



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 478**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61P 31/14** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05768319 .5**

96 Fecha de presentación : **18.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1771454**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

54 Título: **Análogos peptídicos inhibidores de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **20.07.2004 US 589287 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2011

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es: **Bailey, Murray, D.;**
Bhardwaj, Punit;
Ghiro, Elise;
Goudreau, Nathalie;
Halmos, Teddy;
Llinas-Brunet, Montse;
Poupart, Marc-André y
Rancourt, Jean

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 366 478 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

Análogos peptídicos inhibidores de la hepatitis C

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos, procesos para su síntesis y composiciones para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). En concreto, la presente invención da a conocer análogos peptídicos novedosos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos análogos útiles para el tratamiento de la infección por el VHC.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es el principal agente etiológico a nivel mundial de la hepatitis no A no B post-transfusional o comunitaria. Se estima que en todo el mundo hay más de 200 millones de personas infectadas por el virus. Un elevado porcentaje de los portadores quedan infectados crónicamente y muchos progresan a una enfermedad hepática crónica, denominada hepatitis C crónica. Este grupo a su vez presenta un riesgo elevado de enfermedades hepáticas graves como la cirrosis hepática, el carcinoma hepatocelular y la enfermedad hepática terminal de carácter mortal.

El mecanismo por el cual el VHC establece la persistencia viral y provoca una elevada tasa de enfermedad hepática crónica no está completamente aclarado. No se conoce cómo el VHC interactúa y evade el sistema inmunitario del huésped. Además, aún no se ha establecido el papel de las respuestas inmunitarias humoral y celular de protección contra la infección y enfermedad por el VHC. Se ha notificado la utilización de inmunoglobulinas para la profilaxis de la hepatitis vírica asociada a las transfusiones, sin embargo, el Center for Disease Control ("Centro para el control de enfermedades") no recomienda en la actualidad el tratamiento con inmunoglobulinas con este objetivo. La ausencia de una respuesta inmunitaria protectora efectiva está obstaculizando el desarrollo de vacunas o de medidas adecuadas de profilaxis post-exposición, de modo que, a corto plazo, las esperanzas están firmemente centradas en las intervenciones antivirales.

Se han realizado diversos estudios con el objetivo de identificar agentes farmacológicos capaces de tratar de forma efectiva la infección por el VHC en pacientes afectados de hepatitis C crónica. Estos estudios han supuesto la utilización del interferón-alfa solo o en combinación con otros agentes antivirales. Dichos estudios han demostrado que un número substancial de participantes no responde a estos tratamientos, y que de aquellos que responden favorablemente, una gran parte recaen tras la finalización del tratamiento.

La combinación de interferón con ribavirina ha sido aprobada para el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, los efectos secundarios provocados por el IFN (tales como la retinopatía, la tiroiditis, la pancreatitis aguda y la depresión) no mejoran con este tratamiento combinado. Aparentemente, las formas pegiladas de interferón tales como el PEG-Intron® y el Pegasys® pueden en parte hacer frente a estos efectos secundarios perjudiciales pero los fármacos antivirales siguen siendo la estrategia de elección para el tratamiento oral del VHC.

Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar agentes antivirales efectivos para el tratamiento de la infección por el VHC que superen las limitaciones de los tratamientos farmacéuticos existentes.

El VHC es un virus encapsulado ARN de cadena única, sentido positivo de la familia Flaviviridae. El genoma ARN de cadena única del VHC posee una longitud aproximada de 9.500 nucleótidos y un solo marco abierto de lectura (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3.000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida por múltiples sitios mediante proteasas virales y celulares produciendo las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de las proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) es llevada a cabo por dos proteasas virales. La primera (generalmente denominada proteasa NS2/3) escinde la unión NS2-NS3; la segunda (la proteasa NS3) es una serín proteasa contenida en la región N terminal de NS3 y regula todas las escisiones subsiguientes a partir de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece tener múltiples funciones, actuando como cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la ubicación en la membrana de NS3 y otros componentes de la replicasa viral. La formación del complejo de la proteasa NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento que incrementan de la eficiencia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN involucrada en la replicación del VHC.

Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivirales es inactivar los enzimas codificados por el virus que son esenciales para la replicación del mismo. En un ensayo clínico de dos días, se ha demostrado que el inhibidor de la proteasa NS3 del VHC BILN 2061 es efectivo para reducir rápidamente las cargas virales en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (Gastroenterology (2004) 127(5): 1347-1355), proporcionando por lo tanto la

constatación preliminar de la actividad antiviral clínica de los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC.

Se ha observado que la proteasa NS3 posee potencialmente un impacto adicional bloqueando la actividad antiviral celular mediada por IFN en la célula infectada (Foy y otros, Science, 17 Abril 2003). Ello da credibilidad a la hipótesis de que la proteasa NS3/NS4A puede representar una diana terapéutica dual, cuya inhibición tanto puede bloquear la replicación viral como restaurar la respuesta al interferón de las células infectadas por el VHC.

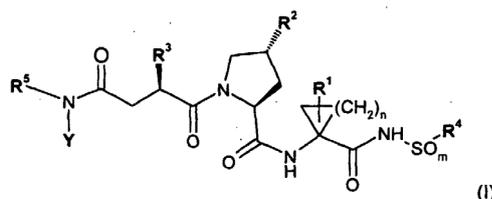
Se han descrito inhibidores de la proteasa NS3 del VHC en las patentes WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim), WO 03/064456 (Boehringer Ingelheim), WO 03/064416 (Boehringer Ingelheim), WO 02/060926 (Bristol-Myers Squibb), WO 03/053349 (Bristol-Myers Squibb), WO 03/099316 (Bristol-Myers Squibb), WO 03/099274 (Bristol-Myers Squibb), WO 2004/032827 (Bristol-Myers Squibb), y WO 2004/043339 (Bristol-Myers Squibb), US 2004/077551, US 2002/111313, US 2004/072761, US 2004/224900 y en Slater y otros, ORGANIC LETTERS, volumen 5 n° 24, 2003, páginas 4.627-4.630.

15 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer ahora compuestos novedosos que son inhibidores de la proteasa NS3. Además, se dan a conocer compuestos activos en cultivo celular.

20 Una ventaja de un aspecto de la presente invención está en el hecho de que los compuestos, según la presente invención, inhiben específicamente la proteasa NS3 y no muestran actividad inhibidora significativa contra otras proteasas serina tales como la elastasa leucocitaria humana (HLE) o proteasas cisteína tales como la catepsina C hepática humana (Cat B).

25 Se halla incluido en el alcance de la presente invención un compuesto de fórmula (I):



en el que
30 **n** es 1 ó 2;

m es 1 ó 2;

R¹ es H, (C₁₋₆)alquilo, (Q₂₋₆)alquenoilo, o (C₂₋₆)alquinoilo; en el que cada uno de dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenoilo, y (C₂₋₆)alquinoilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

R² se selecciona ente -NH-R²⁰, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -SO-R²⁰, -SO₂-R²⁰, -OCH₂-R²⁰, y -CH₂O-R²⁰, en el que

R²⁰ es arilo o **Het**, en el que dicho arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos con **R**²⁰⁰, en el que

R²⁰⁰ es entre uno y cuatro sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre H, halógeno, ciano, (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, arilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo, **Het**, oxo, tioxo, -OR²⁰¹, -SR²⁰¹, -SOR²⁰¹, -SO₂R²⁰¹, -N(R²⁰²)R²⁰¹, y -CON(R²⁰²)R²⁰¹; en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y **Het** se encuentran opcionalmente sustituidos adicionalmente con **R**²⁰⁰⁰;

R²⁰¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H, (C₁₋₆)alquilo, arilo, (C₂₋₄)alquenoilo, (C₂₋₄)alquinoilo, -CO-(C₁₋₆)alquilo y -CO-O-(C₁₋₆)alquilo, en el que cada uno de dichos alquilo y arilo se hallan opcionalmente sustituidos adicionalmente con **R**²⁰⁰⁰;

R²⁰² es H o (C₁₋₆)alquilo

R²⁰⁰⁰ es entre uno y tres sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre halógeno, **R**²⁰⁰³, arilo, **Het**, -OR²⁰⁰¹, -SR²⁰⁰¹, -SOR²⁰⁰¹, -SO₂R²⁰⁰¹, ciano y -N(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰¹), en el que cada uno de dichos arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre (C₁₋₆)alquilo y -O-(C₁₋₆)alquilo.

R²⁰⁰¹ se selecciona en cada caso de forma independiente entre arilo, arilo-(C₁₋₆)alquilo, -C(O)-R²⁰⁰³,

-C(O)O-R²⁰⁰³, -CON(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰⁴) y R²⁰⁰⁴;

R²⁰⁰² se selecciona en cada caso de forma independiente entre H y (C₁₋₆)alquilo;

5 R²⁰⁰³ se selecciona en cada caso de forma independiente entre (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- en el que cada uno de dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo; y

10 R²⁰⁰⁴ se selecciona en cada caso de forma independiente entre H o R²⁰⁰³;

R³ es (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₃)alquilo- en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₄)alquilo, S-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH y -CONH₂;

R⁴ es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo, **Het**, arilo-(C₁₋₄)alquilo-, o **Het**-(C₁₋₄)alquilo-;

20 a) estando cada uno de dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, arilo, **Het**, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo, arilo-(C₁₋₄)alquilo y **Het**-(C₁₋₄)alquilo- opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₆)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dichos (C₁₋₆)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno; y

30 b) estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre nitro, halógeno, hidroxilo, ciano, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, -OCF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, tri(C₁₋₆)alquilsilil, R⁴¹, -C(=O)-R⁴¹, -C(=O)OR⁴¹, -C(=O)N(R⁴²)R⁴¹, -SO₂R⁴¹, y -OC(=O)-R⁴¹;

en el que R⁴¹ se selecciona en cada caso de forma independiente entre:

35 i) H, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, **Het**, o aril-(C₁₋₄)alquilo-O-;
 ii) arilo o ariloxi, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y
 iii) (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre -O-(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, halógeno, (C₂₋₁₀)alqueno, (C₂₋₁₀)alquino, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, arilo, **Het**, ariloxi, y aril-(C₁₋₄)alquilo-O-, en el que cada uno de dichos arilo y ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y

R⁴² se selecciona entre H y (C₁₋₆)alquilo; o

45 R⁴ es -N(R^{N2})(R^{N1}), en el que R^{N1} y R^{N2}, se seleccionan cada uno de ellos de forma independiente entre H, (C₁₋₆)alquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo-; en el que dichos (C₁₋₆)alquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo- están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo; o

50 R^{N2} y R^{N1} están unidos, conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, formando un heterociclo saturado o insaturado monocíclico de entre 3 y 7 miembros opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo, conteniendo opcionalmente dichos heterociclo y heteropoliciclo entre uno y tres heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre N, S y O, y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo;

60 R⁶ es (C₂₋₁₀)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, fenilo, fenil-(C₁₋₃)alquilo-, **Het** o **Het**-(C₁₋₃)alquilo-; en el que cada uno de dichos (C₂₋₁₀)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, fenilo, fenil-(C₁₋₃)alquilo-, **Het** y **Het**-(C₁₋₃)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo, -O-(C₁₋₄)alquilo, -S-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NHC(=O)(C₁₋₄)alquilo, -NHC(=O)O(C₁₋₄)alquilo,

-NH(C=O)NH(C₁₋₄) alquilo, -NH(C=O)N(C₁₋₄) alquilo)₂, -CONH₂, -CONH-(C₁₋₄)alquilo, -CON((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, -COO(C₁₋₆)alquilo, -CO-(C₁₋₆)alquilo, SO₂(C₁₋₄) alquilo, -SO₂NH(C₁₋₄)alquilo; e

Y es H o (C₁₋₆)alquilo;

5 con la condición de que cuando

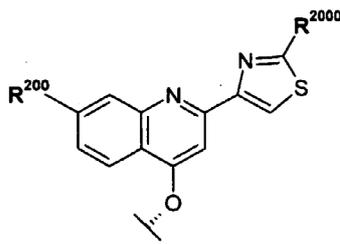
m es 2,

10 n es 1, y

15 **R⁴** se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil-(C₁₋₄)alquilo-, naftil-(C₁₋₄)alquilo- y piridinil-(C₁₋₄)alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dichos (C₁₋₄)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

20 o **R⁴** es (C₃₋₇)cicloalquilo, estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dicho (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

25 entonces **R²** no puede ser



30 en el que

R²⁰⁰ es -O-(C₁₋₄)alquilo, -NH(C₁₋₄)alquilo, o -N((C₁₋₄)alquilo)₂; y

R²⁰⁰⁰ es **R²⁰⁰³** o N(**R²⁰⁰²**)(**R²⁰⁰¹**), en el que

35 **R²⁰⁰¹** se selecciona entre -C(O)-**R²⁰⁰³**, -C(O)O-**R²⁰⁰³**, -CON(**R²⁰⁰²**)(**R²⁰⁰⁴**) y **R²⁰⁰⁴**;

R²⁰⁰² en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

40 **R²⁰⁰³** es (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo, y

R²⁰⁰⁴ es H o **R²⁰⁰³**;

45 en el que **Het**, tal como se utiliza en la presente invención, se define como un heterociclo de entre 3 y 7 miembros que posee entre 1 y 4 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, y el cual está opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo formando un heteropoliciclo de entre 4 y 14 miembros que posee siempre que sea posible entre 1 y 5 heteroátomos, seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre O, N, y S, siendo dicho heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático; o una sal del mismo.

50 Un aspecto de la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva contra el virus de la hepatitis C de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o agente auxiliar farmacéuticamente aceptables.

55

Según una realización de este aspecto, la composición farmacéutica, según la presente invención, comprende adicionalmente una cantidad efectiva terapéuticamente de al menos otro agente antiviral.

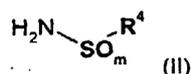
5 También incluida dentro del alcance de la presente invención se halla la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en la presente invención, o una sal aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero o para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

10 Un aspecto adicional de la presente invención da a conocer la utilización de compuestos de fórmula (I), tal como se describe aquí, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos otro agente antiviral, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C.

15 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende una composición efectiva para tratar una infección por el VHC o para inhibir la proteasa NS3 del VHC; material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede ser utilizada para tratar la infección por el virus de la hepatitis C; en el que la composición comprende un compuesto de fórmula (I) según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

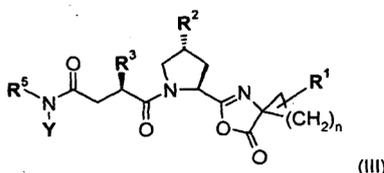
20 En un aspecto adicional de la presente invención se da a conocer un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

(a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



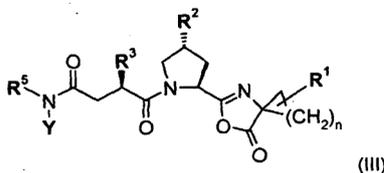
25 en el que R^4 y m son tal como se ha definido en la presente invención, con una base fuerte para formar el anión amida correspondiente y

30 (b) hacer reaccionar una azalactona de fórmula (III):



35 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y y n son tal como se ha definido en la presente invención, con el anión amida de la etapa a).

En aún un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un compuesto intermediario azalactona de fórmula (III):



40 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y y n son tal como se ha definido en la presente invención.

45 Un aspecto adicional de la presente invención es la utilización del intermediario azalactona de fórmula (III) tal como se ha descrito anteriormente en la presente invención en la preparación de un análogo peptídico inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

Aún otro aspecto de la presente invención es la utilización del intermediario azalactona de fórmula (III) tal como se ha descrito anteriormente en la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en la presente invención.

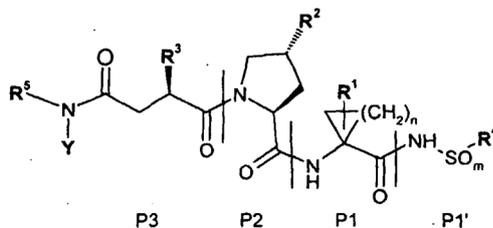
DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

Definiciones

- 5 Tal como se utilizan en la presente invención, se aplicarán las siguientes definiciones a no ser que se especifique lo contrario:

Haciendo referencia a los casos en los que se utiliza (R) o (S) para denominar la configuración absoluta de un sustituyente o centro asimétrico de un compuesto de fórmula I, la denominación se realiza en el contexto de todo el compuesto y no en el contexto del sustituyente o del centro asimétrico solamente.

Las denominaciones "P3, P2, P1 y P1'" tal como se utilizan en la presente invención se refieren a la posición de los residuos de aminoácido empezando por el extremo N terminal de los análogos peptídicos y extendiéndose hacia y más allá del sitio de escisión, es decir del punto de unión en un sustrato del enzima proteasa que habitualmente es escindido por la acción catalítica del enzima proteasa. Por lo tanto, P3 se refiere a la posición 3 desde el lado C-terminal del sitio de escisión, P2, posición 2 desde el lado C-terminal del sitio de escisión, etc. La unión entre los residuos P1 y P1' corresponde al sitio de escisión. Por lo tanto, la posición P1' corresponde a la primera posición de el lado N-terminal del sitio de escisión (ver Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series B257, 249-264 (1970)). En el contexto de los compuestos de fórmula (I) aquí descritos, estas posiciones son tal como se denominan en la fórmula siguiente:



El término "(C_{1-n})alquilo", tal como se utiliza en la presente invención, en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro sustituyente, significa sustituyentes alquilo acíclicos, lineales o ramificados que contienen entre 1 y n átomos de carbono. "(C₁₋₆)alquilo" incluye, sin carácter limitante, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, 1-metiletil (iso-propilo), 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletil (*tert*-butilo), pentilo y hexilo. La abreviatura Me indica un grupo metilo y Et indica un grupo etilo.

