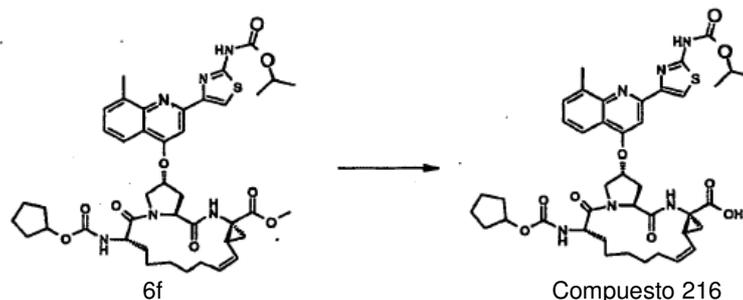
40

Etapa D

- 5 A la diazoacetona cruda 6c (373 mg, 0,53 mmol) disuelta en THF (5,3 ml), se le añadió, a una temperatura de 0°C, la solución de HBr (solución acuosa al 48%, 0,24 ml), y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 0°C. La mezcla, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), agua (2X) y salmuera (2X), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó, para proporcionar el producto bromoacetona 6d, como un sólido de color amarillo (323 mg; crudo; 0,43 mmol).
- 10 M.S.(electrospray): 753,3, 755,3 (M+).

Etapa E

- 15 Una mezcla de la  $\alpha$ -bromoacetona 6d (50 mg; 0,066 mmol) y del compuesto 6e, disuelta en isopropanol (2,5 ml) y THF (1,0 ml), se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, en un baño de aceite pre-calentado, a una temperatura de 70°C. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se evaporó hasta secado, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), agua (2X) y salmuera (2X), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó, para proporcionar el producto 6f, como un sólido de color amarillo.
- 20 M.S.(electrospray): 817,5 (M+H)<sup>+</sup>.

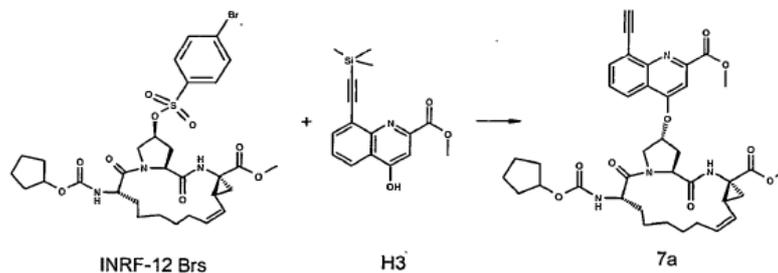
Etapa F

- 25 Se procedió a agitar una solución de éster metílico 6f (asumir 0,091 mmol) en THF (2 ml), MeOH (1 ml) y una solución acuosa de LiOH (38,2 mg; 0,91 mmol) en agua (1 ml), durante el transcurso de toda la noche. La solución orgánica, se concentró, para proporcionar una pasta de color amarillo. El material crudo, se purificó mediante HPLC de preparación (YMC CombiScreen ODS-AQ, 50 x20mm ID S-5 micrómetros, 120A @ 220nm), utilizando un gradiente lineal y 0,06% TFA CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O. Las fracciones puras, se combinaron, se concentraron, se congelaron y se liofilizaron, para proporcionar el compuesto 216, como un sólido amorfo, de color amarillo (13,6 mg ; 23%). M.S.(electrospray): 803,4 (M-H)<sup>-</sup> 801,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220 nm (0,06 % TFA ; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O): 98%.
- 35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,45 -5,55 (m, 2H), 5,24 - 5,28 (m, 1H), 4,97 (quin., J = 6,3 Hz, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,42 - 4,46 (m, 1H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,38 (m, 1H), 2,16 - 2,22 (m, 1H), 1,31 - 1,76 (m, 19H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

EJEMPLO 7 (Ejemplo de referencia)

Síntesis del compuesto 219:

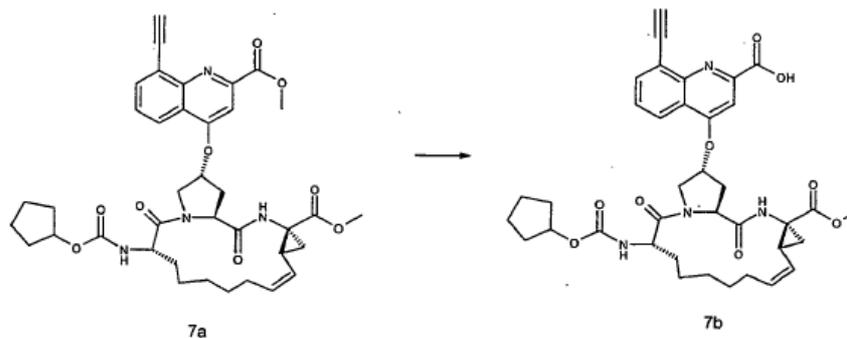
Etapa A



5 El brosilato INRF-12 Brs (916 mg, 1,29 mmol), se disolvió en NMP (10 ml) y a continuación, se añadió la quinolina H3 (360 mg, 1,20 mmol), seguido de la adición de carbonato de cesio molido (419 mg, 1,29 mmol). La mezcla, se calentó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, se enfrió, a la temperatura ambiente, se vertió en EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O (3X), NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada; 3X), agua (2X) y salmuera (2Xm). Ésta se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó, para proporcionar el compuesto 7a, como un sólido de tonalidad amarilla (3250 mg, 28%), el cual se empleó en las subsiguientes reacciones, sin ninguna purificación adicional (ES- = 699,3).

10

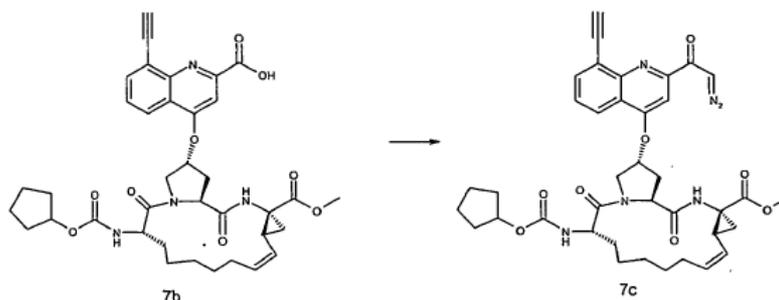
ETAPA B



15 A una solución de éster 7a, (440 mg, 0,63 mmol), en una mezcla de THF (5,7 ml) / agua (1,1 ml) y MeOH (2,2 ml), se le añadió NaOH (1 M; 0,7 ml). La mezcla de reacción, se puso en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, a la temperatura ambiente, se concentró y, el agua, se retiró, azeotrópicamente, utilizando benceno, para proporcionar 7B, como un sólido espumoso de tonalidad amarilla (RP-HPLC rt = 6,03, pureza 90,6%).

20

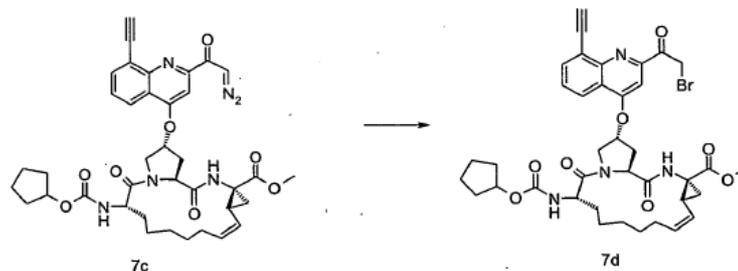
Etapa C



25 A una solución del ácido 7b (200 mg, 0,29 mmol) en THF (15 ml), y TEA (0,08 ml, 0,6 mmol), se el añadió cloroformiato de isobutilo (0,23 ml; 1,72 mmol), a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla, se enfrió, a una temperatura de 0°C, y se añadió diazometano (en exceso). La mezcla, se dejó calentar lentamente, a la temperatura ambiente y, la reacción, se extinguió con sílice, seguido de NaHCO<sub>3</sub>, y, la mezcla se extrajo, con EtOAc. El producto 7c, se empleó, sin purificación adicional, en las reacciones subsiguientes. Rendimiento productivo (198 mg, 96%).