El término "(C_{2-n})alqueno", tal como se utiliza en la presente invención, en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, quiere significar un radical insaturado, acíclico lineal o ramificado que contiene entre dos y n átomos de carbono, de los que al menos dos están unidos entre sí mediante un doble enlace. Como ejemplos de dichos radicales se incluyen, sin carácter limitante, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, y 1-butenilo. A no ser que se especifique lo contrario, el término "(C_{2-n})alqueno" se entiende que incluye los estereoisómeros cuando éstos existan, incluyendo, sin carácter limitante, los isómeros (E) y (Z) y mezclas de los mismos. Cuando se sustituye un grupo (C_{2-n})alqueno, se entiende que se sustituye en cualquier átomo de carbono que de otro modo contendría un átomo de hidrógeno, a no ser que se especifique lo contrario.

El término "(C_{2-n})alquino", tal como se utiliza en la presente invención, en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, quiere significar un radical insaturado, acíclico lineal o ramificado que contiene entre dos y n átomos de carbono, de los que al menos dos están unidos entre sí mediante un triple enlace. Como ejemplos de dichos radicales se incluyen, sin carácter limitante, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y 1-butinilo. Cuando se sustituye un grupo (C_{2-n})alquino, se entiende que se sustituye en cualquier átomo de carbono que de otro modo contendría un átomo de hidrógeno, a no ser que se especifique lo contrario.

El término "(C_{3-m})cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente invención, en el que m es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente cicloalquilo que contiene entre 3 y m átomos de carbono e incluye, pero sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "(C_{3-m})cicloalquilo-(C_{1-n})alquilo" tal como se utiliza en la presente invención, en el que n y m son ambos números enteros, significa un radical alquilo que contiene entre 1 y n átomos de carbono al que se une directamente un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y m átomos de carbono, incluyendo, pero sin carácter limitante, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo. A no ser que se especifique lo contrario, un grupo (C_{3-m})cicloalquilo-(C_{1-n})alquilo puede sustituirse ya sea en la parte cicloalquilo o en la parte alquilo o en ambas.

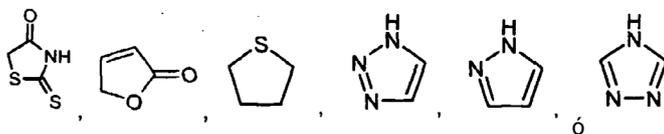
El término "arilo" tal como se utiliza en la presente invención, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar además fusionado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, sin carácter limitante, fenilo, indanilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "aril-(C_{1-n})alquilo" significa un radical alquilo que contiene entre 1 y n átomos de carbono, en el que n es un número entero, al cual se ha unido un grupo arilo. Como ejemplos de aril-(C₁₋₃)alquilo se incluyen, pero sin carácter limitante, bencil(fenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo. A no ser que se especifique lo contrario, un grupo aril-(C_{1-n})alquilo puede sustituirse ya sea en la parte arilo o en la parte alquilo del mismo o en ambas.

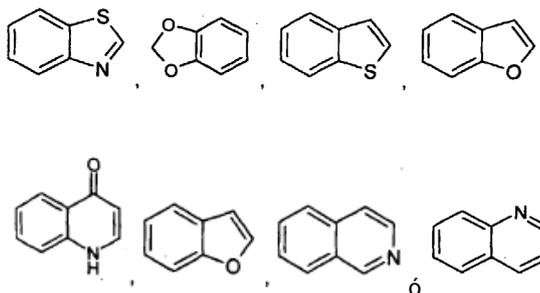
Tal como se utiliza en la presente invención, el término "**Het**" define un heterociclo de entre 3 y 7 miembros que posea entre 1 y 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático, y que opcionalmente se fusiona a al menos otro ciclo formando un heteropoliciclo de entre 4 y 14 miembros que posee siempre que sea posible entre 1 y 5 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, siendo dicho heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático a no ser que se especifique lo contrario.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "heteroátomo" significa O, S o N.

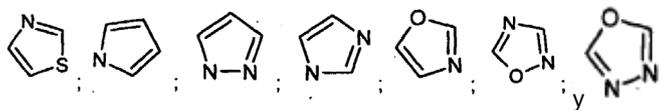
Tal como se utiliza en la presente invención, el término "heterociclo", ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un radical monovalente obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de un heterociclo saturado o insaturado (incluyendo aromático) de entre tres y siete miembros que contiene entre uno y cuatro heteroátomos cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como ejemplos de dichos heterociclos se incluyen, pero sin carácter limitante, azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, tiofeno, furano, hidantoína, diazepina, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, piperazina, homopiperidina, homopiperazina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, piridina-N-óxido o pirimidina, o los heterociclos siguientes:



Tal como se utiliza en la presente invención, el término "heteropoliciclo", ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un heterociclo, tal como se ha definido anteriormente, fusionado con uno o más ciclos adicionales, sean heterociclos u otro tipo de ciclo. Como ejemplos de dichos heteropoliciclos se incluyen, pero sin carácter limitante, indol, bencimidazol, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina, isoquinolina o cumarina, o los siguientes:



Aunque cubierto de forma general bajo el término "**Het**", el término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente invención, define un heterociclo insaturado en el cual los enlaces dobles forman un sistema aromático. Como ejemplos adecuados de heteroarilo se incluyen, pero sin carácter limitante, radicales obtenidos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de los siguientes: piridina, tiofeno, furano,



Tal como se utiliza en la presente invención, el término "**Het**-(C_{1-n})alquilo" significa un radical alquilo que contiene entre 1 y n átomos de carbono, en el que n es un número entero, al cual se une un grupo **Het**. Como ejemplos de

Het-(C₁₋₄)alquilo se incluyen, pero sin carácter limitante, tienilmetil, furilmetil, piperidinilmetil, 2-piridinilmetil, 3-piridinilmetil, 4-piridinilmetil, quinolinilpropil, y similares. A no ser que se especifique lo contrario, el grupo **Het-(C_{1-n})alquilo** puede sustituirse ya sea en la parte **Het** o en la parte alquilo del mismo o en ambas.

5 Tal como se utiliza en la presente invención, el término “heteroarilo-(C_{1-n})alquilo” significa un radical alquilo que contiene entre 1 y n átomos de carbono, en el que n es un número entero, al cual se une un grupo heteroarilo. Como ejemplos de heteroarilo-(C₁₋₃)alquilo se incluyen, pero sin carácter limitante, 2-tienilmetil, 3-tienilmetil, 2-piridinilmetil, 3-piridinilmetil y 4-piridinilmetil.

10 Los términos “O-(C_{1-n})alquilo” o “(C_{1-n})alcoxi”, tal como se utilizan de forma intercambiable en la presente invención, ya sean solos o en combinación con otro radical, significan un átomo de oxígeno unido además a un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene entre 1 i n átomos de carbono, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxí, butoxi y 1,1-dimetiletoxí. Este último radical es conocido de forma común como *tert*-butoxi. Cuando se sustituye un radical O-(C_{1-n})alquilo, se entiende que se sustituye en la parte (C_{1-n})alquilo del mismo.

15 Tal como se utilizan en la presente invención, los términos “S-(C_{1-n})alquilo” o “(C_{1-n})alquiltio”, utilizados de forma intercambiable, se refieren a un átomo de azufre unido además a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que contiene entre 1 i n átomos de carbono. Como ejemplos de (C_{1-n})alquilo se incluyen, pero sin carácter limitante, metiltio (CH₃S-), etiltio (CH₃CH₂S-), propiltio (CH₃CH₂CH₂S-), 1-metileiltio ((CH₃)₂CHS-), 1,1-dimetileiltio ((CH₃)₃CS-), etc.. Cuando se sustituye un radical S-(C_{1-n})alquilo, se entiende que se sustituye en la parte (C_{1-n})alquilo del mismo. Del mismo modo cuando se sustituyen un grupo SO-(C_{1-n})alquilo o SO₂-(C_{1-n})alquilo, se entiende que se sustituyen en la parte (C_{1-n})alquilo de los mismos.

20 Los términos “halo” o “halógeno”, tal como se utilizan de forma intercambiable en la presente invención, significan un sustituyente halógeno seleccionado entre flúor, cloro bromo o yodo.

Tal como se utiliza en la presente invención el término “oxo” significa un átomo de oxígeno unido como sustituyente mediante un doble enlace (=O).

30 Tal como se utiliza en la presente invención el término “tioxo” significa un átomo de azufre unido como sustituyente mediante un doble enlace (=S).

El término “sal del mismo” significa cualquier sal por adición de ácido o base de un compuesto de la presente invención; preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal de un compuesto de fórmula (I) la cual es, dentro del alcance de un criterio clínico razonable, adecuada para ser utilizada en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin producir una toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similar indebidas, y equilibrada con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble en agua o aceite o dispersable, y efectiva para su uso previsto. El término incluye sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales por adición de base farmacéuticamente aceptables. Se encuentran listados de sales adecuadas por ejemplo en, S.M. Birge y otros, J. Pharm. Sci., 1977, 66 pags. 1-19.

45 El término “sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres y las cuales no son biológicamente o de cualquier otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoro acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etansulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfúlico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietansulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilénsulfónico, ácido metansulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, 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-toluensulfónico, ácido undecanoico y similares.

50 El término “sal por adición de base farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres y las cuales no son biológicamente o de cualquier otro modo indeseables, formadas con bases inorgánicas tales como amoniaco o hidróxido, carbonato o bicarbonato de amonio o de un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son particularmente preferentes las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Como sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de amina primarias, secundarias o terciarias, compuestos de aminas cuaternarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina,

dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos tetrametilamonio, compuestos tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilenediamina, resinas poliamina, y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferentes son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término “mamífero” tiene la intención de abarcar humanos, así como mamíferos no humanos susceptibles de ser infectados por el virus de la hepatitis C, incluyendo animales domésticos como vacas, cerdos, caballos, perros y gatos y animales no domésticos.

El término “agente antiviral”, tal como se utiliza en la presente invención, significa un agente (compuesto químico o biológico) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Ello incluye agentes que interfieren ya sea con los mecanismos del huésped o del virus necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Dichos agentes pueden seleccionarse entre: otros agentes anti-VHC, inhibidores del VIH, inhibidores del VHA e inhibidores del VHB. Los agentes antivirales incluyen, por ejemplo, ribavirina, amantadina, VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), Levovirin, Viramidina, XTL-001 y XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals).

El término “otro agente anti-VHC”, tal como se utiliza en la presente invención, significa aquellos agentes que son efectivos para disminuir o prevenir la progresión de los síntomas de enfermedad relacionados con la hepatitis C. Dichos agentes pueden seleccionarse entre: agentes inmunomoduladores, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de otras dianas del ciclo vital del VHC.

El término “agente inmunomodulador”, tal como se utiliza en la presente invención, significa aquellos agentes (compuestos o biológicos) que son efectivos para incrementar o potenciar la respuesta del sistema inmunitario en un mamífero. Los agentes inmunomoduladores incluyen, por ejemplo, interferones de clase I (tales como los interferones α , β , δ , ω , los interferones τ , interferones de consenso e asialo-interferones), interferones de clase II (tales como los interferones γ), interferones pegilados e interferones conjugados, incluyendo, pero sin carácter limitante, interferones conjugados con otras proteínas incluyendo, pero sin carácter limitante, la albúmina.

El término “inhibidor de la proteasa NS3 del VHC”, tal como se utiliza en la presente invención, significa un agente (compuesto químico o biológico) que es efectivo para inhibir la función de la proteasa NS3 del VHC en un mamífero. Los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en 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 2004/037855, WO 2004/039833, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996, WO 2005/028501 y las solicitudes de patente co-pendientes 11/039,698, 11/142,792, 11/142,794, 60/583,543, y 60/589,435; incorporadas a la presente invención por referencia en su totalidad (todas de Boehringer Ingelheim), WO 02/060926, WO 03/053349, WO 03/099274, WO 03/099316, WO 2004/032827, WO 2004/043339, WO 2004/094452, WO 2005/046712 (todas de BMS), WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/113365, WO 2005/010029 (todas de Enanta), WO 2005/037214 (Intermune) y WO 2005/051980 (Schering), y el candidato de Vertex identificado como VX-950.

El término “inhibidor de la polimerasa del VHC”, tal como se utiliza en la presente invención, significa un agente (compuesto químico o biológico) que es efectivo para inhibir la función de una polimerasa del VHC en un mamífero. Ello incluye, pero sin carácter limitante, inhibidores no nucleosídicos y nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC. Como ejemplos de inhibidores de la polimerasa del VHC se incluyen, pero sin carácter limitante, aquellos compuestos descritos en: WO 02/04425 (Boehringer Ingelheim) WO 03/007945 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010141 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/064925 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/065367 (Boehringer Ingelheim), WO 2005/012288 (Genelabs), WO 2004/087714 (IRBM), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/026587 (BMS), WO 03/000254 (Japan Tobacco), y WO 01/47883 (Japan Tobacco), y los candidatos clínicos JTK-003 (Japan Tobacco), HCV 796 (ViroPharma/Wyeth), R-1626 (Roche) y NM 283 (Idenix/Novartis).

El término “inhibidor de otras dianas del ciclo vital del VHC” tal como se utiliza en la presente invención significa un agente (compuesto químico o biológico) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación del VHC en un mamífero que no sea mediante la inhibición de la función de la proteasa NS3 del VHC. Ello incluye agentes que interfieren con los mecanismos ya sea del huésped o del virus necesarios para la formación y/o replicación del VHC en un mamífero. Los inhibidores de otras dianas del ciclo vital del VHC incluyen, por ejemplo, agentes que inhiben una diana seleccionada entre la helicasa, la proteasa NS2/3 o un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) y agentes que interfieren con la función de otras dianas virales, incluyendo, pero sin carácter limitante, la proteína NS5A.

El término “inhibidor del VIH” tal como se utiliza en la presente invención significa un agente (compuesto químico o biológico) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación del VIH en un mamífero. Ello incluye agentes que

interfieren con los mecanismos, ya sea del huésped o del virus, necesarios para la formación y/o replicación del VIH en un mamífero. Los inhibidores del VIH incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleosídicos, inhibidores no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión e inhibidores de la integrasa.

5 El término “inhibidor del VHA” tal como se utiliza en la presente invención significa un agente (compuesto químico o biológico) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación del VHA en un mamífero. Ello incluye agentes que interfieren con los mecanismos, ya sea del huésped o del virus, necesarios para la formación y/o replicación del VHA en un mamífero. Los inhibidores del VHA incluyen, las vacunas contra la hepatitis A, por ejemplo Havrix®(GlaxoSmithKline), VAQTA® (Merck) y Avaxim® (Aventis Pasteur).

10 El término “inhibidor del VHB” tal como se utiliza en la presente invención significa un agente (compuesto químico o biológico) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación del VHB en un mamífero. Ello incluye agentes que interfieren con los mecanismos, ya sea del huésped o del virus, necesarios para la formación y/o replicación del VHB en un mamífero. Los inhibidores del VHB incluyen, por ejemplo, agentes que inhiben la ADN polimerasa viral del VHB o las vacunas contra el VHB. Como ejemplos específicos de inhibidores del VHB se incluyen Lamivudina (Epivir-HBV®) Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil®), DAPD (DXG), L-FMAU (Clevudina®), AM365 (Amrad), Ldt (Telbivudina), monoval-LdC (Valtorcitabina), ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), Fluoro-L y D nucleósidos, Robustaflavona, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), Imino-Sugars (Nonyl-DNJ) (Synergy), HepBzyme; y productos inmunomoduladores tales como: interferon alfa 2b, HE2000 (Hollis-Eden), Theradigm (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), Thymosin alfa-1 (Zadaxin®), vacuna ADN VHB (PowderJect), vacuna ADN VHB (Jefferson Center), antígeno HBV (OraGen), BayHep B® (Bayer), Nabi-HB® (Nabi) y Anti-hepatitis B (Cangene); y productos vacuna VHB tales como los siguientes: Engerix B, Recombivax HB, GenHevac B, Hepacare, Bio-Hep B, TwinRix, Comvax, Hexavac.

25 El término “interferón de clase I” tal como se utiliza en la presente invención significa un interferón seleccionado de un grupo de interferones que todos ellos se unen al receptor tipo I. Ello incluye tanto interferones de clase I naturales como producidos sintéticamente. Como ejemplos de interferones de clase I se incluyen interferones α , β , δ , ω , los interferones τ , interferones de consenso e asialo-interferones, y formas pegiladas de los mismos.

30 El término “interferón de clase II” tal como se utiliza en la presente invención significa un interferón seleccionado de un grupo de interferones que todos ellos se unen al receptor tipo II. Como ejemplos de interferones de clase II se incluyen los γ -interferones.

A continuación se enumeran ejemplos preferentes específicos de estos agentes:

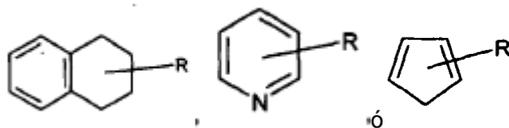
- 35
- agentes antivirales: ribavirina y amantadina;
 - agentes inmunomoduladores: interferones de clase I, interferones de clase II, interferones pegilados e interferones conjugados;
 - inhibidores de la polimerasa del VHC: análogos nucleosídicos y no nucleosídicos;
 - 40 ▪ inhibidores de otras dianas del ciclo vital del VHC: agentes que inhiben una diana seleccionada entre una helicasa, una proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) y agentes que interfieren con la función de otras dianas virales incluyendo, pero sin carácter limitante, una proteína NS5A;
 - inhibidores del VIH: inhibidores nucleosídicos, inhibidores no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión e inhibidores de la integrasa; o
 - 45 ▪ inhibidores del VHB: agentes que inhiben la ADN polimerasa viral o son una vacuna contra el VHB.

Tal como se ha comentado anteriormente, se contempla la terapia combinada en la que un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con al menos un agente adicional seleccionado entre: un agente antiviral, un agente inmunomodulador, otro inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de otra diana del ciclo vital del VHC, un inhibidor del VIH, un inhibidor del VHA y un inhibidor del VHB. Se proporcionan ejemplos de dichos agentes en la sección de Definiciones anterior. Estos agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de la presente invención creando una forma de presentación farmacéutica única. Alternativamente estos agentes adicionales pueden administrarse por separado al paciente como parte de una forma de presentación múltiple, por ejemplo, utilizando un kit. Dichos agentes adicionales pueden administrarse al paciente antes de, concurrentemente con o tras la administración del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Tal como se utiliza en la presente invención, el término “tratamiento” significa la administración de un compuesto o composición según la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la enfermedad por hepatitis C y/o reducir la carga viral en un paciente. El término “tratamiento” también incluye la administración de un compuesto o composición según la presente invención tras la exposición de un individuo al virus pero antes de la aparición de síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o prevenir que el virus alcance niveles detectables en sangre.

65

Tal como se utiliza en la presente invención, la denominación por la cual un sustituyente **R** se dibuja como saliendo desde el centro de un anillo, como, por ejemplo:



5 significa que el sustituyente **R** puede unirse a cualquier posición libre del anillo que de otro modo estaría sustituida con un átomo de hidrógeno, si no se especifica lo contrario.

10 El siguiente signo:



se utiliza en sub-fórmulas para indicar el enlace que está conectado al resto de la molécula tal como se define.

15 REALIZACIONES PREFERENTES

En las realizaciones preferentes siguientes, se describen en detalle grupos y sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención. A no ser que se especifique lo contrario, los grupos, sustituyentes e índices se definen tal como se ha especificado previamente en la presente invención.

20 **n:**

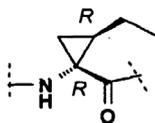
Preferentemente **n** es 1.

25 Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de **n** tal como se especifican en la presente invención puede combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁶**, **Y** y **m** tal como se especifican en la presente invención.

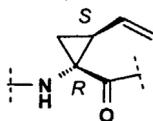
30 **R¹:**

Preferentemente **R¹** se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueniilo, y (C₂₋₆)alquinilo, estando cada uno de ellos sustituidos opcionalmente con entre uno y tres sustituyentes halógeno. Más preferentemente **R¹** es (C₂₋₆)alqueniilo o (C₂₋₆)alquilo. Incluso más preferentemente **R¹** es etilo o etenilo. **R¹** es de forma más preferente etenilo.

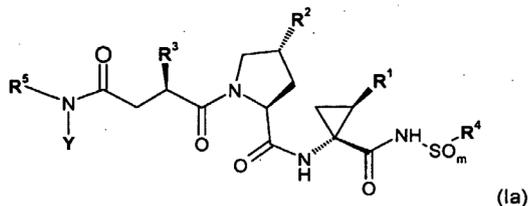
35 En el grupo **P¹**, el sustituyente **R¹** y el carbonilo adoptan una orientación *syn*. Por lo tanto, en el caso de que **R¹** sea etilo y **n** 1, los átomos de carbono asimétricos en el grupo ciclopropilo adoptan una configuración *R,R* según la sub-fórmula:



40 En el caso de que **R¹** sea etenilo y **n** 1, los átomos de carbono asimétricos en el grupo ciclopropilo adoptan la configuración *R,S* según la sub-fórmula:



Por lo tanto, en una realización preferente, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (Ia):



5 Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^1 tal como se especifican en la presente invención puede combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , n , y m tal como se especifican en la presente invención.

m :

10 Preferentemente m es 2. Alternativamente preferentemente m es 1.

En aún otra realización preferente de la presente invención, son compuestos preferentes de fórmula (I) aquellos en los que m es 2, n es 1 y R^1 es etilo o etenilo.

15 Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de m tal como se especifican en la presente invención puede combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , Y y n tal como se especifican en la presente invención.

R^2 :

20 Preferentemente R^2 se selecciona entre $-O-R^{20}$ o $-S-R^{20}$, en el que R^{20} es tal como se ha definido en la presente invención y con la condición de que cuando

m de la fórmula (I) es 2,

25

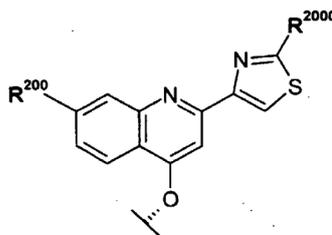
n de la fórmula (I) es 1, y

30 R^4 se selecciona entre (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-6}) alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil- (C_{1-4}) alquilo naftil- (C_{1-4}) alquilo- y piridinil- (C_{1-4}) alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C_{1-4}) alquilo, $O-(C_{1-6})$ alquilo, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4})$ alquilo, $-CO-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquilo y $-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$; en el que dichos (C_{1-4}) alquilo y $O-(C_{1-6})$ alquilo están ambos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

35 o R^4 es (C_{3-7}) cicloalquilo, estando dicho (C_{3-7}) cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C_{1-4}) alquilo, $O-(C_{1-6})$ alquilo, $-OCF_3$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4})$ alquilo, $-CO-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquilo y $-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$, en el que dicho (C_{1-4}) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

40

entonces R^2 no puede ser



en el que

45

R^{200} es $-O-(C_{1-4})$ alquilo, $-NH(C_{1-4})$ alquilo, o $-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$; y

R^{2000} es R^{2003} o $N(R^{2002})(R^{2001})$, en el que

R^{2001} se selecciona entre $-C(O)-R^{2003}$, $-C(O)O-R^{2003}$, $-CON(R^{2002})(R^{2004})$ y R^{2004} ;

5 R^{2003} es (C_{1-8}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo-, en el que dichos (C_{3-7}) cicloalquilo y (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C_{1-3}) alquilo, y

R^{2004} es H o R^{2003} ;

10 Más preferentemente R^2 es $-O-R^{20}$ en el que R^{20} es tal como se ha definido en la presente invención; y con la condición de que cuando

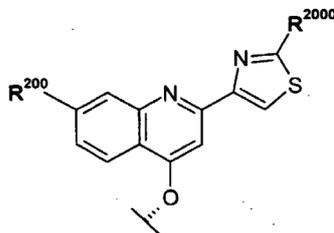
m de la fórmula (I) es 2,

15 n de la fórmula (I) es 1, y

20 R^4 se selecciona entre (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-6}) alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil- (C_{1-4}) alquilo, naftil- (C_{1-4}) alquilo- y piridinil- (C_{1-4}) alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C_{1-4}) alquilo, $O-(C_{1-6})$ alquilo, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4})$ alquilo, $-CO-N((C_{1-4})alquilo)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquilo y $-N((C_{1-4})alquilo)_2$; en el que dichos (C_{1-4}) alquilo y $O-(C_{1-6})$ alquilo están ambos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

25 o R^4 es (C_{3-7}) cicloalquilo, estando dicho (C_{3-7}) cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C_{1-4}) alquilo, $O-(C_{1-6})$ alquilo, $-OCF_3$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4})$ alquilo, $-CO-N((C_{1-4})alquilo)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquilo y $-N((C_{1-4})alquilo)_2$, en el que dicho (C_{1-4}) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

30 entonces R^2 no puede ser



en el que

35 R^{200} es $-O-(C_{1-4})$ alquilo, $-NH(C_{1-4})$ alquilo, o $-N((C_{1-4})alquilo)_2$; y

R^{2000} es R^{2003} o $N(R^{2002})(R^{2001})$, en el que

40 R^{2001} se selecciona entre $-C(O)-R^{2003}$, $-C(O)O-R^{2003}$, $-CON(R^{2002})(R^{2004})$ y R^{2004} ;

R^{2002} en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

45 R^{2003} es (C_{1-8}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo-, en el que dichos (C_{3-7}) cicloalquilo y (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C_{1-3}) alquilo, y

R^{2004} es H o R^{2003} ;

50 Incluso más preferentemente, R^2 es $-O-R^{20}$ y R^{20} es **Het**, estando dicho **Het** opcionalmente sustituido con R^{200} , en el que R^{200} es tal como se ha definido en la presente invención; y con la condición de que cuando

m de la fórmula (I) es 2,

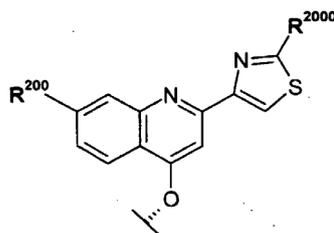
55 n de la fórmula (I) es 1, y

R^4 se selecciona entre (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-6}) alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo,

fenil-(C₁₋₄)alquilo, naftil-(C₁₋₄)alquilo- y piridinil-(C₁₋₄)alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dichos (C₁₋₄)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están ambos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

o R⁴ es (C₃₋₇)cicloalquilo, estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dicho (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

entonces R² no puede ser



en el que

R²⁰⁰ es -O-(C₁₋₄)alquilo, -NH(C₁₋₄)alquilo, o -N((C₁₋₄)alquilo)₂; y

R²⁰⁰⁰ es R²⁰⁰³ o N(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰¹), en el que

R²⁰⁰¹ se selecciona entre -C(O)-R²⁰⁰³, -C(O)O-R²⁰⁰³, -CON(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰⁴) y R²⁰⁰⁴;

R²⁰⁰² en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

R²⁰⁰³ es (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo, y

R²⁰⁰⁴ es H o R²⁰⁰³;

Incluso más preferentemente, cuando R² es -O-R²⁰⁰ y R²⁰⁰ es **Het**, **Het** comprende un heterociclo que contiene al menos un heteroátomo nitrógeno, y está no sustituido o sustituido con R²⁰⁰, en el que R²⁰⁰ es tal como se ha definido en la presente invención; y con la condición de que cuando

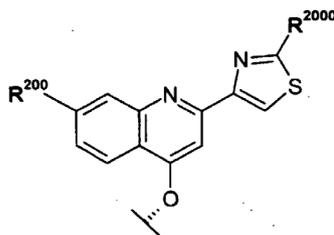
m de la fórmula (I) es 2,

n de la fórmula (I) es 1, y

R⁴ se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil-(C₁₋₄)alquilo, naftil-(C₁₋₄)alquilo- y piridinil-(C₁₋₄)alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dichos (C₁₋₄)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están ambos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

o R⁴ es (C₃₋₇)cicloalquilo, estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dicho (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

entonces R² no puede ser



en el que

5 R^{200} es -O-(C₁₋₄)alquilo, -NH(C₁₋₄)alquilo, o -N((C₁₋₄)alquilo)₂; y

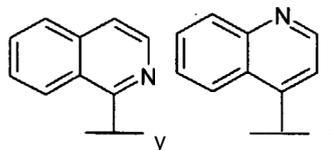
R^{2000} es R^{2003} o N(R^{2002})(R^{2001}), en el que

10 R^{2001} se selecciona entre -C(O)- R^{2003} , -C(O)O- R^{2003} , -CON(R^{2002})(R^{2004}) y R^{2004} ;

R^{2002} en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

15 R^{2003} es (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo, y R^{2004} es H o R^{2003} ;

Todavía más preferentemente, cuando R^2 es -O- R^{20} y R^{20} es **Het**, **Het** está no sustituido o sustituido con R^{200} , en el que R^{200} es tal como se ha definido en la presente invención; y **Het** es un grupo seleccionado entre:



20

con la condición de que cuando

25 m de la fórmula (I) es 2,

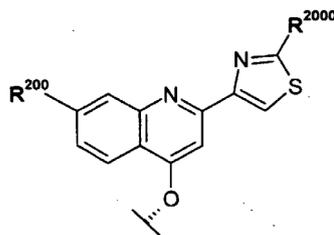
n de la fórmula (I) es 1, y

30 R^4 se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil-(C₁₋₄)alquilo, naftil-(C₁₋₄)alquilo- y piridinil-(C₁₋₄)alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dichos (C₁₋₄)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están ambos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

35 o R^4 es (C₃₋₇)cicloalquilo, estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dicho (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

40

entonces R^2 no puede ser



en el que

5 R^{200} es -O-(C₁₋₄)alquilo, -NH(C₁₋₄)alquilo, o -N((C₁₋₄)alquilo)₂; y

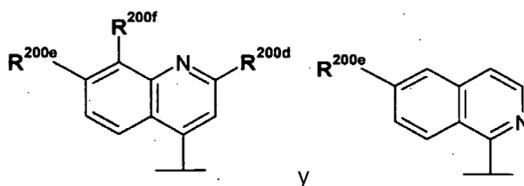
R^{2000} es R^{2003} o N(R^{2002})(R^{2001}), en el que

10 R^{2001} se selecciona entre -C(O)- R^{2003} , -C(O)O- R^{2003} , -CON(R^{2002})(R^{2004}) y R^{2004} ;

R^{2002} en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

15 R^{2003} es (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo, y R^{2004} es H o R^{2003} ;

Incluso preferentemente, R^2 es -O- R^{20} en el que R^{20} es **Het**, en el que **Het** es un grupo seleccionado entre:



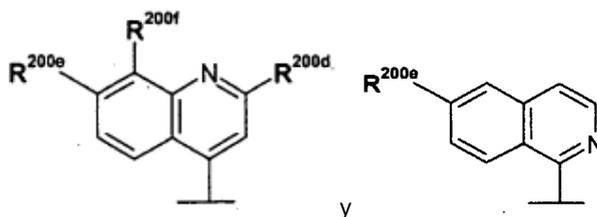
20 en el que

25 R^{200d} es H o -OR²⁰¹, en el que R^{201} es (C₁₋₆)alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente con R^{2000} , en el que R^{2000} es entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₃₋₇)cicloalquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, **Het**, -O-(C₃₋₇)cicloalquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂;

y R^{200e} es H o -OR²⁰¹, en el que R^{201} es (C₁₋₆)alquilo; y

30 y R^{200f} es H, (C₁₋₆)alquilo, -SR²⁰¹, -SOR²⁰¹, -SO₂R²⁰¹ o -OR²⁰¹; en el que -R²⁰¹ es (C₁₋₆)alquilo.

Más preferentemente R^2 es -O- R^{20} , en el que R^{20} es **Het**, en el que **Het** es un grupo seleccionado entre:



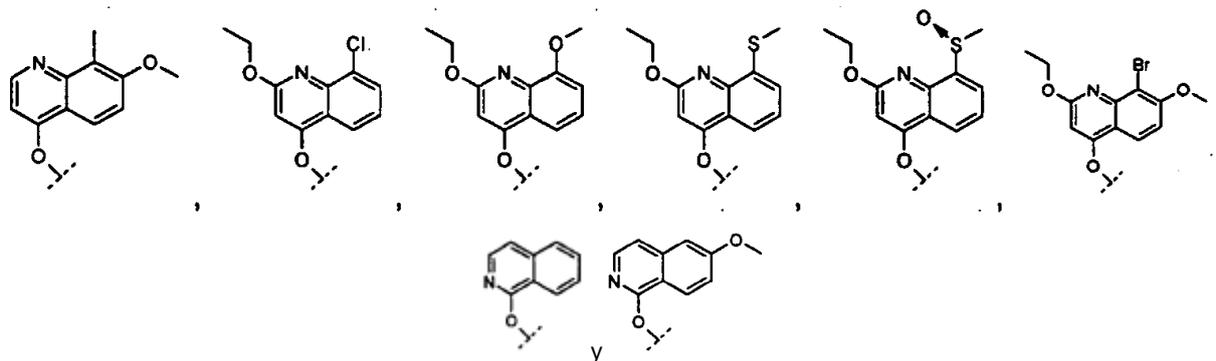
35 en el que

R^{200d} es H o -OR²⁰¹, en el que R^{201} es (C₁₋₆)alquilo;

40 R^{200e} es H o -OR²⁰¹, en el que R^{201} es (C₁₋₆)alquilo; y

R^{200} es H, (C₁₋₆)alquilo, halógeno, -OR²⁰¹, -SR²⁰¹ o -SOR²⁰¹; en el que R^{201} es (C₁₋₆)alquilo.

Por lo tanto, preferentemente, R^2 se selecciona entre:



5 Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^2 tal como se especifican en la presente invención pueden combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , Y n, y m tal como se especifican en la presente invención.

R^3 :

10 R^3 es preferentemente (C_{1-6})alquilo, (C_{3-7})cicloalquilo o (C_{3-7})cicloalquil-(C_{1-3})alquil-, en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes (C_{1-4})alquilo.

15 Más preferentemente, R^3 se selecciona entre etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo; estando dichos etilo, propilo y butilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes metilo y estando dichos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre metilo, etilo y propilo.

20 Más preferentemente incluso R^3 se selecciona entre 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, (1-metilciclopentil)metilo y (1-metilciclohexil)metil.

25 R^3 se selecciona aún de forma más preferente entre 1,1-dimetiletilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 1-metilciclohexil.

R^3 es de forma más preferente 1,1-dimetiletil.

30 Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^3 tal como se especifican en la presente invención pueden combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , Y n, y m tal como se especifican en la presente invención.

R^4 :

35 Preferentemente, R^4 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, **Het**, fenilmetilo, naftilmetilo y **Het**-metilo;

40 a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre flúor y metilo; y

b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi y trifluorometoxi; y

45 c) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, ciano, nitro, $-CO-NH_2$, $-CO-NHCH_3$, $-CO-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ y $-N(CH_3)_2$;

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

En una realización preferente alternativa R^4 se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor; y

b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi; y

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

10 d) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con (C_{1-8}) alquilo, en el que el (C_{1-8}) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ alquilo, hidroxilo, halógeno, (C_{2-10}) alqueno, (C_{2-10}) alquino, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{4-7}) cicloalqueno, arilo, ariloxi, y aril- (C_{1-4}) alquil-O-, en el que tanto los arilo como los ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C_{1-6}) alquilo.