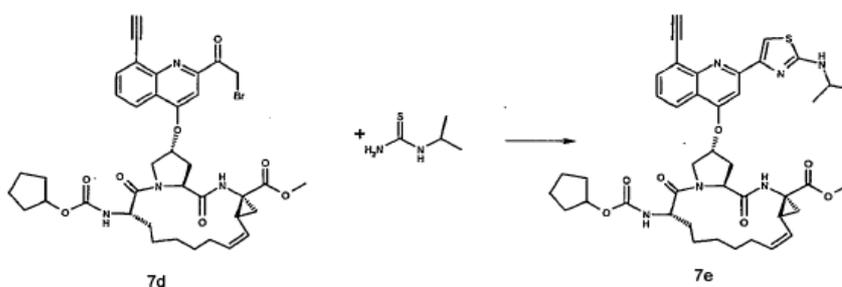
30

Etapa D



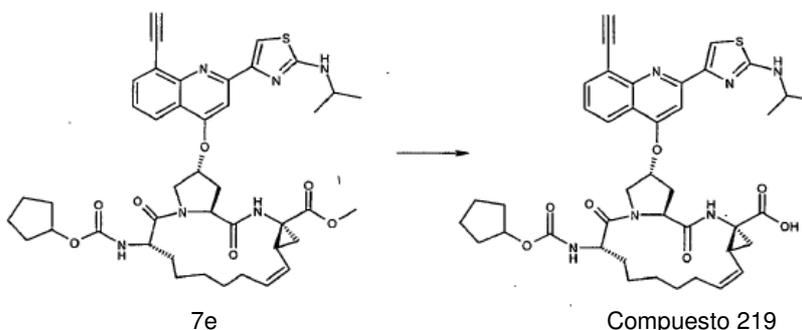
- 5 Se procedió a añadir HBr (48%, 0,12 ml, 0,73 mmol), a una solución de la diazoacetona 7c (200 mg, 0,28 mmol) en THF (25 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se añadió bicarbonato sódico (solución saturada) y, la mezcla, se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico, se secó, se filtró y se concentró y, el producto 7d, se empleó en la reacción subsiguiente, sin ninguna purificación (200 mg, 93%): MS ES+ = 763,2

#### Etapa E



- 10 Una mezcla de la  $\alpha$ -bromoacetona 7d (50 mg; 0,066 mmol) y de isopropiltiourea (7,7 mg, 0,066 mmol) en iPrOH, se calentó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, hasta que la reacción, pareciera haberse completado, mediante RP-HPLC y MS. La mezcla, se concentró y, el residuo 7ew, se empleó en las reacciones subsiguientes, sin ninguna purificación adicional. MS ES+ = 783,3.

#### 15 Etapa F



- 20 Se procedió a añadir una solución 1M de NaOH (0,64 ml, 0,64 mmol) al éster 7e de partida (50 mg, 0,064 mmol) en una mezcla de disolventes consistente en THF / MeOH / agua (factor de relación 2:1:1, 4 ml de volumen total) y, la mezcla, se dejó, en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. La mezcla, se concentró, se diluyó sobre DMSO y se purificó mediante HPCL de preparación (H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN / 0,6% TFA). Las fracciones puras, se combinaron y, los disolventes, se eliminaron mediante liofilización, para obtener el compuesto 219, como un sólido de color blanco (12 mg, 24).

25 MS ES+ = 769,3, ES- = 767,3.

<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: 12,20 -12,50 (br, s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,90 - 7,97 (m, 2H); 7,64 - 7,68 (m, 1H); 7,44 - 7,48(m, 1H); 5,48 - 5,60 (m, 2H); 5,27 (t, J = 9,5 Hz, 1H); 4,46 - 4,60 (m, 4H); 4,06 - 4,09 (m, 1H); 3,85 - 3,93 (m, 2H); 2,40 - 2,46 (m, 1H); 2,12 - 2,18 (m, 1H); 1,13 - 1,78 (m, 29H); pureza mediante RP-HPLC 93,8 % (220 nm).

- 30 EJEMPLO 8  
Los compuestos siguientes, se realizan utilizando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente, arriba, utilizando reactivos apropiados.

#### 35 Compuesto 106

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99-7,77 (m, 1H), 7,72-7,59 (m, 1H), 7,54 (brs, 1H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,59-5,47 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,58-4,40 (m,

3H), 4,11-3,85 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,80-3,40 (m, bajo H<sub>2</sub>O, 1H), 2,59-2,45 (m, bajo DMSO, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 19H), 1,26 (br d, J = 6,2 Hz, 6H).

M.S.(electrospray) : 853,3 (M-H)- 853,3 (M+H)<sup>+</sup> 855,3 (M+H)<sup>+</sup> . Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa(0,06 % TFA;CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 96 %

5

Compuesto 108

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,57-5,46 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,62-4,44 (m, 3H), 4,13-4,03 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,86 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, bajo DMSO, 4H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,82-1,20 (m, 1 9H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

10

M.S.(electrospray) : 821,2 (M-H)- 823,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa(0,06% TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 97%

Compuesto 110 (Compuesto de referencia)

15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,58-5,42 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,18-3,90 (m, bajo H<sub>2</sub>O, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,58-2,44 (m, bajo DMSO, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,83-1,15 (m, 19H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

20

M.S.(electrospray) : 815,3 (M-H)- 817,4 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa(0,06% TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O): 99%

Compuesto 112

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,57-5,46 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 2H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,14-3,87 (m, bajo H<sub>2</sub>O, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,62-2,44 (m, bajo DMSO, 4H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,82-1,15 (m, 19H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

M.S.(electrospray) : 805,2 (M-H)- 807,3 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa(0,06% TFA;CH<sub>3</sub>CN :H<sub>2</sub>O) : 99%

30

Compuesto 202 (Compuesto de referencia)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)-12,31 (s,1H); 8,60 (s, 1H); 7,96 (s,1H); 7,90 (s, J= 8Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,45-7,37 (m, 2H); 7,25 (d, J= 7Hz, 1H); 5,5-5,43 (m, 3H); 5,3-5,23 (m, 2H); 4,65-4,54 (m, 2H); 4,15-4,05 (m, 1H); 3,95-3,87 (m, 1H); 2,55 (m,3H, bajo señal de DMSO-d<sub>6</sub>); 2,40-2,14 (m, 3H); 1,84-1,05 (m, 30H).

35

MS (ESI) (M+H)= 859,5; (M-H)= 857,4

Compuesto 207 (Compuesto de referencia)

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)-11,88(s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 -7,36 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,54-5,45 (m, 2H), 5,29-5,24 (m, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 3H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,55 (s, 3H, bajo señal de DMSO), 2,38- 2,32 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,80 - 1,30 (m, 20H), 1,28 (d, J= 6 Hz, 6H).

MS (ESI) (M+H)= 835,4, (M-H)= 833,3,

Compuesto 214 (Compuesto de referencia)

45

M.S.(electrospray) : 815,4 (M-H)<sup>-</sup> 813,4 (M+H)<sup>+</sup>. Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa (0,06% TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O) : 98,9%.

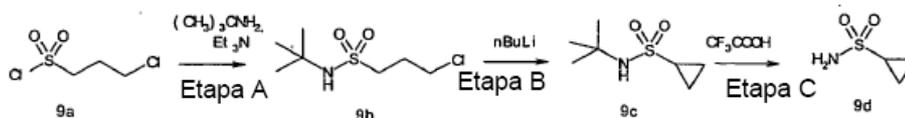
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,28 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 - 8,06 (m, 2H), 7,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,47 - 5,53 (m, 2H), 5,24 - 5,29 (m, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 2H), 4,42 - 4,46 (m, 1H), 4,09 - 4,4,13 (m, 1H), 3,90 - 3,93 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,53 - 2,59 (m, 2H), 2,32 - 2,40 (m, 3H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 1,16 - 1,75 (m, 20H), 1,03 (s, 9H).