15 Más preferentemente, el grupo R^4 se selecciona entre metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, etenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y fenilo en el que dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, propilo o butilo, estando dichos metilo, etilo, propilo o butilo opcionalmente sustituidos adicionalmente con fenilo, (C_{3-6}) cicloalquilo, (C_{2-6}) alqueno o (C_{1-4}) alkoxi.

20 Más preferentemente R^4 es ciclopropilo o 1-metilciclopropilo.

25 En otra realización preferente alternativa, R^4 es $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})(\text{R}^{\text{N}1})$, en el que $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ se seleccionan ambos de forma independiente entre H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; en el que metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C_{1-4}) alquilo, hidroxilo, ciano, $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ alquilo; o

30 $\text{R}^{\text{N}2}$ y $\text{R}^{\text{N}1}$ están unidos conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, que contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos adicionales cada uno seleccionado de forma independiente entre N, S y O y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C_{1-4}) alquilo, hidroxilo, ciano, $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ alquilo.

35 En aún otra realización preferente alternativa, R^4 es $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})(\text{R}^{\text{N}1})$, en el que $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ se seleccionan ambos de forma independiente entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; en el que dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C_{1-4}) alquilo, hidroxilo, ciano, $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ alquilo; o $\text{R}^{\text{N}2}$ y $\text{R}^{\text{N}1}$ están unidos conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, que contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos adicionales cada uno seleccionado de forma independiente entre N, S y O y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C_{1-4}) alquilo, hidroxilo, ciano, $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ alquilo.

50 Más preferentemente, R^4 es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Por lo tanto, R^4 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, **Het**, fenilmetilo, naftilmetilo y **Het**-metilo;

55 a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre flúor y metilo; y

60 b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi and trifluorometoxi; y

c) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, CF_3 , ciano, nitro, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NHC}_3$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_3)$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

65 en el que **Het** se selecciona entre tienilo, furilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzotienilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazolilo y tetrazolilo;

o R^4 se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

- 5
- a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor; y
- b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, y trifluorometoxi; y
- 10
- c) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, ciano, nitro, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ and $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y
- 15
- d) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con (C_{1-8}) alquilo, en el que (C_{1-8}) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ alquilo, hidroxilo, halógeno, (C_{2-10}) alqueno, (C_{2-10}) alquino, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{4-7}) cicloalqueno, arilo, ariloxi, and aril- (C_{1-4}) alquil-O-, en el que tanto los arilo como los ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C_{1-6}) alquilo

20 o R^4 es $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})(\text{R}^{\text{N}1})$, en el que $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ se seleccionan ambos de forma independiente entre H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; en el que dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C_{1-4}) alquilo, hidroxilo, ciano, $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ alquilo; o

25

$\text{R}^{\text{N}2}$ y $\text{R}^{\text{N}1}$ están unidos, conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, que contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos adicionales cada uno seleccionado de forma independiente entre N, S y O y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C_{1-4}) alquilo, hidroxilo, ciano, $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{COOH}$, y $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ alquilo.

30

35 Más preferentemente, R^4 se selecciona entre metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, etenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo y $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ en el que el ciclopropilo está opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, propilo o butilo, estando dichos metilo, etilo, propilo y butilo opcionalmente sustituidos adicionalmente con fenilo, (C_{3-6}) cicloalquilo, (C_{2-6}) alqueno o (C_{1-4}) alcoxi.

40 De forma más preferente, R^4 es ciclopropilo, 1-metilciclopropilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^4 tal como se especifican en la presente invención pueden combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y n, y m tal como se especifican en la presente invención.

45

R^5 :

Preferentemente R^6 es (C_{2-10}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-3}) alquil-, fenilo o **Het**, en el que **Het** es un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre N, O y S y en el que todos los (C_{2-10}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-4}) alquil-, fenilo y **Het** están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos entre halógeno, $-\text{OH}$, (C_{1-4}) alquilo, $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{S}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{NHC}(\text{=O})(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NHC}(\text{=O})\text{O}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, $-\text{CON}((\text{C}_{1-4})\text{alquilo})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-6})$ alquilo, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-6})$ alquilo, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4})$ alquilo y $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ alquilo.

50

55

Más preferentemente R^6 es (C_{2-10}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, o fenilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, $-\text{OH}$, (C_{1-4}) alquilo y $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquilo.

60

Incluso más preferentemente R^6 es (C_{2-8}) alquilo, (C_{3-6}) cicloalquilo, o fenilo estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo.

Aún más preferentemente, R^6 se selecciona entre etilo, propilo, butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes metilo.

65

Todavía más preferentemente, R^6 se selecciona entre 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclopentilo, 1-metilciclohexilo y fenilo.

5 De forma más preferente R^6 se selecciona entre 1,1-dimetiletilo, ciclopentilo, y fenilo.

Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^6 tal como se especifican en la presente invención pueden combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y n, y m tal como se especifican en la presente invención.

10

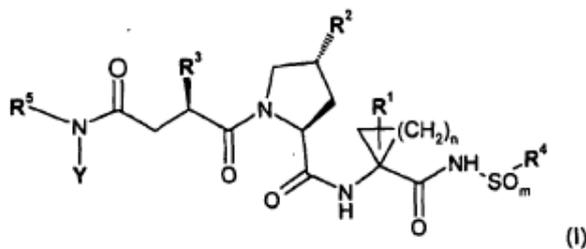
Y:

Preferentemente, Y es H o metilo. Más preferentemente, Y es H.

15 Cualquiera y cada una de las definiciones individuales de Y tal como se especifican en la presente invención pueden combinarse con cualquiera y cada una de las definiciones individuales de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , n, y m tal como se especifican en la presente invención.

Por lo tanto, una realización de la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I):

20



en el que
n es 1 ó 2;

25 m es 1 ó 2;

R^1 es H, (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, o (C₂₋₆)alquinilo; en el que cada uno de dichos (C₁₋₄)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, y (C₂₋₆)alquinilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

30

R^2 se selecciona ente -NH- R^{20} , -O- R^{20} , -S- R^{20} , -SO- R^{20} , -SO₂- R^{20} , -OCH₂- R^{20} , y -CH₂O- R^{20} , en el que

R^{20} es arilo o **Het**, en el que dicho arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos con R^{200} , en el que

35

R^{200} es entre uno y cuatro sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre H, halógeno, ciano, (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, arilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo, **Het**, oxo, tioxo, -OR²⁰¹, -SR²⁰¹, -SOR²⁰¹, -SO₂R²⁰¹, -N(R²⁰²)R²⁰¹, y -CON(R²⁰²)R²⁰¹; en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y **Het** se encuentran opcionalmente sustituidos adicionalmente con R^{2000} ;

40

R^{201} en cada caso se selecciona independientemente entre H, (C₁₋₆)alquilo, arilo, (C₂₋₄)alquenilo, (C₂₋₄)alquinilo, -CO-(C₁₋₆)alquilo y -CO-O-(C₁₋₆)alquilo, en el que cada uno de dichos alquilo y arilo se hallan opcionalmente sustituidos adicionalmente con R^{2000} ;

R^{202} es H o (C₁₋₆)alquilo

45

R^{2000} es entre uno y tres sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre halógeno, R^{2003} , arilo, **Het**, -OR²⁰⁰¹, -SR²⁰⁰¹, -SOR²⁰⁰¹, -SO₂R²⁰⁰¹, ciano y -N(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰¹), en el que cada uno de dichos arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre (C₁₋₆)alquilo y -O-(C₁₋₆)alquilo.

50

R^{2001} se selecciona en cada caso de forma independiente entre arilo, arilo-(C₁₋₆)alquilo, -C(O)- R^{2003} , -C(O)O- R^{2003} , -CON(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰⁴) y R^{2004} ;

R^{2002} se selecciona en cada caso de forma independiente entre H y (C₁₋₆)alquilo;

55

R^{2003} se selecciona en cada caso de forma independiente entre (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- en el que cada uno de dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y

(C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo; y

R²⁰⁰⁴ se selecciona en cada caso de forma independiente entre H o **R**²⁰⁰³;

5

R³ es (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₃)alquilo- en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₄)alquilo, S-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH y -CONH₂;

10

R⁴ es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo, **Het**, arilo-(C₁₋₄)alquilo-, o **Het**-(C₁₋₄)alquilo-;

15

a) estando cada uno de dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, arilo, **Het**, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo, arilo-(C₁₋₄)alquilo y **Het**-(C₁₋₄)alquilo- opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₆)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dichos , (C₁₋₆)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno; y

20

b) estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre nitro, halógeno, hidroxilo, ciano, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, -OCF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, tri(C₁₋₆)alquilsilil, **R**⁴¹, -C(=O)-**R**⁴¹, -C(=O)OR⁴¹, -C(=O)N(R⁴²)R⁴¹, -SO₂R⁴¹, y -OC(=O)-**R**⁴¹;

25

en el que **R**⁴¹ se selecciona en cada caso de forma independiente entre:

- i) H, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, **Het**, o aril-(C₁₋₄)alquilo-O-;
- ii) arilo o ariloxi, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y
- iii) (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre -O-(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, halógeno, (C₂₋₁₀)alqueno, (C₂₋₁₀)alquino, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, arilo, **Het**, ariloxi, y aril-(C₁₋₄)alquilo-O-, en el que cada uno de dichos arilo y ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y

30

35

R⁴² se selecciona entre H y (C₁₋₆)alquilo; o

R⁴ es -N(R^{N2})(R^{N1}), en el que **R**^{N1} y **R**^{N2}, se seleccionan cada uno de ellos de forma independiente entre H, (C₁₋₆)alquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo-; en el que dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo- están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo; o

40

45

R^{N2} y **R**^{N1} están unidos, conjuntamente con el nitrógeno al cual está unidos, formando un heterociclo saturado o insaturado monocíclico de entre 3 y 7 miembros opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo, conteniendo opcionalmente dichos heterociclo y heteropoliciclo entre uno y tres heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre N, S y O, y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo

50

55

R⁶ es (C₂₋₁₀)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que

- a) cada uno de dichos cicloalquilo y cicloalquil-alquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo; y
- b) cada uno de dichos cicloalquilo y cicloalquil-alquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo y O-(C₁₋₄)alquilo; y
- c) cada uno de dichos grupos alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes halógeno; y
- d) en cada uno de dichos grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH₂ no directamente unidos entre sí están opcionalmente remplazados por -O- de manera que el átomo O

60

65

está unido al átomo N al cual está unido R^5 a través de al menos dos átomos C;

o

- 5 R^6 es fenilo, fenil-(C₁₋₃)alquilo-, heteroarilo o heteroarilo-(C₁₋₃)alquilo-; en el que cada uno de dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros poseen entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre N, O y S; en el que dichos fenilo y grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo, -O-(C₁₋₄)alquilo, -S-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CONH₂, -CONH-(C₁₋₄)alquilo, -COOH, -COO(C₁₋₆)alquilo, -CO-(C₁₋₆)alquilo; y

Y es H o (C₁₋₆)alquilo;

con la condición de que cuando

15

m es 2,

n es 1, y

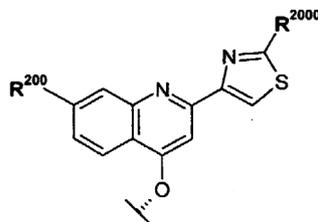
- 20 R^4 se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil-(C₁₋₄)alquilo-, naftil-(C₁₋₄)alquilo- y piridinil-(C₁₋₄)alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dichos (C₁₋₄)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

25

o R^4 es (C₃₋₇)cicloalquilo, estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dicho (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

30

entonces R^2 no puede ser



35

en el que

R^{200} es -O-(C₁₋₄)alquilo, -NH(C₁₋₄)alquilo, o -N((C₁₋₄)alquilo)₂; y

40

R^{2000} es R^{2003} o -N(R^{2002})(R^{2001}), en el que

R^{2001} se selecciona entre -C(O)- R^{2003} , -G(O)O- R^{2003} , -CON(R^{2002})(R^{2004}) y R^{2004} ;

45

R^{2002} en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

R^{2003} es (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo, y

50

R^{2004} es H o R^{2003} ;

en el que **Het** tal como se utiliza en la presente invención se define como un heterociclo de entre 3 y 7 miembros que posee entre 1 y 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, y el cual está opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo formando un heteropolíciclo de entre 4 y 14 miembros que posee siempre que sea posible entre 1 y 5 heteroátomos, seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre O, N, y S, siendo dicho heteropolíciclo saturado,

55

insaturado o aromático; o una sal del mismo.

Según una realización preferente, son preferentes aquellos compuestos de fórmula (I) en los que:

5 **n** es 1;

m es 2;

10 **R**¹ se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, o (C₂₋₆)alquino, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

R² se selecciona entre -O-**R**²⁰ o S-**R**²⁰, siendo **R**²⁰ tal como se ha definido en la presente invención,

15 **R**³ es (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₃)alquil-, estando cada grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₄)alquilo;

R⁴ es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquil-, arilo, **Het**, aril-(C₁₋₄)alquil-, o **Het**-(C₁₋₄)alquilo;

20 a) estando cada uno de dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, arilo, **Het**, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquilo, aril-(C₁₋₄)alquilo y **Het**-(C₁₋₄)alquilo- opcionalmente sustituidos con nitro y opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₆)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dichos (C₁₋₆)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno; y

25 b) estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre nitro, halógeno, hidroxilo, ciano, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, -OCF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, tri(1-6)alquilsilil, **R**⁴¹, -C(=O)-**R**⁴¹, -C(=O)OR⁴¹, -C(=O)N(**R**⁴²)-**R**⁴¹, -SO₂**R**⁴¹, y -OC(=O)-**R**⁴¹;

en los que **R**⁴¹ se selecciona en cada caso de forma independiente entre:

- 35 i) H, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, **Het**, o aril-(C₁₋₄)alquilo-O-;
- ii) arilo o ariloxi, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y
- iii) (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre -O-(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, halógeno, (C₂₋₁₀)alqueno, (C₂₋₁₀)alquino, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, arilo, **Het**, ariloxi, y aril-(C₁₋₄)alquil-O-, en el que cada uno de dichos arilo y ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y

R⁴² se selecciona entre H y (C₁₋₆)alquilo; o

45 **R**⁴ es -N(**R**^{N2})(**R**^{N1}), en el que **R**^{N1} y **R**^{N2}, se seleccionan cada uno de ellos de forma independiente entre H, (C₁₋₆)alquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo-; en el que dichos (C₁₋₆)alquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquil-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo- están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo; o

50 **R**^{N2} y **R**^{N1} están unidos, conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, formando un heterociclo saturado o insaturado monocíclico de entre 3 y 7 miembros opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo, conteniendo opcionalmente dichos heterociclo y heteropoliciclo entre uno y tres heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre N, S y O, y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo;

55 **R**⁵ es (C₂₋₁₀)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o fenilo estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo y -O-(C₁₋₄)alquilo; e

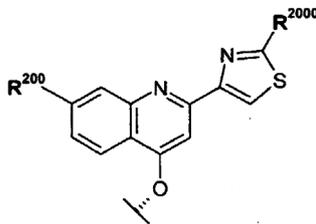
65 Y es H;

con la condición de que cuando

5 R^4 se selecciona entre (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-6}) alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil- (C_{1-4}) alquilo-, naftil- (C_{1-4}) alquilo- y piridinil- (C_{1-4}) alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C_{1-4}) alquilo, O- (C_{1-6}) alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH (C_{1-4}) alquilo, -CO-N $((C_{1-4})$ alquilo)₂, -NH₂, -NH (C_{1-4}) alquilo y -N $((C_{1-4})$ alquilo)₂; en el que dichos (C_{1-4}) alquilo y O- (C_{1-6}) alquilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

10 o R^4 es (C_{3-7}) cicloalquilo, estando dicho (C_{3-7}) cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C_{1-4}) alquilo, O- (C_{1-6}) alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH (C_{1-4}) alquilo, -CO-N $((C_{1-4})$ alquilo)₂, -NH₂, -NH (C_{1-4}) alquilo y -N $((C_{1-4})$ alquilo)₂; en el que dicho (C_{1-4}) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

entonces R^2 no puede ser



20 en el que

R^{200} es -O- (C_{1-4}) alquilo, -NH (C_{1-4}) alquilo, o -N $((C_{1-4})$ alquilo)₂; y

25 R^{2000} es R^{2003} o -N $(R^{2002})(R^{2001})$, en el que

R^{2001} se selecciona entre -C(O)- R^{2003} , -C(O)O- R^{2003} , -CON $(R^{2002})(R^{2004})$ y R^{2004} ;

R^{2002} en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

30 R^{2003} es (C_{1-8}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo-, en el que dichos (C_{3-7}) cicloalquilo y (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C_{1-3}) alquilo, y

35 R^{2004} es H o R^{2003} ;

en el que **Het** tal como se utiliza en la presente invención se define como un heterociclo de entre 3 y 7 miembros que posee entre 1 y 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, y el cual está opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo formando un heteropoliciclo de entre 4 y 14 miembros que posee siempre que sea posible entre 1 y 5 heteroátomos, seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre O, N, y S, siendo dicho heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático; o una sal del mismo.

Más preferentes son los compuestos de fórmula I en los que:

45 **n** es 1;

m es 2;

50 R^1 etilo o etenilo;

R^2 se selecciona entre -O- R^{20} , siendo R^{20} **Het**, comprendiendo dicho **Het** un heterociclo que contiene al menos un heteroátomo nitrógeno y estando opcionalmente sustituido con R^{200} , en el que R^{200} es tal como se ha definido en la presente invención;

55 R^3 se selecciona entre 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, ciclopentilmetilo,

ciclohexilmetilo, (1-metilciclopentil)metilo y (1-metilciclohexil)metilo;

R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, **Het**, fenilmetilo, naftilmetilo y **Het**-metilo;

a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente flúor y metilo; y

b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi y trifluorometoxi; y

c) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, CF₃, ciano, nitro, -CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CO-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂

en los que **Het** se selecciona entre tienilo, furilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, benzotienilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazolilo y tetrazolilo;

o **R⁴** se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor; y

b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, y trifluorometoxi; y

c) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CO-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂; y

d) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con (C₁₋₈)alquilo, en el que el (C₁₋₈)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre -O-(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, halógeno, (C₂₋₁₀)alqueno, (C₂₋₁₀)alquino, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, arilo, ariloxi, y aril-(C₁₋₄)alquil-O-, en el que tanto los arilo como los ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo

o **R⁴** es -N(**R^{N2}**)(**R^{N1}**), en el que **R^{N1}** y **R^{N2}** se seleccionan ambos de forma independiente entre H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo; en el que dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y fenilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₄)alquilo; o **R^{N2}** y **R^{N1}** están unidos, conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, formando un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, que contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos adicionales cada uno seleccionado de forma independiente entre N, S y O y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₄)alquilo;

R⁶ es (C₂₋₈)alquilo, (C₃₋₆)cicloalquilo, o fenilo estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno dos sustituyentes metilo.

Y es H;

con la condición de que cuando

R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilo, piridinilo, fenilmetilo, naftilmetilo y piridinilmetilo;

a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre flúor y metilo; y

b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi; y

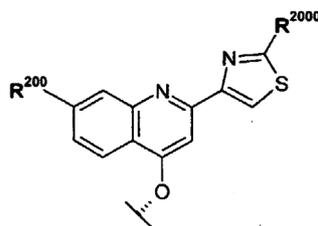
c) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro,

bromo, CF₃, ciano, nitro, -CO-NH₂, -CO-NHCH₃, --CO-N(CH₃)₂, NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂; o

R⁴ se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

- 5 a) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y
- b) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo, trifluorometilo, metoxi, y trifluorometoxi; y
- 10 c) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, bromo, ciano, nitro, -CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CO-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂; y
- d) estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con (C₁₋₄)alquilo, en el que (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno;

15 entonces **R**² no puede ser



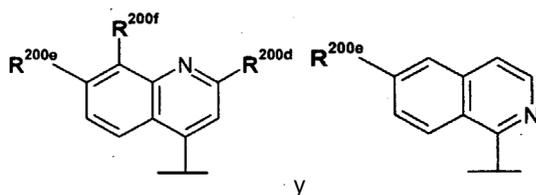
en el que

- 20 **R**²⁰⁰ es -O-(C₁₋₄)alquilo, -NH(C₁₋₄)alquilo, o -N((C₁₋₄)alquilo)₂; y
- R**²⁰⁰⁰ es **R**²⁰⁰³ o -N(**R**²⁰⁰²)(**R**²⁰⁰¹), en el que
- 25 **R**²⁰⁰¹ se selecciona entre -C(O)-**R**²⁰⁰³, -C(O)O-**R**²⁰⁰³, -CQN(**R**²⁰⁰²)(**R**²⁰⁰⁴) y **R**²⁰⁰⁴;
- R**²⁰⁰² en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;
- 30 **R**²⁰⁰³ es (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo, y
- R**²⁰⁰⁴ es H o **R**²⁰⁰³;

- 35 en el que **Het** tal como se utiliza en la presente invención se define como un heterociclo de entre 3 y 7 miembros que posee entre 1 y 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, y el cual está opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo formando un heteropoliciclo de entre 4 y 14 miembros que posee siempre que sea posible entre 1 y 5 heteroátomos, seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre O, N, y S, siendo dicho heteropoliciclo saturado,
- 40 insaturado o aromático; o una sal del mismo

Los compuestos más preferentes son aquellos compuestos de fórmula I en los que:

- 45 **n** es 1;
- m** es 2;
- R**¹ es etenilo;
- 50 **R**² es -O-**R**²⁰, siendo **R**²⁰ **Het**, seleccionándose **Het** del grupo formado por:



siendo

R^{200d} H o $-OR^{201}$, en el que R^{201} es (C_{1-6}) alquilo;

R^{200e} H o $-OR^{201}$, en el que R^{201} es (C_{1-6}) alquilo; y

R^{200f} H, (C_{1-6}) alquilo, halógeno, $-OR^{201}$; $-SR^{201}$ o $-SOR^{201}$, $-SOR^{201}$ en el que $-R^{201}$ es (C_{1-6}) alquilo.

R^3 es 1,1-dimetiletilo;

R^4 es ciclopropilo, 1-metilciclopropilo o $-N(CH_3)_2$;

R^6 se selecciona entre 1,1-dimetiletilo, ciclopentilo y fenilo; y

Y es H;

o una sal de los mismos.

Son ejemplos de compuestos según la presente invención todos y cada uno de los compuestos mostrados en la Tabla 1.

Tal como se ha comentado anteriormente, incluido dentro de este alcance de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva contra el virus de la hepatitis C de un compuesto de fórmula I, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional de esta realización, la composición farmacéutica, según la presente invención, comprende además una cantidad efectiva terapéuticamente de al menos otro agente antiviral.

Según una realización alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos otro agente contra el VHC. Como agentes contra el VHC se incluyen, pero sin carácter limitante, α - (alfa), β - (beta), δ - (delta), γ - (gamma), ω - (omega), y tau-interferón, α -interferón pegilado, ribavirina y amantadina.

Según otra realización alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos otro inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

Según otra realización alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos un inhibidor de la polimerasa del VHC.

Según todavía otra realización alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender al menos un inhibidor de otras dianas del ciclo vital del VHC, incluyendo, pero sin carácter limitante, un agente que inhibe una diana seleccionada entre una helicasa, una proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) y un agente que interfiere con la función de una proteína NS5A.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral, parenteral, o mediante un reservorio implantado. Son preferentes la administración oral y la administración mediante inyección. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, no tóxico, convencional. En algunos casos, puede ajustarse el pH de la formulación con tampones, bases o ácidos farmacéuticamente aceptables para incrementar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, tal como se utiliza en la presente invención incluye la inyección subcutánea, intracutánea, endovenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal e intralesional o técnicas de infusión.

La composición farmacéutica puede ser en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo, en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes (como, por ejemplo Tween 80) y agentes suspensores.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral en cualquier forma posológica oral aceptable incluyendo, pero sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, soluciones y suspensiones orales. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan habitualmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes con el estearato magnésico. Para la
5 administración oral en forma de cápsula, se incluyen como diluyentes útiles la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el principio activo se combina con agentes emulgentes y suspensores. Si se desea, pueden añadirse diversos agentes edulcorantes, y/o aromatizantes y/o colorantes.

Pueden hallarse otros vehículos o portadores para las formulaciones y composiciones especificadas anteriormente
10 en textos farmacéuticos estándar, por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", The Science and Practice of Pharmacy ("Ciencias farmacéuticas de Remington". La ciencia y la práctica de la farmacia), 19ava Ed. Mack Publishing Company, Easton Penn., (1995).

En una monoterapia para el tratamiento de la enfermedad mediada por el VHC son útiles dosis del compuesto
15 inhibidor de la proteasa descrito en la presente invención de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y 50 mg/kg de peso corporal por día del compuesto inhibidor de la proteasa que se ha descrito. Típicamente, la composición farmacéutica de la presente invención se administrará entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 veces por día o alternativamente, en
20 forma de infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de administración única variarán dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 95% de principio activo (peso/peso). Preferentemente, dichas preparaciones contienen entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 80% de principio activo.

Como apreciarán los expertos en la técnica, pueden ser necesarias dosis menores o mayores a las citadas en el
25 párrafo anterior. Los regímenes terapéuticos y de posología específicos para cualquier paciente en concreto dependerán de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la
30 combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la infección, la predisposición del paciente a la infección y el criterio del facultativo encargado del tratamiento. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas substancialmente inferiores a la dosis óptima del péptido. A continuación, se aumenta la dosis mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias concretas. En general, el compuesto se
35 administra de forma más deseable a un nivel de concentración que tendrá resultados antivirales efectivos sin provocar efectos secundarios nocivos o deletéreos.

Cuando la composición de la presente invención comprende una combinación de un compuesto de fórmula I,
40 incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosis entre aproximadamente el 10 y el 100%, y más preferentemente entre aproximadamente el 10 y el 80% de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

Cuando estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan conjuntamente con un portador
45 farmacéuticamente aceptable, la composición resultante puede administrarse *in vivo* a mamíferos, tales como el hombre, para inhibir la proteasa NS3 del VHC o para tratar la infección por el virus VHC. Dicho tratamiento también puede conseguirse utilizando un compuesto de la presente invención en combinación con otro agente antiviral. Los otros agentes antivirales preferentes se describen en la sección Definiciones y en la sección de composiciones farmacéuticas preferentes según la presente invención e incluyen, pero sin carácter limitante: α -, β -, δ -, ω -, γ - y tau-interferón, ribavirina, amantadina; otros inhibidores de la proteasa NS3 del VHC; inhibidores de la polimerasa del
50 VHC; inhibidores de otras dianas del ciclo vital del VHC, que incluyen, pero sin carácter limitante, agentes que inhiben una diana seleccionada entre una helicasa, una proteasa NS2/3 y un sitio (IRES) y agentes que interfieren con la función de una proteína NS5A; o composiciones de los mismos. Los agentes adicionales pueden combinarse con compuestos de la presente invención para crear una forma de presentación única. Alternativamente estos
55 agentes adicionales pueden administrarse por separado a un mamífero como parte de una forma de presentación múltiple.

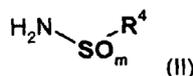
Tal como se ha comentado anteriormente, se contempla la terapia combinada en la que un compuesto de fórmula
60 (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, se administra concomitantemente con al menos un agente antiviral adicional. Los agentes antivirales preferentes se han descrito previamente y en la sección Definiciones se proporcionan ejemplos de dichos agentes. Estos agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de la presente invención para crear una forma de presentación farmacéutica única. Alternativamente estos agentes adicionales pueden administrarse por separado al paciente como parte de una forma de presentación múltiple, por ejemplo, utilizando un kit. Dichos agentes adicionales pueden administrarse al paciente antes de, concurrentemente
65 con o tras la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en la presente invención también pueden utilizarse como reactivo de laboratorio. Además, un compuesto de la presente invención, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede utilizarse para tratar la contaminación viral de materiales y por lo tanto disminuir el riesgo de infección viral del personal médico o de laboratorio o de los pacientes que entran en contacto con dichos materiales (por ejemplo, sangre, tejido, instrumentos y prendas quirúrgicas, instrumentos y prendas de laboratorio y materiales y aparatos de extracción de sangre).

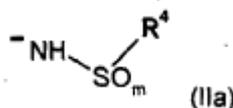
Un compuesto de fórmula (I), incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en la presente invención también puede utilizarse como reactivo de investigación. Un compuesto de fórmula (I), incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede utilizarse como control positivo para validar ensayos basados en células sustitutos o en ensayos de replicación viral *in vitro* o *in vivo*.

En un aspecto adicional de la presente invención se da a conocer un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

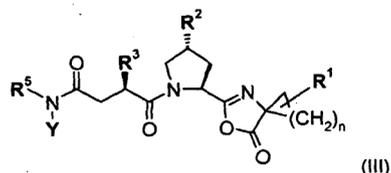


en el que R^4 y m son tal como se ha definido en la presente invención, con una base fuerte para formar el anión amida correspondiente de fórmula (IIa):



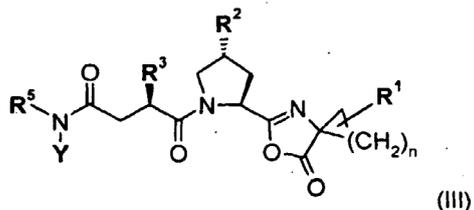
y

(b) hacer reaccionar una azalactona de fórmula (III):



en la que Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , y n son tal como se ha definido en la presente invención, con el anión amida de fórmula IIa. La base fuerte a la que se hace referencia en la etapa a) es bien conocida por los expertos en la técnica e incluye, pero sin carácter limitante, un reactivo alquilítico (incluyendo, pero sin carácter limitante, butilitio, *tert*-butilitio y similares) y la sal metal alcalino de una amina secundaria o un análogo sililo de la misma (incluyendo, pero sin carácter limitante, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, diisopropilamida de litio, N-isopropilciclohexilamida de litio, tetrametilpiperidida de litio, diisopropilamida potásica, y similares).

En aún un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un compuesto intermediario azalactona de fórmula (III):



en la que Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y n son tal como se ha definido en la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención es la utilización del intermediario azalactona de fórmula (III) tal como se ha descrito anteriormente en la presente invención en la preparación de un análogo peptídico inhibidor de la

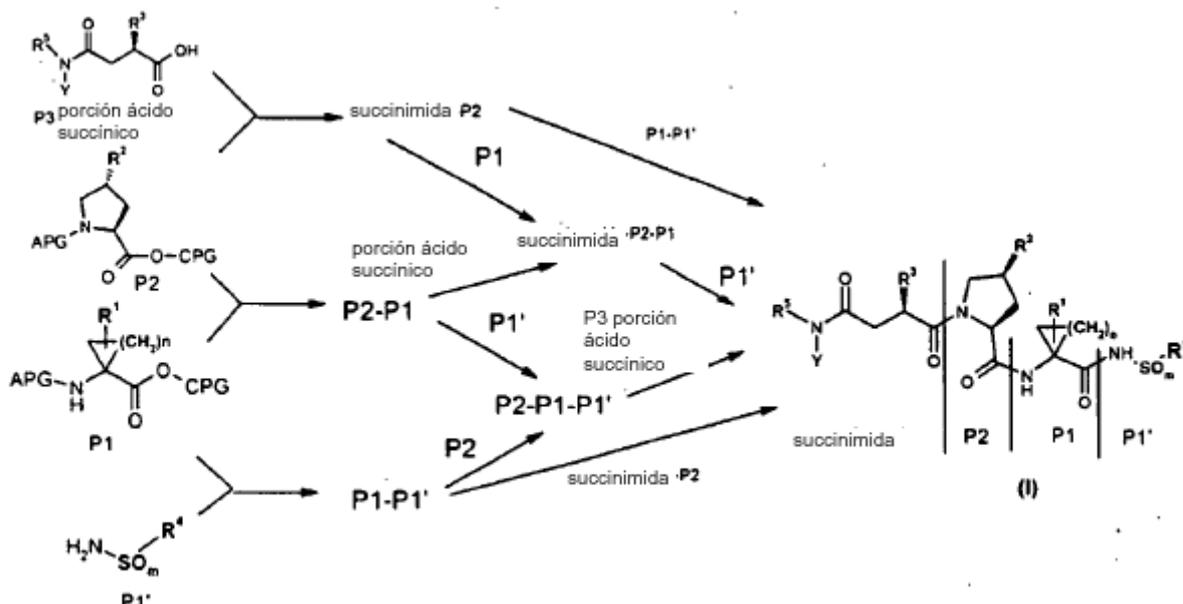
proteasa NS3 del VHC.

Aún otro aspecto de la presente invención es la utilización del intermediario azalactona de fórmula (III) tal como se ha descrito anteriormente en la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en la presente invención.

METODOLOGIA

Los compuestos de la presente invención se sintetizan según un proceso general en el que los fragmentos P3 ácido succínico, P2, P1 y P1' pueden unirse mediante técnicas de acoplamiento de péptidos bien conocidas. Los fragmentos P3 ácido succínico, P2, P1 y P1' pueden unirse conjuntamente en cualquier orden siempre y cuando el compuesto final se corresponda con compuestos de fórmula (I) en los que Y, R¹, R², R³, R⁶, m, n y R⁴, son tal como se ha definido en la presente invención. Este proceso se muestra en el esquema I (en el que CPG es un grupo protector de carboxilo y APG es un grupo protector de amino).

ESQUEMA I



El fragmento P2 se forma generalmente uniendo el grupo R² al fragmento prolina utilizando metodología como la descrita en los ejemplos siguientes. Esta unión puede tener lugar en cualquier fase de este esquema de síntesis, es decir cuando P2 es un fragmento aislado o cuando ya se ha acoplado a P1 o P1-P1'. En los casos en los que el grupo R² se va a añadir en una fase intermedia tras el acoplamiento de los fragmentos P1 y/o P1-P1', el fragmento P2 mostrado anteriormente se sustituye con un precursor del fragmento adecuado a efectos de este esquema.

En general, los péptidos se alargan mediante la desprotección del grupo α-amino del residuo N-terminal y acoplamiento del grupo carboxilo no protegido del siguiente aminoácido adecuadamente protegido en N a través de una unión de péptidos utilizando métodos bien conocidos. Este procedimiento de desprotección y acoplamiento se repite hasta que se obtiene la secuencia deseada. Este acoplamiento puede realizarse con los fragmentos aminoácidos constitutivos de forma escalonada o mediante síntesis peptídica en fase sólida según el método originalmente descrito en Merrifield, J. Am. Chem. Soc., (1963), 85, 2149-2154.

El acoplamiento entre dos aminoácidos, un aminoácido y un péptido, o dos fragmentos peptídicos puede realizarse utilizando procedimientos de acoplamiento estándar tales como el método azida, el método ácido anhídrico carbónico-carboxílico mezclado (isobutilcloroformato), el método carbodiimida (ciclohexilcarbodiimida, disisopropilcarbodiimida, o carbodiimida hidrosoluble), el método éster activo (p-nitrofenil éster, N-hidroxisuccínico imido éster), método reactivo Woodward K, el método carbonildiimidazol, métodos con reactivos fósforo u oxidación-reducción. Algunos de estos métodos (especialmente el método carbodiimida) pueden potenciarse añadiendo 1-hidroxibenzotriazol. Estas reacciones de acoplamiento pueden realizarse ya sea en solución (fase líquida) o en fase sólida.