50

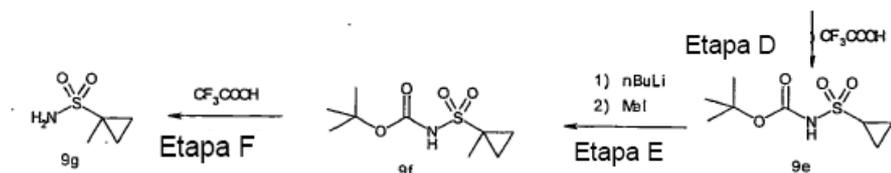
EJEMPLO 9

Síntesis de los fragmentos de sulfonamida 9d y 9g:

55



60



65

Etapa A

Un matraz de tres bocas de 3 litros de capacidad, seco, equipado con una barra de agitación magnética, embudo de adición, y tubo de entrada para argón, se roció con argón y, a continuación, éste se cargó con cloruro de 3-cloropropanosulfonilo 9a (100,48 g, 0,57 mol, 1,0 equivalentes). Se procedió a transferir diclorometano anhidro (900 ml) al interior del matraz, vía una cánula y, a continuación, la mezcla, se enfrió en un baño de hielo / agua y se añadió tert.-butilamina (72 ml, 0,68 mol, 1,2 equivalentes). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, se procedió a añadir una solución de trietilamina (158 ml, 1,13 mol, 2,0 equivalentes) en diclorometano anhidro (100 ml), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 45 minutos, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con HCl 1N (3 x 400 ml) y salmuera. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta secado, para proporcionar el compuesto 9b, con un sólido de color naranja-beige. (107,04 g, 88% de rendimiento productivo). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4,46 (s, 1H), 3,71 (tr, 2H), 3,25 (tr, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

15 Etapa B

Un matraz de tres bocas de 5 litros de capacidad, seco, equipado con una barra de agitación magnética, tubo de entrada para argón y 2 embudos de adición, se roció con argón y se transfirió THF anhidro (1,5 l), al interior del matraz, vía una cánula, y se enfrió a una temperatura de -78°C. El compuesto 9b, (96,73 g, 0,453 mol, 1,0 equivalentes), se disolvió en THF anhidro (390 ml) y, la solución, se transfirió al interior de uno de los embudos de adición. Al otro embudo de adición, se le transfirió una solución de n-butil-litio (2,5 M en hexano, 390 ml, 0,975 mol, 2,15 equivalentes) y, las soluciones en los embudos de adición, se añadieron al matraz, simultáneamente, en un transcurso de tiempo de 4 horas. Cuando se hubo completado la adición, la mezcla, se dejó calentar a la temperatura ambiente. Una vez que la temperatura interior había alcanzado ~0°C, la reacción, se extinguió mediante la adición, mediante procedimiento de goteo, de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml). El THF, se eliminó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 l) y agua (1 l). Las capas, se separaron y, la capa orgánica, se lavó con agua (2 x 1 l) y salmuera (800 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron hasta secado. El compuesto 9c, se obtuvo como un sólido de color naranja – beige (77,32 g, 96% de rendimiento productivo). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4,25 (s, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (m), 1,01 (m).

Etapa C

Se procedió a cargar un matraz 2 litros de capacidad, seco, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador, con el compuesto 9c (82,53 g, 0,466 mol, 1,0 equivalentes), diclorometano (400 ml) y ácido trifluoroacético (460 ml, 5,97 mol, 13 equivalentes). La mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se dejó enfriar, y se evaporó y co-evaporó, varias veces, con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para eliminar la mayoría de la TFA. El producto crudo, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, en una relación de 95:5 y NH<sub>4</sub>H, y se purificó, mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : NH<sub>4</sub>H, en una relación de 95 : 5 : 1). Se obtuvo el compuesto 9d, como un sólido de color beige (46,38 g, 7% de rendimiento productivo). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 6,79 (s, 2H), 2,54 (1H, bajo un pico de DMSO), 0,92 (4H).

Etapa D

A la ciclopropanosulfonamida sólida 9d (1,51 g; 12,46 mmol), se le añadieron, en la secuencia indicada: dicarbonato de di-ter.-tubilo (3,26 g; 14,95 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (15 ml), trietilamina (2,6 ml; 18,65 mmol) y dimetilaminopiridina (76 mg; 0,622 mmol). La solución resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, subsiguientemente, se evaporó hasta casi secado. El residuo, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl acuoso 1N (3X) y salmuera (1X), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó hasta secado, para proporcionar la boc-ciclopropilsulfonamida 9e, como un sólido de color blanco (2,6 g; 94%).

Etapa E

A una solución enfriada (-78°C) de la boc-ciclopropilsulfonamida 9e (500 mg, 2,26 mmol) en THF anhidro (15 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, n-BuLi (2,1 ml; 520 mmol) y, la mezcla, se dejó en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de -78°C. Se procedió a añadir 2 porciones de yoduro de metilo (cada una de 280 µl; 4,52 mmol), con una hora de intervalo y, la mezcla de reacción, se dejó enfriar, lentamente, a la temperatura ambiente, y se dejó en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se ajustó a un valor pH 3, con HCl acuoso 1N y, el producto, se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos combinados de EtOAc, se lavaron con salmuera (1X), se secaron

(MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se evaporaron hasta secado, para proporcionar el producto alquilado 9f, como un aceite de color amarillo claro. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), sobre gel de sílice, con hexano : EtOAc (9 : 1), como eluyente, para proporcionar el producto crudo, como un aceite de color amarillo (151,9 mg, 29%).

5

### Etapa F

A una solución de Boc-1-metilciclopropanosulfonamida 9f (151,8 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (6 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla, se dejó en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 3,5 horas. La evaporación hasta secado, bajo la acción del vacío, proporcionó el material desprotegido 9g, como un sólido de aspecto parecido a la cera, de una tonalidad blanquecina (79,1 mg, 91%).

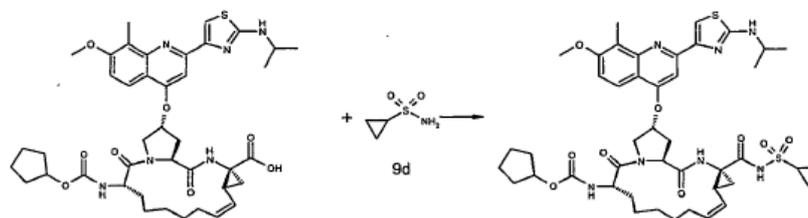
10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4,56 (s, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,43-1,38 (m, 2H), 0,85-0,80 (2H).

### EJEMPLO 10

Síntesis del compuesto 301

15



20

Compuesto 101

Compuesto 301

25

Al ácido (compuesto 101, Ejemplo 3 (125 mg; 0,016 mmol), disuelto en DMF anhidra (4 ml), se le añadió reactivo HATU (87,21 mg; 0,63 mmol), seguido de una adición, mediante procedimiento de goteo, de dedica (138 µl; 0,79 mmol). La solución incolora, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora (la HPLC analítica, indicaba la conversión completa del éster activado) y se añadió la ciclopropilsulfonamida 9d (Ejemplo 7) 76,6 mg; 0,63 mmol), seguido, después de un transcurso de tiempo de 5 minutos, de la adición de DBU (94,5 µl, =,63 mmol). La mezcla de reacción, se dejó en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. LA HPLC analítica, indicaba una conversión casi completa del producto. No se llevó a cabo ningún desarrollo, la mezcla de reacción cruda, se purificó mediante HPLC de preparación (Fase inversa : Combiscreen ODS-AQ, 50 x 20 mm ID S - 5 micrómetros, 120A; λ = 220 nm), utilizando un gradiente lineal y 0,06% TFA CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O, partiendo a partir de un 6 - 100% CH<sub>3</sub>CN. Las fracciones, se analizaron mediante HPLC analítica (Fase inversa : Combiscreen ODS-AQ, 50 x 4,6 mm ID S - 5 micrómetros, 120A; λ = 220 nm) y, las fracciones puras, se combinaron, se concentraron, y se liofilizaron, para proporcionar el compuesto 301, como un sólido amorfo de color amarillo brillante (64,7 mg; 46% de rendimiento productivo). Homogeneidad en HPLC de fase inversa, @ 220 nm ((0,06% TFA; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O), 9%. M.S 892,5 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,1 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 5,68-5,54 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 9,2, 18,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 8,0, 16,8 Hz, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,81 (m, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,44-2,26 (m, 3H), 1,76-0,95 (m, 21H), 1,26 (d, J = 5,7Hz, 6H).