De forma más explícita, la etapa de acoplamiento supone el acoplamiento deshidratante de un carboxilo libre de un reactante con el grupo amino libre de otro reactante en presencia de un agente acoplador para formar un enlace amida enlazador. La descripción de dichos agentes acopladores puede hallarse en manuales de química de péptidos, por ejemplo M. Bodansky, "Peptide Chemistry", 2ª ed. revisada, Springer-Verlag, Berlin, Alemania, (1993).
 5 Son ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida o N-etil-N'-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida. Un agente de acoplamiento práctico y útil es el hexafluorofosfato de (benzotriazol-i-iloxi)tris-(dimetilamino)-fosfonio disponible comercialmente, ya sea solo o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol. Otro agente de acoplamiento práctico y útil es el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, disponible comercialmente.
 10 agente de acoplamiento práctico y útil es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, disponible comercialmente.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, acetonitrilo o dimetilformamida. Se añade un exceso de amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o N-metilpirrolidina, para mantener la mezcla de reacción a un pH de aproximadamente 8. La temperatura de la reacción se halla habitualmente entre 0°C y 50°C y el tiempo de reacción se halla entre 15 minutos y 24 horas.
 15

Cuando se utiliza un enfoque sintético en fase sólida, el ácido carboxílico C-terminal se une a un portador insoluble (habitualmente poliestireno). Estos portadores insolubles contienen un grupo que reaccionará con el grupo carboxílico formando un enlace que es estable en la condiciones de elongación pero que es fácilmente escindible más tarde. Son ejemplos de éstos: resinas cloro- o bromometilo, resina hidroximetilo, resina tritilo y resina 2-metoxi-4-alcoxi-bencilalcohol.
 20

Muchas de estas resinas están disponibles comercialmente con el aminoácido C-terminal deseado ya incorporado. Alternativamente, el aminoácido puede incorporarse en un soporte sólido mediante métodos conocidos (Wang, S.-S., J. Am. Chem. Soc., (1973), 95, 1328; Aterton, E.; Shepard, R. C. "Solid-phase peptide synthesis; a practical approach" ("Síntesis de péptidos en fase sólida. Un enfoque práctico") IRL Press: Oxford, (1989); 131-148). Además de los anteriores, en la literatura se describen otros métodos de síntesis de péptidos en Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis" ("Síntesis de péptidos en fase sólida"), 2ª ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984); Gross, Meienhofer, Udenfriend, Eds., "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology" ("Los péptidos: Análisis, síntesis, biología"), Vol. 1, 2, 3, 5, y 9, Academic Press, New-York, (1980-1987); Bodansky y otros., "The Practice of Peptide Synthesis" ("La práctica de la síntesis de péptidos") Springer- Verlag, New-York (1984).
 25
 30

EJEMPLOS

35 La presente invención se describe en mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Las temperaturas se dan en grados centígrados. Los porcentajes de las soluciones expresan una relación peso a volumen, y los cocientes de las soluciones expresan una relación volumen a volumen, a no ser que se especifique lo contrario. Los espectros de resonancia nuclear magnética (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker 400 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón. La cromatografía flash se realizó sobre gel de sílice (SiO₂) según la técnica de cromatografía flash de Still (W.C. Still y otros, J. Org. Chem. (1978), 43, 2923). La HPLC analítica se realizó bajo condiciones estándar utilizando una columna de fase inversa Combiscreen ODS-AQ C18, YMC, 50 x 4,6 mm i.d., 5 μ M, 120 A a 220 nM, elución con un gradiente lineal tal como se describe en la tabla siguiente (el solvente A es 0,06% TFA en H₂O; el solvente B es 0,06% TFA en CH₃CN):
 40
 45

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

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos incluyen

50 AcOH: ácido acético;
 Bn: bencilo;
 Boc: *tert*-butiloxycarbonil {Me₃C-O-C(O)};
 brosil: p-bromobenzensulfonilo
 CDI: N,N'-carbonildiimidazol;
 55 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
 DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida;
 DCM: diclorometano;
 DIPEA: diisopropiletilamina;
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina;
 60 DME: 1,2-dimetoxietano;

- DMF: dimetilformamida;
 DMSO: dimetilsulfóxido;
 EDTA: ácido etilendiaminatetraacético;
 Et: etilo;
- 5 EtOH: etanol;
 EtOAc: acetato de etilo;
 Et₂O: dietil éter;
 HATU: [hexafluorofosfato de (O-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio];
 HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución;
- 10 IBCF: cloroformato de isobutilo;
 LAH: hidruro de litio aluminio;
 LHMSD: hexametildisilazida de litio;
 Me: metilo;
 MeOH: metanol;
- 15 MS: espectrometría de masas;
 NaHMDS: hexametildisilazida de sodio;
 NMO: N-óxido de N-metilmorfolina;
 NMP: N-metilpirrolidona (1-metil-2-pirrolidinona);
 Pr: propilo;
- 20 t_R: tiempo de retención;
 TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio;
 TBDMSCl: cloruro de *tert*-butildimetilsililo;
 TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
 TEA: trietilamina;
- 25 TFA: ácido trifluoroacético
 TF: tetrahidrofurano;
 TPAP: perrutenato de tetra-n-propilamonio;
 Tris/HCl: clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano hidroclicida;
 Ts: tosil (p-metilbencensulfonilo)
- 30 RT: temperatura ambiente.

Síntesis de fragmentos P1

- 35 La preparación, separación e identificación de esteroisómeros de los fragmentos **P1** de compuestos de fórmula (I) se realizaron utilizando los protocolos descritos en WO 00/59929, publicada el 12 de octubre de 2.000, y WO 00/09543 publicada el 24 de febrero de 2.000. En particular, se hace referencia a las páginas 33-35, Ejemplo 1 de WO 00/59929 y páginas 56-69, Ejemplo 9-20 de WO 00/09543 para la preparación de grupos **P1** ácido 1-aminociclopropilcarboxílico.

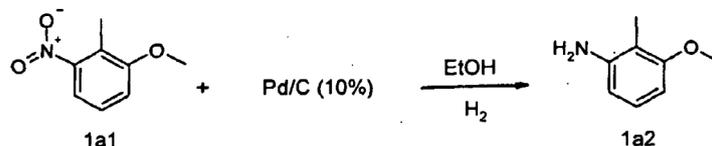
40 Síntesis de fragmentos P2

En general, los grupos **P2** de los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse utilizando los protocolos descritos en WO 00/59929, WO 00/09543, WO 03/064456 y WO 03/064416.

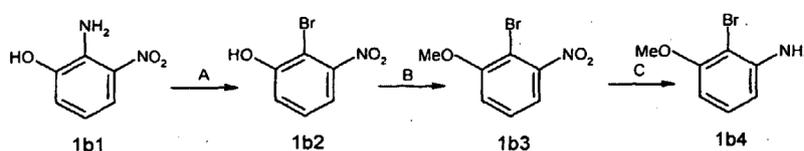
- 45 Los grupos **R²** de los compuestos de fórmula 1 o bien están disponibles comercialmente, se han descrito previamente en la literatura, o se sintetizan según métodos dados a conocer en los ejemplos siguientes. Los métodos generales para la síntesis de algunos de estos fragmentos de describen en WO 00/59929, WO 00/09543, WO 03/064456 y WO 03/064416 proporcionándose más adelante ejemplos más específicos y pertinentes.
- 50 Los métodos generales para la introducción del sustituyente **R²** en la prolina para producir la prolina sustituida en la posición 4 necesaria, en la cual se une **R²⁰** al anillo de la prolina a través de un oxígeno (-O-) o un azufre (-S-), pueden realizarse tal como se describe en WO 00/59929, WO 00/09543, WO 03/064456 y WO 03/064416. También pueden sintetizarse otros análogos utilizando esta metodología.

55 Preparación de grupos P2 anilina

- 60 Las anilinas correspondientes en fragmentos P2 están disponibles comercialmente o pueden requerir algunas transformaciones químicas bien conocidas. Por ejemplo puede ser que el nitro esté comercialmente disponible y que se convierta en la amina correspondiente utilizando un agente reductor. También, cuando está disponible comercialmente el ácido carboxílico, éste puede transformarse en la amina correspondiente mediante un reordenamiento Curtius.

EJEMPLO 1A – SINTESIS DEL BLOQUE DE CONSTRUCCION DE P2 2-METIL-3-METOXI ANILINA (1A2)

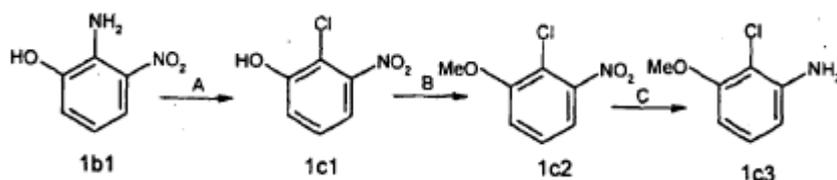
Se añadió a una solución de 2-metil-3-nitro anisol disponible comercialmente (**1a1**) (5,1 g; 30,33 mmol; necesita aproximadamente 30 min. para disolverse) en etanol absoluto (85 ml) un 10% de catalizados Pd/C (500 mg). La solución se hidrogenó bajo un globo lleno de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se aclaró y se evaporó hasta la sequedad obteniéndose el compuesto **1a2** en forma de un aceite malva oscuro (4,1 g; 29,81 mmol; rendimiento 98%). Homogeneidad mediante HPLC de fase inversa @ 220nm (0,06 % TFA;C₃CN;H₂O): 99%.

EJEMPLO 1 B - SINTESIS DEL GRUPO P2 2-BROMO-3-METOXI ANILINA (1B4)

Etapa A: Se disolvió 2-amino-3-nitrofenol **1b1** (5 g; 32,4 mmol) en H₂O (29,5 ml) y 1,4-dioxano (14,7 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió ácido bromhídrico (48%; 16,7 ml; 147 mmol) gota a gota durante un período de 20 minutos. Tras completarse la adición, se mantuvo el reflujo durante 15 minutos más. Se enfrió la reacción a 0 °C (baño de hielo) y se añadió nitrito sódico (2,23 g; 32,3 mmol) en H₂O (20 ml) durante un período de 30 min. Se continuó la agitación durante 15 minutos a 0 °C, se transfirió la mezcla a un embudo de goteo revestido (0 °C) y se añadió gota a gota a una mezcla agitada de Cu(I)Br (5,34 g; 37,2 mmol) en H₂O (29,5 ml) y HBr (48%; 16,7 ml; 147 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, se calentó a 60 °C, se agitó durante 15 minutos adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitando durante una noche. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de separación y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró para conseguir el producto crudo (7,99 g) en forma de aceite rojo-marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (1 :25 gel de sílice ultra puro, malla 230-400, 40-60mm, 60 angstroms; CH₂Cl₂ como solvente) para conseguir 2-bromo-3-nitrofenol puro **1b2** (45%; 3,16 g) en forma de sólido naranja-marrón. MS 217,8 (MH)⁻. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 97%.

Etapa B: El material de partida nitrofenol **1b2** (3,1 g; 14,2 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió a la solución carbonato de cesio molido (5,58 g; 17,1 mmol) seguido de MeI (2,6 ml; 42,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el DMF, se captó el residuo en éter (1 x 200 ml), se lavó con agua (1 x 200 ml), salmuera (4 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó consiguiéndose el 2-bromo-3-nitroanisol **1b3** crudo (94%; 3,1 g) en forma de sólido naranja. MS 234 (M+2H)⁺; homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220nm: 98%.

Etapa C: Se disolvió en 2-bromo-3-nitroanisol **1b3** (1,00 g; 4,31 mmol) en ácido acético glacial (11,0 ml)/etanol (11,0 ml) y se añadió a la solución polvo de hierro (0,98 g; 17,5 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 3,5 horas y se dejó elaborar. La mezcla de reacción se diluyó con agua (35 ml), se neutralizó con Na₂CO₃ sólido y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron al vacío consiguiéndose el producto crudo, 2-bromo-3 metoxianilina **1b4** (91%; 0,79 g) en forma de aceite amarillo pálido. MS 201,8 (MH)⁺; homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220nm: 95%.

EJEMPLO 1C - SINTESIS DEL GRUPO P2 2-CLORO-3-METOXI ANILINA (1C3):

Etapa A: Se disolvió 2-Amino-3-nitrofenol **1b1** (5 g; 32,4 mmol) en HCl concentrado (75 ml) y 1,4-dioxano (14,7 ml).

Se calentó la mezcla a 70 °C hasta que la mayoría de sólidos quedaron en solución. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C (baño de hielo) y se añadió nitrito sódico (2,23 g; 32,3 mmol) en H₂O (5,4 ml) durante un período de 3 horas a la solución marrón. La temperatura se mantuvo por debajo de los 10 °C durante la adición y se continuó la agitación durante 15 minutos adicionales a 0 °C. Se vertió este producto intermedio diazonio en una solución de Cu(I)Cl (3,8 g; 38,9 mmol) en H₂O (18,5 ml) y HCl concentrado (18,5 ml) a 0 °C. Se agitó la reacción durante 15 minutos a 0 °C, se calentó a 60 °C y se agitó durante 15 minutos adicionales. A continuación se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se dejó agitando durante una noche. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de separación y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (1 x), se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró consiguiendo el producto crudo (5,83 g) en forma de aceite rojo-marrón. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice ultra puro 1:25, malla 230-400, 40-60mm, 60 angstroms; hexano/EtOAc 3:1 como solvente) consiguiéndose 2-cloro-3-nitrofenol **1c1** puro (48%; 2,7 g) en forma de sólido naranja. MS 171,8 (MH)⁺: Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm: 96%. Literatura relevante para la Reacción de Sandmeyer: J. Med. Cem, 1982, 25(4), 446-451.

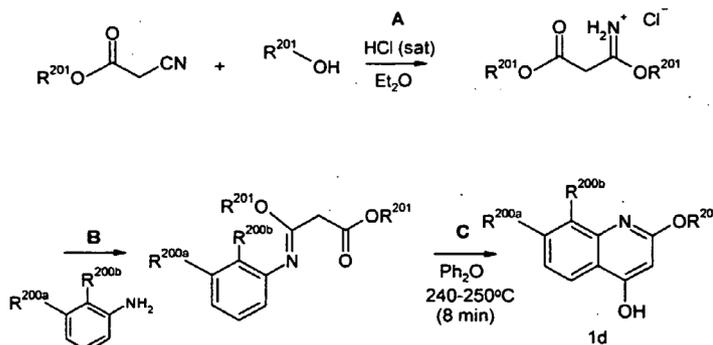
Etapa B: Se disolvió el material de partida nitrofenol **1c1** (1,3 g; 7,49 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió a la solución carbonato de cesio molido (2,92 g; 8,96 mmol) seguido de MeI (1,4 ml; 22,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el DMF al vacío y se captó el residuo en éter (150 ml), se lavó con agua (150 ml), salmuera (4 x 100 ml), y a continuación se secó (MgSO₄). La fase orgánica se filtró y evaporó consiguiéndose el 2-cloro-3-nitroanisol **1c2** crudo (98%; 1,38 g) en forma de sólido naranja. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220nm: 93%.

Etapa C: Se disolvió en 2-cloro-3-nitroanisol **1c2** (1,38 g; 7,36 mmol) en una mezcla de ácido acético glacial (19 ml)/etanol (19 ml). Se añadió a esta solución polvo de hierro (1,64 g; 29,4 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 3,5 horas y se dejó elaborar. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 ml), se neutralizó con Na₂CO₃ sólido y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Los extractos se combinaron y lavaron con salmuera saturada y a continuación se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron al vacío consiguiéndose el producto crudo, 2-cloro-3-metoxianilina **1c3** (100%; 1,2 g) en forma de aceite amarillo. Este material se utilizó tal cual en las etapas siguientes. MS 157,9 (MH)⁺; homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220nm: 86%.

Preparación de los grupos P2 quinolina

EJEMPLO 1D - PROTOCOLO GENERAL PARA LA PREPARACION DE 4-HIDROXIQUINOLINAS SUSTITUIDAS CON 2-ALCOXI (1 D):

Los siguientes grupos P2 hidroxiquinolina con un grupo alcoxi (OR²⁰¹) en la posición 2, en los que R^{200a} y R^{200b} se seleccionan ambos de forma independiente entre R²⁰⁰ siendo R²⁰⁰ tal como se ha definido en la presente invención, pueden prepararse según el siguiente esquema:

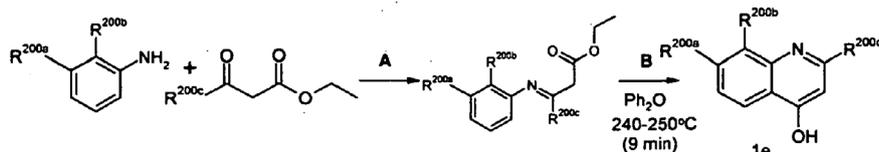


Brevemente, siguiendo la conocida síntesis de Pinner, se condensa un cianoéster adecuadamente funcionalizado con el alcohol correspondiente utilizando una solución de HCl/Et₂O totalmente saturado [Neilson, en Patai, "The Chemistry of Amidines and Imidates." ("La química de amidinas e imidatos") pp. 385-489, Wiley, NY, 1975.]. A continuación la sal imidato resultante se condensa con una anilina adecuadamente sustituida para formar el imidato derivado con anilina. La ciclización térmica consigue las correspondientes 4-hidroxiquinolinas sustituidas con 2-alcoxi 1d.

Por ejemplo, cuando en el esquema anterior R²⁰¹ es Et, se utilizan como reactivos cianoacetato y etanol. Cuando en el esquema anterior R²⁰¹ es Me, se utilizan como reactivos metilcianoacetato y metanol.

EJEMPLO 1E - PROTOCOLO GENERAL PARA LA PREPARACION DE 4- HIDROXIQUINOLINAS SUSTITUIDAS CON 2-ALQUILO (1 E):

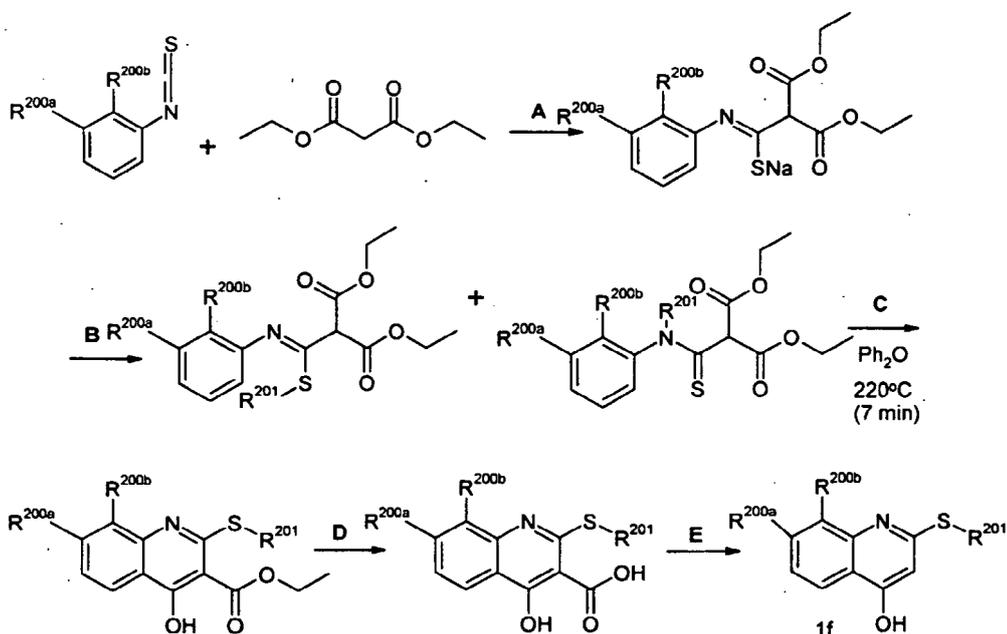
Los siguientes grupos P2 hidroxiquinolina en los que R^{200c} del grupo β -cetoéster es un grupo alquilo y en los que R^{200a} y R^{200b} se seleccionan ambos de forma independiente entre R^{200} siendo R^{200} tal como se ha definido en la presente invención, pueden prepararse según el siguiente esquema:



10 Brevemente, se condensan β -cetoésteres adecuadamente sustituidos con anilinas sustituidas y a continuación se ciclan térmicamente consiguiéndose las correspondientes hidroxiquinolinas sustituidas con 2-alquilo **1e**. Por ejemplo, cuando la reacción de condensación inicial con la anilina (etapa A) se realiza con la metilcetona correspondiente, se incorpora un grupo metilo en la posición 2 de la hidroxiquinolina resultante.

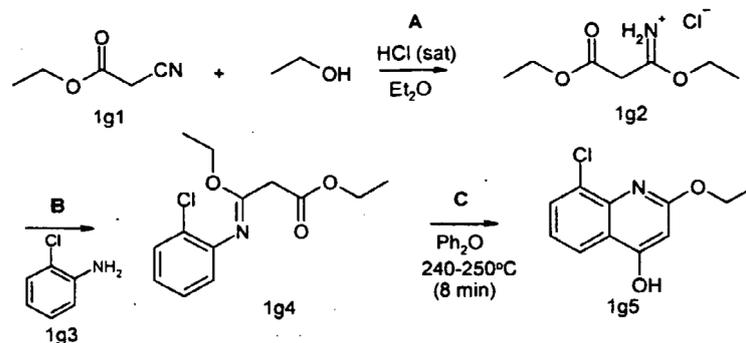
15 EJEMPLO 1F - PROTOCOLO GENERAL PARA LA PREPARACION DE 4-HIDROXIQUINOLINAS SUSTITUIDAS CON 2-ALQUILTIO (1F):

De forma general, se prepararon diversas P2 hidroxiquinolinas con un grupo 2-alquiltio (SR^{201}) **2**, en las que R^{201} es (C_{1-6})alquilo en la posición 2 en las que que R^{200a} y R^{200b} se seleccionan ambos de forma independiente entre R^{200} siendo R^{200} tal como se ha definido en la presente invención, tal como se muestra en el siguiente esquema:



25 Brevemente, la condensación de malonato de dietilo bajo condiciones básicas con un isotiocianato adecuadamente sustituido produce el aducto malonato en forma de sal. El tratamiento de la sal con un agente alquilante (por ejemplo EtI) produce una mezcla de productos S- y N-alkilados. La ciclación térmica de esta mezcla da lugar a carboxilato de 3-etilo que se saponifica y decarboxila produciendo las hidroxiquinolinas sustituidas con 2-alquiltio **1f** deseadas. Por ejemplo, la utilización de EtI en la etapa de alquilación da lugar a la formación del análogo 2-etiltio.

EJEMPLO 1G - SINTESIS DEL GRUPO P2 2-ETOXI-1-4-HIDROXI-8-CLOROQUINOLINA (1G5)

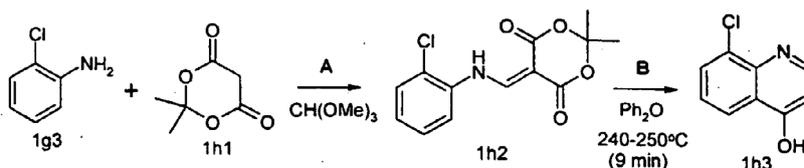


Etapa A: Se añadió a etil cianoacetato **1g1** (23 g, 0,203 mol) etanol absoluto (10 g, 12,7 ml, 0,22 mol) en dietil éter (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C en baño de hielo antes de ser tratada con gas HCl (burbujeado a través de la solución durante 12 minutos dando lugar a un incremento de peso de 12 g (~0,33 mol)). Esta solución se agitó a 0 °C durante 6 horas y a continuación se dejó que se calentara hasta RT y se agitó durante 16 horas. El sólido resultante se desmenuzó y se lavó varias veces con éter y a continuación se situó al vacío durante varias horas. Se obtuvo la sal imidato **1g2** en forma de sólido blanco (36,4 g, 92%) y se almacenó bajo una atmósfera de nitrógeno. La RMN ¹H fue consistente con el producto deseado.

Etapa B: La sal imidato **1g2** (1,47 g, 7,5 mmol, 1 eq.) se combinó con 2-cloroanilina **1g3** (0,96 g, 7,50 mmol, 1 eq.) en etanol (15 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a RT (16 h) y se controló mediante HPLC. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se purificó directamente sobre gel de sílice (eluyente: 10% EtOAc/Hexanos) consiguiéndose la condensación del producto **1g4** en forma de aceite transparente (1,73 g, 86%), MS electrospray: (MH)⁺; 270 y (M - H)⁻; 268, TLC (UV) R_f = 0,50 (10% EtOAc/hexano).

Etapa C: El producto de la condensación **1g4** (1,73 g, 6,41 mmol) se disolvió en éter difenilo (10 ml) y se colocó en un baño de arena (300 °C). Se controló la temperatura interna y se permitió que permaneciera entre 240 y 250 °C durante 8 minutos. Se enfrió la mezcla y a continuación se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó en primer lugar con hexanos, a continuación con 30% EtOAc/Hexanos y finalmente con 50% EtOAc/Hexanos. Se concentró el producto y se secó al vacío dando lugar al derivado 4-hidroxiquinolina correspondiente **1g5** en forma de sólido cristalino beige (0,76 g, 53%), MS electrospray: (M + H)⁺; 224 y (M - H)⁻; 222.

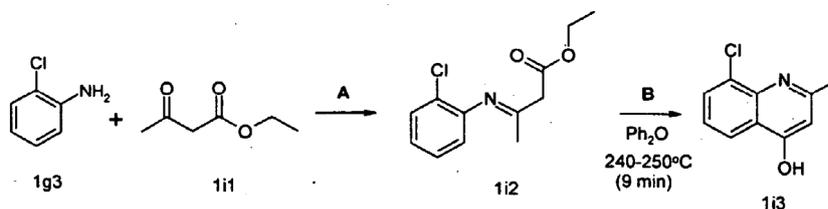
EJEMPLO 1H - SINTESIS DE GRUPOS P2 4-HIDROXI-8-CLOROQUINOLINA 1H3



Etapa A: Se añadió a 2-cloroanilina **1g3** (1,6 ml, 15,2 mmol, 1 eq) disuelta en acetonitrilo anhidro (50 ml) a RT ácido de Meldrum **1h1** (2,41 g, 16,73 mmol, 1,1 eq) seguido de ortoformato de trimetilo (2,0 ml, 18,25 mmol, 1,2 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo (95 °C) durante 2 horas y se controló mediante HPLC analítica hasta su completación. La solución resultante se enfrió a RT y se evaporó hasta la sequedad consiguiéndose un sólido beige que se recrystalizó mediante ebullición en MeOH. Tras secado al vacío se obtuvo el aducto **1h2** en forma de un sólido amarillo brillante (2,29 g, 53%).

Etapa B: En un baño de arena precalentado (300 – 350 °C), se calentó éter difenilo (6 ml) hasta que la temperatura interna alcanzó los 220 °C. Se añadió el aducto **1h2** (981 mg, 3,48 mmol) en pequeñas partes durante un período de aproximadamente 4 minutos (evolución a gas) al solvente calentado. La temperatura se mantuvo a 220 °C durante otros 5 minutos tras los cuales se dejó que la solución se enfriara. Tras el enfriamiento, se solidificó el producto de la solución, se filtró y lavó con dietil éter. Tras secado al vacío (16 h), se obtuvo el producto **1h3** en forma de sólido beige (417 mg, 67%). MS: (M + H)⁺; 180.

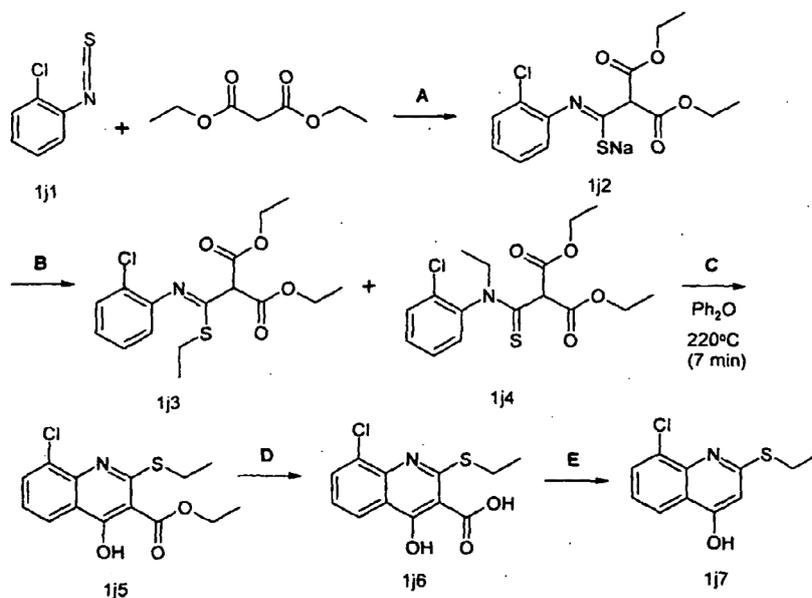
EJEMPLO 11 - SINTESIS DEL GRUPO P2 8-CLORO-4-HIDROXI-2-METILQUINOLINA 213



5 **Etapa A:** Se añadió a una solución de acetoacetato de etil **1i1** (1,21 ml, 9,51 mmol; 1 eq) en benceno (20 ml) 2-cloroanilina **1g3** (1,0 ml; 9,51 mmol; 1eq) seguido de PTSA catalítico (13 mg). El matraz de reacción se equipó con un aparato Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna utilizando un gel de sílice (eluyente: 10% EtOAc/Hexanos; $R_f = 0,48$) dando lugar al compuesto **1i2** (1,46 g, 64%) en forma de aceite transparente. MS: (M + H)⁺; 240, homogeneidad por HPLC = 99,5%.

15 **Etapa B:** En un baño de arena precalentado (300 – 350 °C), se calentó el compuesto **1i2** (730 mg, 3,0 mmol) en difenil éter (8 ml) hasta que la temperatura interna alcanzó los 220 °C y se mantuvo dicha temperatura durante 7 minutos tras los cuales se dejó enfriar la solución. Tras el enfriamiento, se solidificó un sólido beige, se filtró y lavó con dietil éter. Tras secado, se obtuvo el producto quinolina **1i3** deseado en forma de sólido beige (452 mg, 77%). MS: (M + H)⁺; 194, homogeneidad mediante HPLC = 99%.

EJEMPLO 1J - SINTESIS DEL GRUPO P2 2-ETILTIO-8-CLORO-4-HIDROXIQUINOLINA (1J7):



20 **Etapa A:** Se añadió a TF (30 ml) hidruro sódico (60% en aceite, 920 mg, 23 mmol, 1,2 eq) antes de enfriar a 0 °C. A continuación se añadió malonato de dietilo (2,91 ml, 19,15 mmol, 1,0 eq) gota a gota (evolución a gas) y se dejó calentar esta solución a RT y se agitó durante 1 hora. Esta solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de isotiocianato de 2-clorofenilo **1j1** (2,5 ml, 19,15 mmol, 1,0 eq). La mezcla resultante se dejó calentar de nuevo hasta RT durante 3 horas hasta que se consumió el material de partida. Se concentró la solución naranja y se secó al vacío obteniéndose el aducto sal sólida **1j2** (6,73 g, 100%) en forma de sólido cristalino naranja. Este material se utilizó en las etapas siguientes.

30 **Etapa B:** Se enfrió una solución del aducto **1j2** (6,0 g, 17,06 mmol, 1 eq) en DMF (50 ml) a -45 °C. A continuación se añadió lentamente yoduro de etilo (1,64 ml, 20,5 mmol, 1,2 eq) y se agitó la solución a -45 °C durante 2 horas y a continuación a RT (16 h). Se añadió agua y se extrajo la mezcla dos veces con una mezcla de éter/hexanos (1:1, 3 x 150 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con agua (2x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron consiguiéndose una mezcla de aproximadamente 1:1 de **1j3** y **1j4** (alquilación S versus alquilación N) (6,1 g, 100%) en forma de aceite amarillo. Esta mezcla puede utilizarse en la etapa siguiente ya que solamente se ciclará el análogo S-alquilado.

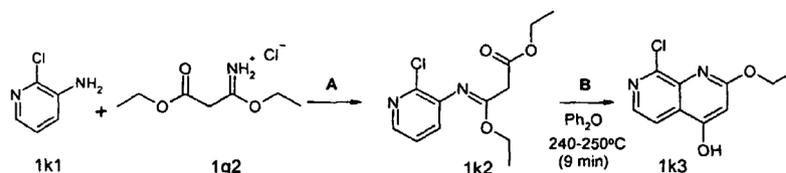
35

Etapa C: En un baño de arena precalentado (350 °C), se calentó una solución de los compuestos **1j3** y **1j4** (6,1 g, 17,05 mmol, 1 eq.) en difenil éter (60 ml) hasta que la temperatura interna alcanzó los 220 °C y se mantuvo dicha temperatura durante 7 minutos. La solución se enfrió a RT y la mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con hexanos (1 L) para eliminar el difenil éter, y a continuación con 3% EtOAc/hexanos consiguiéndose la quinolina **1j5** deseada (2,76 g, 52%) en forma de sólido amarillo pálido.

Etapa D: Se añadió NaOH 1N (45 ml; 45 mmol; 5,1 eq) a una solución de quinolina **1j5** (2,76 g crudo; 8,85 mmol; 1 eq) en TF (10 ml) y metanol (10 ml) a RT. Se permitió que la reacción se agitara a reflujo (85 °C) durante 24 horas (controlado mediante HPLC). Se acidificó la mezcla utilizando HCl 4N y se extrajo utilizando cloruro de metileno (3x). Se secaron las fracciones orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron consiguiéndose el ácido de quinolina **1j6** (2,43 g, 97%) en forma de sólido amarillo pálido. MS: (M + H)⁺; 284. Este material se utilizó tal cual para la reacción siguiente.

Etapa E: Se añadió un compuesto **1j6** (2,43 g, 8,56 mmol) a difenil éter (20 ml) y se calentó la mezcla heterogénea a 250 °C durante 12 minutos antes de enfriarla. La mezcla se transfirió directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó en primer lugar con hexanos (para eliminar el difenil éter) y a continuación con 30% y 50% EtOAc/hexanos (R_f = 0,48 en EtOAc/hexanos (1:1)). La evaporación del solvente dio lugar a la 2-etiltio-8-cloro-4-hidroxiquinolina **1j7** (1,25 g, 61%) deseada en forma de sólido amarillo pálido. MS: (M + H)⁺; 240, homogeneidad mediante HPLC = 99%.

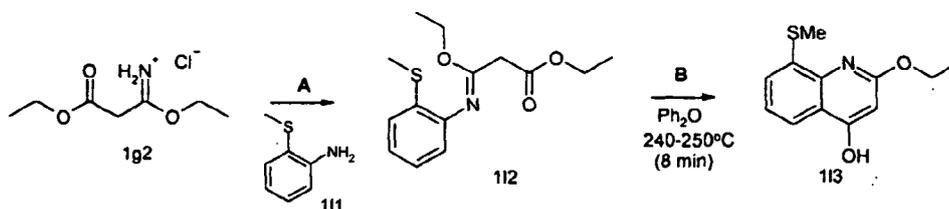
EJEMPLO 1 K - SINTESIS DEL GRUPO P2 8-CLORO-2-ETOXI-4-HIDROXI-1,7- NAFTIRIDINA (1K3)



Etapa A: Se añadió a 3-amino-2-cloro-piridina **1k1** (964 mg, 7,5 mmol, 1 eq) el imidato **1g2** (1,47 g, 7,5 mmol, 1 eq) en etanol (15 ml.) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a RT durante 24 horas, y en dicho momento se concentró y purificó la reacción directamente en una columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos (1 : 9)) consiguiéndose el aducto **1k2** (1,54 g, 76%) en forma de aceite transparente.