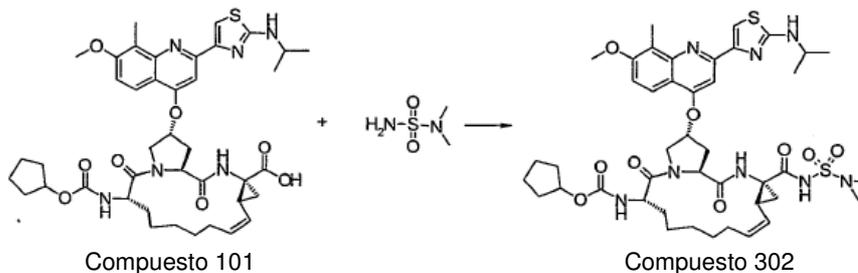
30

35

40

### EJEMPLO 11

Síntesis del compuesto 302:



50

Compuesto 101

Compuesto 302

El ácido (compuesto 11, Ejemplo 3)(100 mg, 0,127 mmol), N,N-dimetilsulfamida (18,9 mg, 0,152 mmol) y DIPEA (0,132 ml, 0,762 mmol) se disolvió en DMF (4 ml) y, a la mezcla, se le añadió DUU (0,076 ml, 0,51 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, se añadió HATU (58 mg, 0,152

mmol), y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. La mezcla de reacción, se concentró y, el residuo, se disolvió en AcOH, se purificó mediante HPLC de preparación (Fase inversa : Combiscreen ODS-AQ, 50 x 20 mm ID S - 5 micrómetros, 120Å;  $\lambda = 220$  nm), utilizando un gradiente lineal y 0,06% TFA CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O, partiendo a partir de un 6 - 100% CH<sub>3</sub>CN. Las fracciones puras, se combinaron, se concentraron, y se liofilizaron, para proporcionar el compuesto 302, como una sal de TF (131,2 mg; 11,6%).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,80 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,09 (d, J~8Hz, 1H), 7,63 (brs, 1H), 7,40 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,35 (brs, 1H), 5,54-5,50 (m, 2H), 5,07 (t, J = 9Hz, 1H), 4,68 (d, J~8Hz, 1H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,10-3,80 (m, 5H), 2,72 (s, 6H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,80 - 1,10 (m, 29H)

EIMS: (M+H) = 895,6, (M-H) = 893,5.

#### 10 EJEMPLO 12

##### Ensayo de NS3-NSA4-proteasa

El ensayo enzimático utilizado para evaluar los presentes compuestos, se encuentran descritos en los documentos de patente internacional WO 00 / 09 543 y WO 00 / 59 929.

#### 15 EJEMPLO 13

Ensayo de replicación del HCV RNA de reportero de luciferasa, a base de células

Ensayo de cultivo:

Las células Hub-7, con un replicón de HCV subgenómico estable, codifica a un gen reportero de luciferasa (expresado como gen de fusión de la luciferasa-FMDV2A-neomicina fosfotransferasa), se establecieron de la forma anteriormente descrita (Lohman et al., 1999, Science 285: 110-113; Vrolijk et al., 2003 J.Virol Methods 110:201-209.), con la excepción en cuanto al hecho de que, las células del replicón, se seleccionaron con 0,25 mg/ml G418. La cantidad de luciferasa expresada mediante células seleccionadas, se correlaciona, directamente, con el nivel de replicación del HCV. Estas células, designadas como células MP-1, se mantienen en el medio "Dulbecco's Modified Earle Medium" (DMEM), suplementado con 10%FBS y 0,25 mg/ml de neomicina (medio standard). Las células, se hacen pasar por tripsinización y se congelan, en 10% FBS/10% DMSO. Durante el ensayo, se utilizó el medio DMEM, suplementado con 10%FBS, con un contenido de 0,5% DSMS y exento de neomicina (Medio de ensayo). El día del ensayo, se procede a tripsinizar las células MP-1, y éstas se diluyen a 100.000 células/ml, en el medio de ensayo. Se distribuyen 100  $\mu$ l, en el interior de cada pozo de la placa de cultivo de 96 hoyos del tipo 96-well ViewPlate® (Packard). La placa, se incuba, a continuación, a una temperatura de 37°C, con 5% CO<sub>2</sub>, durante un transcurso de tiempo de dos horas.

#### Reactivos y Materiales

Producto	Compañía	# Catálogo	Almacenaje
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4°C
DMSO	Sigma	D-2650	RT
PBS de Dulbeccos	Gibco-BRL	14190-136	RT
Suero bovino fetal	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Geneticina (G418)	Gibo-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Tripsina-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
ViewPlate®, Negra	Packard	6005182	RT
Cinta de apoyo, negra	Packard	6005189	RT
Unidad de filtro de 0,22 $\mu$ m de PVDF	Millipore	SLGV025LS	RT
Placa de trituración Deep-Well, de polipropileno	Beckman	26700	RT

#### 35 Preparación del compuesto de ensayo

Se procedió, en primer lugar, a diluir el compuesto de ensayo en DMSO al 100%, en medio de ensayo, hasta una concentración final de DMSO del 0,5%. Se procedió a sonificar (someter a ultrasonidos) la solución, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, y a filtrarla, a través de una unidad de filtro Millipore de 0,22  $\mu$ m. Al interior de la columna 3 de la placa de trituración de polipropileno, del tipo "PolypropilenDeep-Well Titer Plate", de polipropileno, se transfiere el apropiado volumen, al interior del medio de ensayo, con objeto de obtener la concentración de partida (2x) a ser sometida a tests de ensayo. En las columnas 2 y 4 a 12, se añaden 200  $\mu$ l del medio de ensayo (que contienen 0,5% DMSO). Se preparan las diluciones en serie ((1/2), transfiriendo 200  $\mu$ l, desde la columna 3, a la columna 4 y, a continuación, desde la columna 4, a la columna 5, y en forma de serie, hasta la columna 11. Las columnas 2 y 12, son los controles de no inhibición.

#### 45

Adición del compuesto de ensayo a las células:

Se procede a transferir un volumen de 100  $\mu$ l de cada pozo, de la placa de dilución de compuesto, al correspondiente pozo de la placa celular (se utilizan dos columnas, como "control de no inhibición"; se utilizan diez [10] columnas, para la respuesta de dosificación). La placa de cultivo celular, se incubó, a una temperatura de 37°C, con 5% CO<sub>2</sub>, durante un transcurso de tiempo de 72 horas.

#### 50

Ensayo de luciferasa

A continuación del período de incubación de 72 horas, el medio, se aspira de la placa de ensayo de 96 pozos, y se procedió a añadir, a cada pozo, un volumen de 100 µl de tampón de lisis del tipo 1X Glo Lysis Buffer (Promega), previamente calentado, a la temperatura ambiente. La placa, se incubó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, mediante agitación ocasional. Se puso una cinta negra, en el fondo de la placa.

5 Se procedió a añadir, a cada pozo, 100 µl de sustrato de luciferasa del tipo “Brigh-Glo luciferase substrate” (Promega), previamente calentado, a la temperatura ambiente, a lo cual siguió un mezclado suave. Se procedió a determinar la luminiscencia, sobre un instrumento de medición del tipo “Packard Topcount”, utilizando la luminiscencia en el modo de datos (CPS), con un recuento de retardo de 1 minuto y un tiempo de recuento de 2 segundos.

10

Producto	Compañía	# Catálogo	Almacenaje
Tampón de lisis del tipo Glo Lysis Buffer	Promega	E266A	4 °C
Sistema de ensayo de luciferasa del tipo Bright-Glo Luciferasa System	Promega	E2620	-20 °C

15 La determinación de la luminiscencia (CPS), en cada pozo de la placa de cultivo, era una medida de la cantidad de replicación de HCV-RNA, en presencia de varias concentraciones de inhibidor. El % de inhibición, se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - [\text{CPS (Inhibidor)}/\text{CPS (control)}] \times 100$$

20 Se procedió a aplicar un ajuste de curva no lineal, con el modelo de Hill, a los datos de concentración y, se calculó el 50% de concentración efectiva, (EC<sub>50</sub>), mediante la utilización de un sistema de software informático SAS (software estadístico del tipo “Statistical Software”; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

#### EJEMPLO 14

25 Ensayos de especificidad

Los ensayos de especificidad utilizados para evaluar la selectividad de este compuesto, se encuentran descritos en el documento de patente internacional WO 00 /09 543.

30 Cuando los compuestos se evalúan, en los ensayos de especificidad, se encuentra que, los compuestos de la fórmula 1, son selectivos, y que, éstos, no muestran una inhibición significativa, en los ensayos de la elastasa de los leucocitos humanos, y de la Cathepsina B.

#### EJEMPLO 15

Propiedades farmacocinéticas

35 La presente invención, comprende compuestos que muestran propiedades farmacológicas, tales como unos niveles en plasma detectables, en la rata, después de unos transcurros de tiempo de 1 hora y de 2 horas, a partir de una dosis oral de 5 mg/kg.

40 De una forma más explícita, los ensayos que se facilitan abajo, a continuación, como rastreo de absorción oral in vivo, se utilizan para determinar los niveles en plasma de los compuestos de ensayo, en una rata, después de la administración oral:

#### Materiales y métodos:

1. Método utilizado para reunir compuestos de (“selección de la casete”):

45 2. La selección de los compuestos a ser reunidos en el interior de una “casete”, se basaba en su similitud estructural y sus propiedades físico-químicas. Se estableció un método de extracción de fase sólida, aplicable a todos los compuestos seleccionados. Basándose en el test de ensayo inicial, en donde, cada compuesto, se inyectó en el plasma de la rata, mediante HPLC ó HPLC/MS, a una concentración de 05 µM, el tiempo de retención, la masa iónica, y la posible separación entre los compuestos, mediante HPLC y / o HPLC/MS, se utilizaron como base para la reunión de los compuestos 3-4, al interior de la “casete”.

50

2. Vehículo oral y preparación del compuesto:

Cada “casete”, contiene 3 – 4 compuestos, a razón de 5 ó 4 mg/kg, para cada compuesto. Las casetes, se prepararon como una suspensión oral en metilcelulosa acuosa al 0,5%, y un 0,3% de monooleato de polioxietilén (20 sorbitón (Tween-80). El volumen de dosificación, era de 10 ml/kg, vía gavaje oral.

55

3. Dosificación y muestreo de plasma

Se procedió a encerrar ratas machos de la raza Sprague Dawley, durante el transcurso de toda la noche, con acceso a dextrosa acuosa al 10%. Dos ratas, se dosificaron con cada “casete”. Se procedió a recolectar muestras de

plasma (~1 ml), después de unos transcurros de tiempo de 1 hora y 2 horas post-dosificación, de las dos ratas, y se reunieron, para la extracción y análisis posteriores.

4. Extracción y análisis de compuestos:

5 De cada casete, se extrajeron muestras de plasma, después de unos transcurros de tiempo de 1 y de 2 horas, plasma ciego (blanco), plasma ciego inyectado con todos los compuestos, a razón de 0,5 µM cada uno de ellos, mediante el método de extracción en fase sólida. Las muestras, se analizaron mediante HPLC y HPLC/MS, para propósitos comparativos. Las concentraciones de plasma, se estiman en base a la concentración individual estándar de 0,5 µM.

10

Resultados

Cuando se ensayan en el rastreo de exploración anterior, algunos compuestos de esta invención, se encuentran en el plasma, después de unos intervalos de tiempo de 1 hora y de 2 horas, a continuación de la administración oral, con unos niveles en plasma, de hasta 3,5 µM.

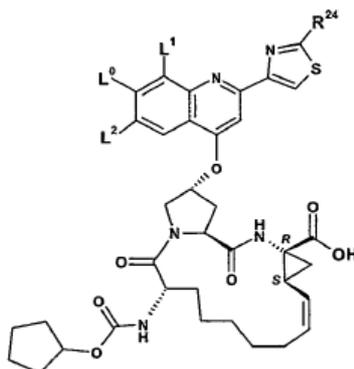
15

Tablas de compuestos

Los compuestos en concordancia con la presente invención, y que se presentan en las Tablas 1 a 3, muestran, de una forma usual, unos valores de IC<sub>50</sub>, iguales o inferiores a aproximadamente 50 nM; y unos valores de EC<sub>50</sub>, iguales o inferiores a aproximadamente 55 nM.

20

TABLA 1



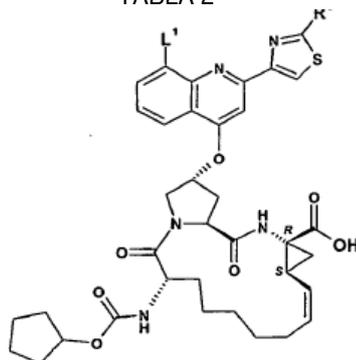
Comp#	L <sup>2</sup>	L <sup>0</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>24</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
101	H	-OMe	Me		789.4
102	H	-OMe	Me		789.3
103	H	-OMe	Me		817.4
104	H	-OMe	Me		803.4
105	H	-OMe	Br		867.3 869.3
106	H	-OMe	Br		853.3 855.3
107	H	-OMe	Cl		809.3 811.3

25

Comp#	L <sup>2</sup>	L <sup>0</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>24</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
108	H	-OMe	Cl		823.3 825.3
109	Me	-OMe	Me		803.4
110	Me	-OMe	Me		817.4
111	H	-OMe	F		793.4
112	H	-OMe	F		807.3
113	H	-OMe	Cl		837.3 839.2
114	H	-OMe	Br		881.2 883.2
115	H	-OMe	Br		881.2 883.2
116	H	-OMe	Br		897.2 899.2

Los compuestos 109 y 110, son compuestos de referencia

TABLA 2



Comp#	L <sup>1</sup>	R <sup>24</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup> (M-H) <sup>-</sup>
201	-SMe		845.3 (M-H) <sup>-</sup>
202	-SMe		859.5
203	-SMe		805.4
204	-SMe		791.3
205	-SMe		819.3
206	-SMe		819.3
207	-SMe		835.4
208	-SO <sub>2</sub> Me		837.3

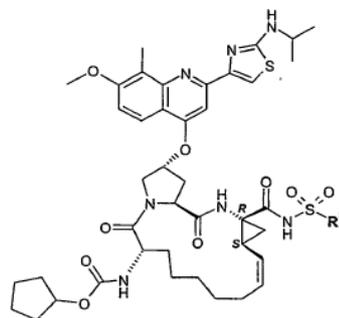
(Continuación Tabla 2)

Comp#	L <sup>1</sup>	R <sup>24</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
209	-SO <sub>2</sub> Me		823.3
210	-SO <sub>2</sub> Me		851.3
211	-SO <sub>2</sub> Me		867.3
212	-Me		759.3
213	-Me		773.3
214	-Me		815.4
215	-Me		787.4
216	-Me		803.4
217			797.4
218			783.3
219			769.3
220			825.4

Los compuestos 201 a 220 de la Tabla 2, son compuestos de referencia

5

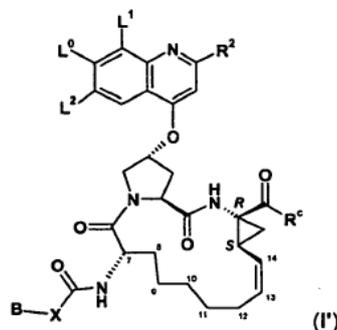
TABLA 3



Comp#	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
301		892.5
302		896.6
303		906.5

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I')



5

e donde,

X, es O ó NH; y B, L<sup>0</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y R<sup>c</sup>, son tal y como se definen a continuación:

R<sup>2</sup>, es arilo (C<sub>6</sub> ó 10) ó Het, en donde, Het, es un heterociclo saturado ó insaturado, (incluyendo a los aromáticos) de cinco, seis, ó de siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos, independientemente seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, encontrándose sustituido, el citado arilo ó

10

Het, con R<sup>24</sup>

en donde, R<sup>24</sup>, es H, halo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3-6</sub>) ó NO<sub>2</sub>; ó

R<sup>24</sup> es R<sup>20</sup>, -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, -NHR<sup>21</sup>, ó -NHCONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en donde,

15

R<sup>20</sup>, se selecciona de entre alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) y alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), en donde, los citados cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituidos con alquilo(C<sub>1-3</sub>);

R<sup>21</sup>, es H ó R<sup>20</sup>, de la forma que se han definido anteriormente, arriba; y

R<sup>22</sup>, es H ó metilo;

B es alquilo(C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) ó alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>),

20

a) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con alquilo(C<sub>1-3</sub>); y

b) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxilo y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>); y

c) en donde, cada uno de los citados grupos alquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con halógeno; y

25

d) en donde, en cada uno de los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos -CH<sub>2</sub>- que no se encuentre directamente unido el uno con el otro, puede encontrarse reemplazado por -O-;

R<sup>c</sup>, es hidroxilo ó -NHSO<sub>2</sub>R<sup>s</sup>, en donde, R<sup>s</sup>, es alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), fenilo, naftilo, piridinilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-fenilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)naftilo ó alquil(C<sub>1-4</sub>)piridinilo; encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente monosustituido con nitro; y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), O-alquilo(C<sub>1-6</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>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, en donde, alquilo(C<sub>1-6</sub>) y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;

30

ó R<sup>s</sup>, es -N(R<sup>N1</sup>)(R<sup>N2</sup>), en donde, R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup>, se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre H, alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), arilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)arilo, en donde, los citados alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), arilo y alquil(C<sub>1-6</sub>)arilo, se encuentran cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-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>, -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>1-6</sub>); ó

35

R<sup>N2</sup> y R<sup>N1</sup>, se encuentran unidas, conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran éstas enlazadas, para formar un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, o un heterociclo bicíclico, saturado o insaturado, de 9 ó 10 miembros, que contiene, cada uno de ellos, de una forma opcional, de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, S y O, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos, con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-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>, -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>1-6</sub>);

45

L<sup>0</sup>, es -OCH<sub>3</sub>;

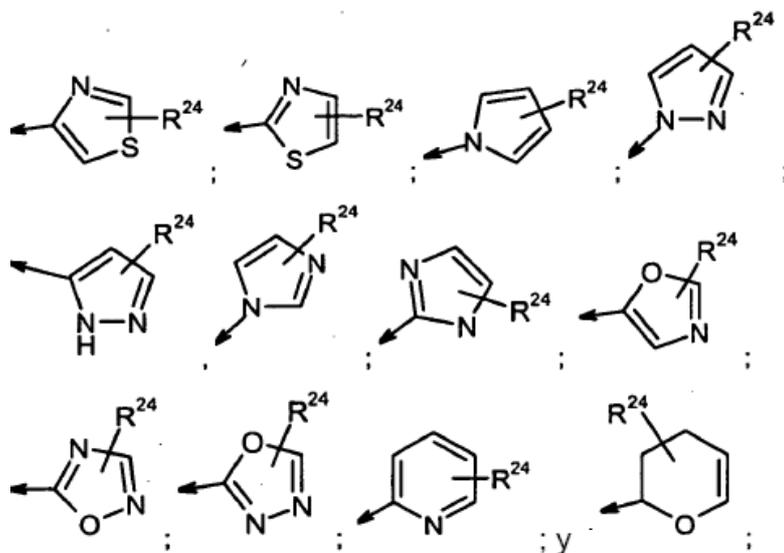
L<sup>1</sup>, es CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, Br u -OMe; y

L<sup>2</sup>, es H

50

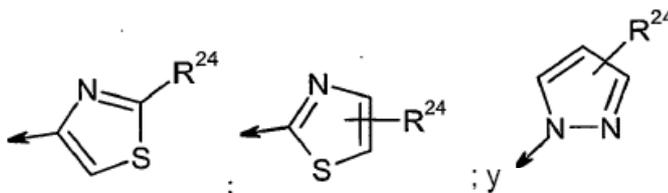
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2.- El compuesto, según la reivindicación 1, en donde, R<sup>2</sup>, es fenilo ó Het, en donde, el citado Het, se selecciona de entre el grupo consistente en:

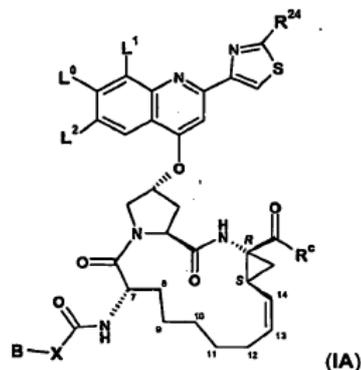


en donde,  $R^{24}$ , es tal y como se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 3.- El compuesto, según la reivindicación 2, en donde,  $R^2$ , es Het, en donde, el citado Het, se selecciona de entre el grupo consistente en:



- 10 4.- El compuesto de la fórmula IA



- en donde,
- 15 B, es alquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ) ó alquil ( $C_{1-4}$ ) ciclo-alquilo ( $C_{3-7}$ ),  
a) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con alquilo ( $C_{1-3}$ ); y  
b) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxí y O-  
20 alquilo ( $C_{1-6}$ ); y  
c) en donde, cada uno de los citados grupos alquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con halógeno; y  
d) en donde, en cada uno de los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos  $-CH_2-$  que no se encuentren directamente unido el uno con el otro, puede encontrarse sustituido por  $-O-$ ;
- 25  $X$ , es O ó NH,  
 $L^0$ , es  $-OCH_3$ ,  
 $L^1$ , es  $CH_3$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $Br$ , u  $-OMe$ ;  
 $L^2$  es H,

$R^{24}$ , es  $R^{20}$ ,  $-NHCOR^{20}$ ,  $-NHCOOR^{20}$ ,  $-NHR^{21}$ , ó  $-NHCONR^{21}R^{22}$ , en donde,  
 $R^{20}$ , se selecciona de entre alquilo( $C_{1-8}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ) y alquil( $C_{1-4}$ )ciclolaquilo( $C_{3-7}$ ), en donde, los citados cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituidos con alquilo( $C_{1-3}$ );

$R^{21}$ , es H ó  $R^{20}$ , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba; y

5  $R^{22}$ , es H ó metilo; y

$R^c$ , es hidroxil ó  $-NHSO_2R^s$ , en donde,  $R^s$ , es alquilo( $C_{1-6}$ ), alqueno( $C_{2-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), alquil( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), fenilo, naftilo, piridinilo, alquil( $C_{1-4}$ )-fenilo, alquil( $C_{1-4}$ )naftilo ó alquil( $C_{1-4}$ )-piridinilo; encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente monosustituido con nitro; y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, hidroxil, ciano, alquilo( $C_{1-6}$ ), alqueno( $C_{2-6}$ ), O-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-CO-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ )) $_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ) y  $-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ )) $_2$ , en donde, alquilo( $C_{1-6}$ ) y O-alquilo( $C_{1-6}$ ), se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;

10 ó  $R^s$ , es  $-N(R^{N2})(R^{N1})$ , en donde,  $R^{N1}$  y  $R^{N2}$ , se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre H, alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), alquil( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), arilo y alquil( $C_{1-6}$ )-arilo, en donde, los citados alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), alquil( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo( $C_{3-7}$ ), arilo y alquil( $C_{1-6}$ )-arilo, se encuentran cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxil, ciano, O-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ )) $_2$ ,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-CO-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ )) $_2$ ,  $-COOH$  y  $COO$ -alquilo( $C_{1-6}$ ); ó

15  $R^{N2}$  y  $R^{N1}$ , se encuentran unidas, conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran éstas enlazadas, para formar un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, o un heterociclo bicíclico, saturado o insaturado, de 9 ó 10 miembros, que contiene, cada uno de ellos, de una forma opcional, de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, S y O, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxil, ciano, O-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ )) $_2$ ,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH$ -alquilo( $C_{1-4}$ ),  $-CO-N$ (alquilo( $C_{1-4}$ )) $_2$ ,  $-COOH$  y  $-COO$ -alquilo( $C_{1-6}$ );  
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

5.- El compuesto según una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde, B, se selecciona de entre tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, 1-metilciclopentilo y 1-metoxiciclohexilo.

30

6.- El compuesto según una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde, N, es ciclopentilo.

7.- El compuesto, según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, X, es O.

35

8.- El compuesto, según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, X, es N.

9.- El compuesto, según una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde,  $R^{24}$ , se selecciona de entre  $R^{20}$ ,  $-NHCOR^{20}$ ,  $-NHCOOR^{20}$ ,  $-NHR^{21}$ , ó  $-NHCONR^{21}R^{22}$ , en donde,

40  $R^{20}$ , se selecciona de entre alquilo( $C_{1-8}$ ), cicloalquilo( $C_{3-7}$ ) y alquil( $C_{1-4}$ )ciclolaquilo( $C_{3-7}$ ), en donde, los citados cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituidos con alquilo( $C_{1-3}$ ); y  $R^{21}$ , es H ó  $R^{20}$ , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba; y  $R^{22}$ , es H ó metilo.

10.- El compuesto, según la reivindicación 9, en donde,  $R^{24}$ , es  $-NHCOR^{20}$ ,  $-NHCOOR^{20}$ , ó  $-NHR^{21}$ .

45

11.- El compuesto, según una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde,  $R^{20}$  y  $R^{21}$ , se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, tert-butilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, encontrándose, los citados grupos cicloalquilo ó alquil-cicloalquilo, opcionalmente mono ó disustituidos con metilo ó etilo.

50

12.- El compuesto, según la reivindicación 11, en donde,  $R^{20}$  y  $R^{21}$ , se seleccionan, cada una de ellas, de una forma independiente, de entre: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,2-dimetilpropilo y ciclopentilmetilo.

55

13.- El compuesto, según una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde,  $R^c$ , es hidroxil.

14.- El compuesto, según una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde,  $R^c$ , es  $-NHSO_2R^s$ , en donde,  $R^s$ ,  $R^s$ , es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, tert-butilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, piridinilo, fenilmetilo, naftilmetilo ó piridinilmetilo;

60

a) encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituidos, con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre flúor, metilo, etilo y propilo; y

b) encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono- ó di-sustituidos, con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxil, trifluorometilo, metoxil, y trifluorometoxil; y

65

c) encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-sustituídos, con un sustituyente seleccionado, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre cloro, bromo, ciano, nitro, etenilo, 1-propenilo,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_3)_3$ , y  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ó

$\text{R}^s$ , es  $-\text{N}(\text{RN}^2)(\text{RN}^1)$ ,

5 en donde,  $\text{R}^{\text{N}1}$  y  $\text{R}^{\text{N}2}$ , se seleccionan, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre H, alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-3</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), fenilo y alquil(C<sub>1-3</sub>)-fenilo; en donde, los citados alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-3</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), fenilo y arilo y alquil(C<sub>1-3</sub>)-fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -alquilo(C<sub>1-4</sub>),  $-\text{N}$ (alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}$ -alquilo(C<sub>1-4</sub>),  $-\text{CO}-\text{N}$ (alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>,  $-\text{COOH}$  y  $\text{COO}$ -alquilo(C<sub>1-6</sub>); ó

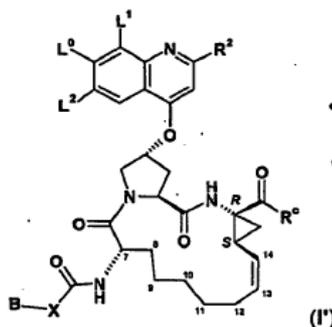
10  $\text{R}^{\text{N}2}$  y  $\text{R}^{\text{N}1}$ , se encuentran unidas, conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran éstas enlazadas, para formar un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, el cual puede encontrarse saturado o insaturado, que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre N, S y O, y encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos, con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, ciano, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -alquilo(C<sub>1-4</sub>),  $-\text{N}$ (alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>,  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}$ -alquilo(C<sub>1-4</sub>),  $-\text{CO}-\text{N}$ (alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>,  $-\text{COOH}$  y  $\text{COO}$ -alquilo(C<sub>1-6</sub>).

15.- El compuesto, según la reivindicación 14, en donde,  $\text{R}^c$ , se selecciona de entre  $-\text{NHSO}_2$ -metilo,  $-\text{NHSO}_2$ -etilo,  $-\text{NHSO}_2$ -(1-metil)etilo,  $-\text{NHSO}_2$ -propilo,  $-\text{NHSO}_2$ -ciclopropilo,  $-\text{NHSO}_2$ -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,  $-\text{NHSO}_2$ -(1-metilciclopropilo),  $-\text{NHSO}_2$ -ciclobutilo,  $-\text{NHSO}_2$ -ciclopentilo,  $-\text{NHSO}_2$ -fenilo y  $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

16.- El compuesto, según la reivindicación 15, en donde,  $\text{R}^c$ , se selecciona de entre  $-\text{NHSO}_2$ -ciclopropilo,  $-\text{NHSO}_2$ -(1-metilciclopropilo) y  $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

25

17.- Un compuesto de la fórmula I'



30 en donde,

X, es O ó NH; y B y  $\text{L}^0$ ,  $\text{L}^1$ ,  $\text{L}^2$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^c$ , son tal y como se definen, de la forma siguiente:

$\text{R}^2$ , es arilo (C<sub>6</sub> ó 10) ó Het, en donde, Het, es un heterociclo saturado ó insaturado, de cinco, seis, ó de siete miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos, independientemente seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, encontrándose sustituido, el citado arilo ó Het, con  $\text{R}^{24}$ ,

35 en donde,  $\text{R}^{24}$ , es H, halo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3-6</sub>) ó  $\text{NO}_2$ ; ó

$\text{R}^{24}$  es  $\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NHCOR}^{20}$ ,  $-\text{NHCOOR}^{20}$ ,  $-\text{NHR}^{21}$ , ó  $-\text{NHCONR}^{21}\text{R}^{22}$ , en donde,

$\text{R}^{20}$ , se selecciona de entre alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) y alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), en donde, los citados cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituidos con alquilo(C<sub>1-3</sub>);

$\text{R}^{21}$ , es H ó tiene uno de los significados de  $\text{R}^{20}$ , de la forma que se han definido anteriormente, arriba; y

40  $\text{R}^{22}$ , es H ó metilo;

B es alquilo(C<sub>1-10</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) ó alquil(C<sub>1-4</sub>)cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>),

a) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con alquilo(C<sub>1-3</sub>); y

45 b) en donde, cada uno de los citados alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo, puede encontrarse mono- ó di-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre hidroxilo y O-alquilo(C<sub>1-6</sub>);

c) en donde, todos los citados grupos alquilo, pueden encontrarse mono-, di-, ó tri-sustituido con halógeno; y

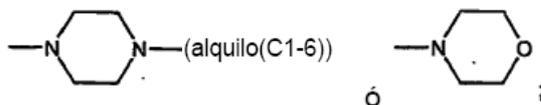
d) en donde, en los citados grupos cicloalquilo que son de 5, 6, ó de 7 miembros, uno o dos grupos  $-\text{CH}_2-$  que no se encuentren directamente unidos el uno con el otro, pueden encontrarse sustituido por  $-\text{O}-$ ;

50 y

$\text{R}^c$ , es hidroxilo ó  $-\text{NHSO}_2\text{R}^s$ , en donde,  $\text{R}^s$ , es alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), fenilo, naftilo, piridinilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-fenilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-naftilo ó alquil(C<sub>1-4</sub>)-piridinilo; encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente mono-, di- ó tri-sustituido con sustituyentes seleccionados, cada uno de ellos, de una forma independiente, de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C<sub>1-4</sub>), O-alquilo(C<sub>1-6</sub>),  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}$ -alquilo(C<sub>1-4</sub>),  $-\text{CO}-$

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 encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con nitro;  
ó R<sup>S</sup>, puede seleccionarse adicionalmente de entre -NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), N(alquilo(C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>, -Het,

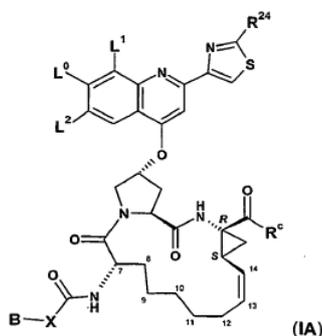
5



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

10

18.- Un compuesto de la fórmula IA:



15 en donde,

B, es ciclopentilo;

X, es O ó NH,

L<sup>0</sup>, es -OCH<sub>3</sub>, L<sup>1</sup>, es CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br, u -OMe; y L<sup>2</sup> es H;

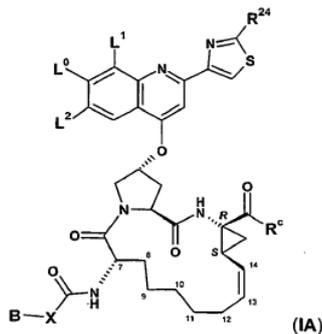
R<sup>24</sup>, es -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, ó -NHR<sup>21</sup>, en donde, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, se seleccionan de una forma independiente, cada

20 una de ellas, de entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,2-dimetilpropilo y ciclopentilmetilo; y

R<sup>c</sup>, es hidroxil.

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

19.- Un compuesto de la fórmula IA:



25

en donde,

B, es ciclopentilo;

X, es O ó NH,

L<sup>0</sup>, es -OCH<sub>3</sub>, L<sup>1</sup>, es CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br, u -OMe; y L<sup>2</sup> es H;

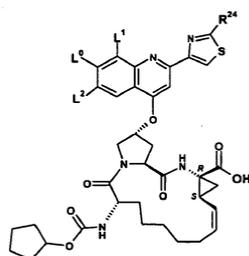
30 R<sup>24</sup>, es -NHCOR<sup>20</sup>, -NHCOOR<sup>20</sup>, ó -NHR<sup>21</sup>, en donde, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, se seleccionan de una forma independiente, cada

una de ellas, de entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,2-dimetilpropilo y ciclopentilmetilo; y

R<sup>c</sup>, es -NHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NHSO<sub>2</sub>-(1-metilciclopropilo) ó -NHSO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

35 20.- Un compuesto de la fórmula



en donde, R<sup>24</sup>, L<sup>0</sup>, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup>, son tal y como se definen, en la tabla que se facilita abajo

Comp#	L <sup>2</sup>	L <sup>0</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>24</sup>	
101	H	-OMe	Me		;
102	H	-OMe	Me		;

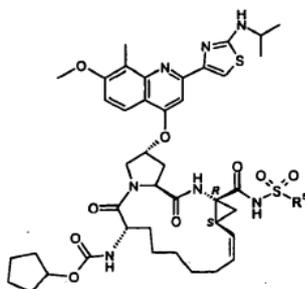
Comp#	L <sup>2</sup>	L <sup>0</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>24</sup>	
103	H	-OMe	Me		;
104	H	-OMe	Me		;
105	H	-OMe	Br		;
106	H	-OMe	Br		;
107	H	-OMe	Cl		;
108	H	-OMe	Cl		;
111	H	-OMe	F		;
112	H	-OMe	F		;
113	H	-OMe	Cl		;
114	H	-OMe	Br		;
115	H	-OMe	Br		; ó
116	H	-OMe	Br		

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

21.- Un compuesto de la fórmula

10



en donde, en donde, R<sup>s</sup>, es tal y como se define, en la tabla que se facilita abajo

Comp#	R <sup>s</sup>	
301		:
302		: ó
303		

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

22.- Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad víricamente efectiva, antihepatitis C, de un compuesto según una o más de las fórmulas 1 a 21, o de una sal o éster de éste, farmacéuticamente aceptable, y un medio portador o soporte, o agente auxiliar, farmacéuticamente aceptable.

23.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 22, la cual comprende, adicionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos otro agente antivírico.

15 24.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 23, en donde, el citado agente antivírico, es la ribavirina.

25.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 23, en donde, el citado agente antivírico, se selecciona de entre otro agente anti-HCV, inhibidor de HIV, inhibidor de HAV e inhibidor de HBV.

20 26.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 25, en donde, el citado otro agente anti-HCV, se selecciona de entre el grupo consistente en agentes inmunomoduladores, otros inhibidores de la HCV NS3 proteasa, inhibidores de HCV polimerasa e inhibidores de otra diana del ciclo de vida del HCV.

25 27.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 26, en donde, el citado agente inmunomodulador, se selecciona de entre el interferón  $\alpha$  y el interferón  $\alpha$  pegilado.

30 28.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 26, en donde, el citado inhibidor de otra diana, en el ciclo de vida del HCV, se selecciona de entre los inhibidores de: helicasa, proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES).

29.- El uso de un compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, según una o más de las reivindicaciones 1 a 21, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección vírica de la hepatitis C, en un mamífero.

35 30.- El uso de la reivindicación 29, en donde, el citado medicamento, está adaptado para la administración del citado compuesto o de la citada sal, en una cantidad víricamente efectiva anti-hepatitis C.

31.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso como medicamento.

40 32.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para el tratamiento o la prevención de la infección por virus de la hepatitis C, en un mamífero.

45 33.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en terapia de combinación, con por lo menos un agente antivírico adicional.

- 34.- El compuesto, según la reivindicación 33, en donde, el citado agente antivírico, es la ribavirina.
- 5 35.- El compuesto, según la reivindicación 33, en donde, el citado otro agente antivírico, se selecciona de entre otro agente anti-HCV, inhibidor de HIV, inhibidor de HAV e inhibidor de HBV.
- 10 36.- El compuesto, según la reivindicación 35, en donde, el citado otro agente anti-HCV, se selecciona de entre agentes inmunomoduladores, otros inhibidores de la HCV NS3 proteasa, inhibidores de HCV polimerasa e inhibidores de otra diana del ciclo de vida del HCV.
- 15 37.- El compuesto, según la reivindicación 36, en donde, el citado agente inmunomodulador, se selecciona de entre el interferón  $\alpha$  y el interferón  $\alpha$  pegilado.
- 20 38.- El compuesto, según la reivindicación 36, en donde, el citado inhibidor de otra diana, en el ciclo de vida del HCV, se selecciona de entre los inhibidores de: helicasa, proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES).
- 25 39.- El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, según una o más de las reivindicaciones 1 a 21, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección vírica de la hepatitis C, en un mamífero, en donde, el medicamento, se prepara para administrarse a una cantidad víricamente efectiva anti-hepatitis C, de una combinación del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, y por lo menos otro agente antivírico.
- 30 40.- El uso de la reivindicación 39, en donde, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, y el por lo menos un agente antivírico, se combinan, en una forma de dosificación individual.
- 35 41.- El uso de la reivindicación 39, en donde, el medicamento, está adaptado para la administración del por lo menos un agente antivírico, previamente, simultáneamente, o a continuación de la administración del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto.
- 40 42.- El uso, según la reivindicación 39, 40 ó 41, en donde, el citado agente antivírico, es la ribavirina.
- 45 43.- El uso, según la reivindicación 39, 40 ó 41, en donde, el citado agente antivírico, se selecciona de entre otro agente anti-HCV, inhibidor de HIV, inhibidor de HAV e inhibidor de HBV.
- 50 44.- El uso, según la reivindicación 43, en donde, el citado otro agente anti-HCV, se selecciona de entre agentes inmunomoduladores, otros inhibidores de la HCV NS3 proteasa, inhibidores de HCV polimerasa e inhibidores de otra diana del ciclo de vida del HCV.
- 55 45.- El uso, según la reivindicación 44, en donde, el citado agente inmunomodulador, se selecciona de entre el interferón  $\alpha$  y el interferón  $\alpha$  pegilado.
- 46.- El uso, según la reivindicación 44, en donde, el citado inhibidor de otra diana, en el ciclo de vida del HCV, se selecciona de entre los inhibidores de: helicasa, proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES).
- 47.- Un procedimiento de inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C, mediante la exposición del virus a una cantidad inhibitoria de la proteasa NS3 vírica de la hepatitis C, de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde, el procedimiento, no pertenece al tratamiento de un cuerpo humano o de animal.
- 48.- Un artículo de fabricación, el cual comprende una composición efectiva para tratar la infección por HCV o para inhibir la proteasa NS3 del HCV y material de envasado, que comprende una etiqueta que indica el hecho de que, la composición, puede utilizarse para tratar la infección por virus de la hepatitis C, en donde, la citada composición, comprende un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 21, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.