Etapa B: Se disolvió el aducto **1k2** (200 mg, 0,74 mmol) en difenil éter (5 ml) y se colocó en una baño de arena pre-calentado (300 °C). Se controló la temperatura interna y se permitió que se mantuviera entre 210 °C y 225 °C durante 7 minutos. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos para eliminar el difenil éter y a continuación con gradiente entre un 30% y un 50% de EtOAc/hexanos (R_f = 0,48 en EtOAc/hexanos 1:1). La concentración y secado al vacío dio lugar a la naptiridina **1k3** (32 mg, 19%) deseada en forma de sólido blanco. MS:225 (M + H)⁺.

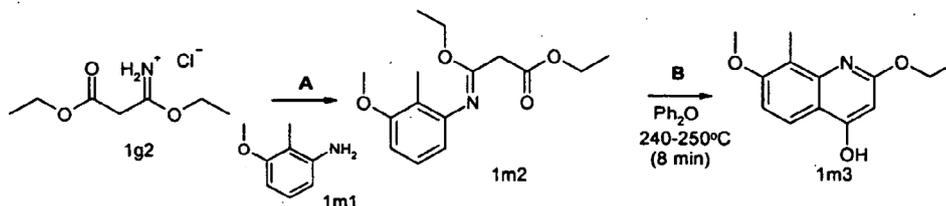
EJEMPLO 1L - SINTESIS DEL GRUPO P2 2-ETOXI-8-METILTIO-4-HIDROXIQUINOLINA (1L3)



Etapa A: Se combinó la sal imidato **1g2** (1,4 g, 7,2 mmol, 1 eq.) con 2-(metiltio)anilina **1l1** (0,96 g, 7,50 mmol, 1 eq.) en etanol (15 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a RT (1 h) y se controló mediante HPLC. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se añadió éter y se filtró la mezcla. Los sólidos se lavaron con éter y los lavados de éter combinados se concentraron al vacío. El aducto resultante **1l2** se obtuvo en forma de aceite amarillo (1,66 g, 82%) y se utilizó tal cual en la etapa siguiente. MS electrospray: (M + H)⁺; 282 y (M - H)⁻; 280.

Etapa B: Se disolvió el producto de condensación **1l2** (1,66 g, 5,90 mmol) en difenil éter (10 ml) y se colocó en un baño de arena (300 °C). Se controló la temperatura interna y se permitió que se mantuviera entre 240 °C y 250 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió y a continuación se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó en primer lugar con hexanos, a continuación con un 30% de EtOAc/hexanos y finalmente con un 50% de EtOAc/hexanos. El producto se concentró y secó al vacío dando lugar al derivado 4-hidroxiquinolina **1l3** correspondiente en forma de sólido amarillo (0,735 g, 53%). MS electrospray: (M + H)⁺; 236 y (M + H)⁺; **234**.

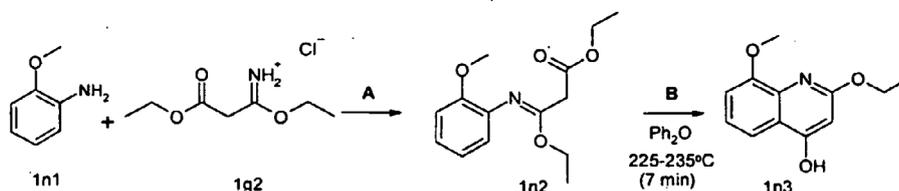
EJEMPLO 1M - SINTESIS DEL GRUPO P2 2-ETOXI-7-METOXI-8-METIL-4-HIDROXIQUINOLINA (1M3)



5 **Etapa A:** Se combinó la sal imidato **1g2** (1,5 g, 7,65 mmol) con 2-metil-3-aminoanisole **1m1** (1,05 g, 7,65 mmol, 1 eq.) en etanol (15 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a RT (24 h) y se controló mediante HPLC. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se añadió éter y se filtró la mezcla. Los sólidos se lavaron con éter y los lavados de éter combinados se concentraron al vacío. El aducto resultante **1m2** se purificó mediante cromatografía (SiO₂, 15% EtOAc/hexanos) obteniéndose un aceite amarillo (2,11 g, 99%). MS electrospay: (M + H)⁺; 280 y (M - H)⁻; 278.

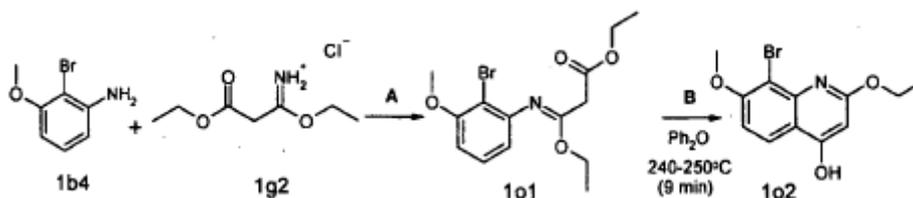
10 **Etapa B:** Se disolvió el producto de condensación **1m2** (2,1 g, 7,52 mmol) en difenil éter (10 ml) y se colocó en un baño de arena (300 °C). Se controló la temperatura interna y se permitió que se mantuviera entre 240 °C y 250 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió y a continuación se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó en primer lugar con hexanos, a continuación con un 30% de EtOAc/hexanos y finalmente con un 50% de EtOAc/hexanos. El producto se concentró y secó al vacío dando lugar al derivado 4-hidroxiquinolina **1m3** correspondiente en forma de aceite amarillo que solidificaba al dejarse reposar en forma de sólido amarillo (1,09 g, 62%). MS electrospay: (M + H)⁺; 233,4 y (M + H)⁻; 231,9.

20 **EJEMPLO 1N - SINTESIS DEL BLOQUE DE CONSTRUCCION P2 2-ETOXI-8-METOXI-4- HIDROXIQUINOLINA (1n3)**



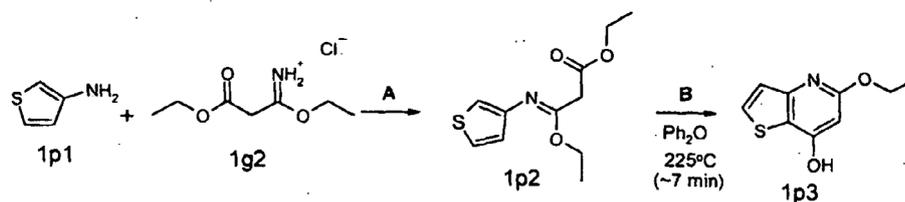
25 **Etapas A y B:** Partiendo de la orto-anisidina **1n1** y siguiendo el mismo protocolo descrito en los ejemplos anteriores, se obtuvo el derivado 8-metoxiquinolina **1n3** deseado con un rendimiento global de 38% en forma de sólido amarillo pálido. MS: 220 (M + H)⁺.

30 **EJEMPLO 10 - SINTESIS DEL BLOQUE DE CONSTRUCCION P2 8-BROMO-2-ETOXI-4-HIDROXI-7-METOXI-QUINOLINA (102)**

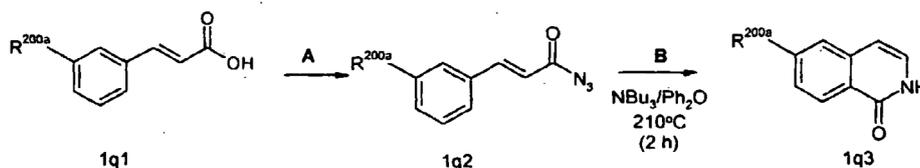


35 **Etapa A:** Se añadió a 2-bromo-3-aminoanisole **1b4** (750mg, 3,7mmol, 1eq) el imidato **1g2** (0,73 g, 3,7 mmol, 1 eq) en etanol (7 ml.) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a RT durante 24 horas, y en dicho momento se concentró y purificó la reacción directamente en una columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos (1 : 9)) consiguiéndose el aducto **1o1** (1,12 g, 88%) en forma de aceite amarillo pálido. MS: 344 (M + H)⁺ y 346 (M + 2)⁺.

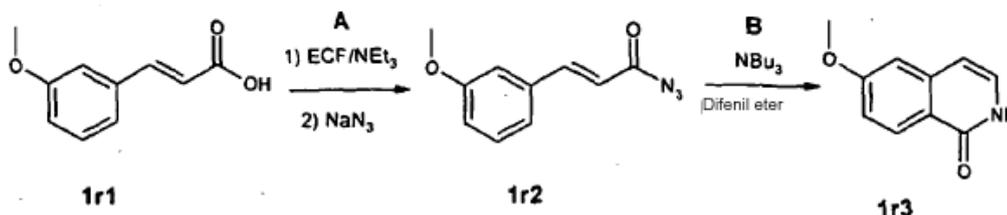
40 **Etapa B:** Se disolvió el aducto **1o1** (1,1 g, 3,25 mmol) en difenil éter (10 ml) y se colocó en una baño de arena pre-calentado (300 °C). Se controló la temperatura interna y se permitió que se mantuviera entre 240 °C y 250 °C durante 8 minutos. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos para eliminar el difenil éter y a continuación con gradiente entre un 30% y un 50% de EtOAc/hexanos (R_f = 0,25 en EtOAc/hexanos 1:1). La concentración y secado al vacío dio lugar a la quinolina **1o2** (734 mg, 76%) deseada en forma de sólido blanco. MS: 298 (M + H)⁺ y 300 (M + 2)⁺.

EJEMPLO 1P - SINTESIS DEL GRUPO P2 5-ETOXI-TIENO[3,2-B]PIRIDIN-7-OL (1P3)

- 5 **Etapa A:** Se añadió al tioen-3-ilamina **1p1** (0,50 g, 5,04 mmol) ya disponible el imidato **1g2** (1,08 g, 5,5 mmol) en etanol (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a RT durante 3 horas, y en dicho momento se concentró la reacción. Se añadió éter al residuo, y la suspensión se filtró y lavó con éter dando lugar al producto **1p2** (1,0g, 82%). Este material era lo suficientemente limpio como para ser utilizado en la etapa siguiente. MS: 242,1 (M H)⁺.
- 10 **Etapa B:** Se disolvió el aducto **1p2** (1,0 g, 4,14 mmol) en difenil éter (5 ml) y se colocó en una bañõ de arena pre-calentado (300 °C). Se controló la temperatura interna y se permitió que se mantuviera entre 210 °C y 225 °C durante 7 minutos. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos para eliminar el difenil éter y a continuación con gradiente entre un 30% de EtOAc/hexano a EtOAc puro. La concentración y secado al vacío dio lugar al tieno[3,2-b]piridinol **1p3** (200 mg, 25%) deseado en forma de sólido marrón. MS: 196 (MH) + .
- 15

EJEMPLO 1Q - SINTESIS GENERAL DEL GRUPO P2 2H-ISOQUINOLINA-1-ONA SUSTITUIDA EN POSICION 6 (1Q3)

- 20 Brevemente, las isoquinolinas sustituidas en posición 6, en las que R^{200a} es R²⁰⁰ tal como se ha definido en la presente invención, pueden sintetizarse a partir de derivados del ácido cinámico sustituidos en posición 3 activando en primer lugar con cloroformato en base seguido de tratamiento con una fuente de azida. La acil azida resultante puede sufrir un reordenamiento de Curtius seguido de una ciclación térmica obteniéndose las isoquinolinas adecuadamente sustituidas. Tal como se describe aquí, el ácido cinámico puede estar sustituido de forma diferente.
- 25

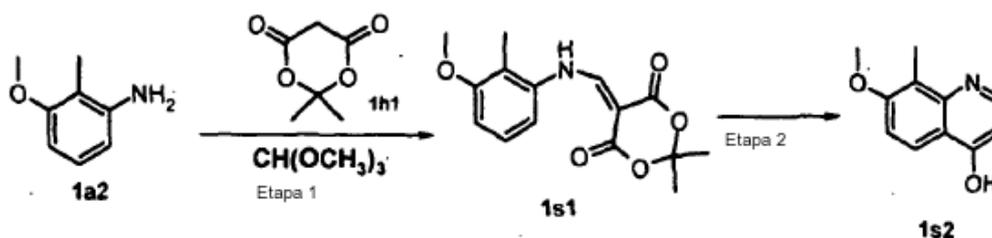
EJEMPLO 1R - PREPARACION DE 6-METOXI-2H-ISOQUINOLIN-1-ONA (1R3):

- 30 De forma general, las isoquinolinas se prepararon según la siguiente referencia; Tetrahedron, 2002, 58, 5761-5766.

- Etapa A:** Se disolvió el ácido 3-metoxicinámico **1r1** (2,5 g, 14,03 mmol) en (40 ml) de acetona y se trató con trietilamina (3,94 ml, 28,06 mmol). Se enfrió la solución a 0 °C y a continuación se trató gota a gota con cloroformato de etilo (2,0 ml, 21 mmol). Tras la adición de cada gota se formó inmediatamente un precipitado blanco. Se agitó la solución durante 1 hora (con una suspensión) antes de tratarla con azida de sodio (0,91 g; 14,03 mmol) en 10 ml de H₂O gota a gota durante 30 minutos. Se dejó que la mezcla se agitara a RT durante 16 horas antes de diluirla con agua (20 ml) y eliminar los volátiles en vacío. Se extrajo la fase acuosa con tolueno (2 x 60 ml), se secó sobre MgSO₄ y a continuación se filtró y concentró dando lugar a un aceite amarillo (2,23 g) que solidificó en forma del sólido amarillo **1r2** al dejarlo reposar.
- 35

Etapa B: Se calentaron difenil éter (10 ml) y tributilamina (7 ml) en un baño de arena a 190 °C antes de la adición gota a gota de acil azida **1r2** (detrás de protección frente a explosiones) en tolueno (5 ml) durante varios minutos. Se destiló el tolueno y se incrementó la temperatura a 210 °C durante 2 horas. Tras enfriar, se recogió el producto precipitado mediante filtración y se lavó con hexanos dando lugar a la isoquinolina **1r3** (0,47 g, 19%) deseada. MS (electrospray); (M+H)⁺; 176 y (M-H)⁻ 174. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (bs, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 9, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

EJEMPLO 1S - SINTESIS DEL GRUPO P2 4-HIDROXI-7-METOXI-8-METIL-QUINOLINA (1S2):

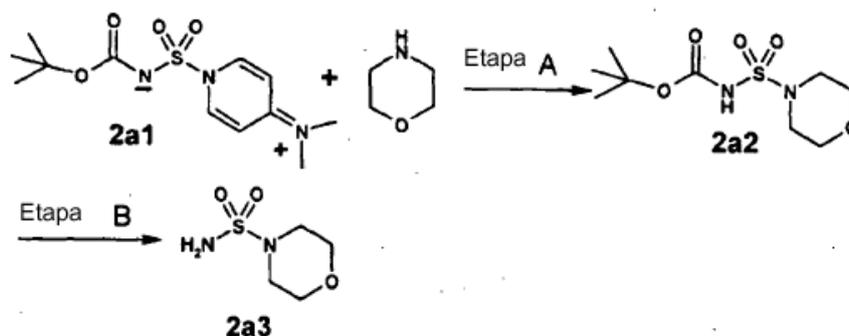


5 **Etapa 1:** Se añadió a la anilina **1a2** (Ejemplo 1A) (504 mg; 3,67 mmol) disuelta en acetonitrilo anhidro (5,0 ml,) ácido de Meldrum 1h1 (582,4 mg; 4,04 mmol) seguido de ortoformato de trimetilo (482,3 µl; 4,41 mmol). Se reflujo la solución marrón resultante durante 2 horas y se decidió que la reacción era completa mediante HPLC Y TLC (Hexano : EtOAc; 6:4). Nota: al iniciarse el calor se forma un precipitado gris que dificulta la agitación. Por lo tanto se añadieron 5 ml adicionales de acetonitrilo para obtener eventualmente una solución amarilla transparente en la primera hora. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se evaporó hasta la sequedad. El sólido amarillo crudo se disolvió en una cantidad mínima de MeOH hirviendo y se añadió lentamente agua justo hasta que se vuelve turbio para precipitar el producto que se filtró, se enjuagó con agua y se secó dando lugar a un sólido cristalino de color canela claro **1s1**. (845,5 mg; rendimiento 79 %), la RNM (CDCl₃, 400 MHz) y MS 290,1 confirmó el producto, Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm : 99%.

10 **Etapa 2:** Se colocó un matraz de tres bocas que contenía difenil éter (1,9 ml; 11,75 mmol) en un baño de arena precalentado a ~300 °C y se dejó que el baño de arena se calentara lentamente hasta ~330 °C de manera que la temperatura interna estaba entre 245 y 250 °C. Se añadió el derivado anilina **1s1** por partes (observándose inmediatamente evolución a gas) a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuviera entre 240 y 245 °C (tiempo de adición 5 – 10 min). Una vez finalizada la adición, la solución amarilla se mantuvo a 245 – 250 °C durante 20 minutos. La TLC (Hexano : EtOAc 6:4) indicaba que se había consumido el material de partida, sin embargo, la mezcla de reacción se dejó otros 20 minutos para garantizar la decarboxilación completa del producto intermedio. La mezcla se trabajó enfriando la solución marrónácea a RT momento en el que precipitó un sólido. El material se trituró con éter, se filtró, enjuagó y secó dando lugar al producto quinolina **1s2** en forma de sólido marrón canela (216,7 mg; 83%). La RMN (DMSO, 400 Mhz) indica que el producto se encuentra principalmente en forma de tautómero ceto. La MS 187,9, 190,0 confirmó el producto. Homogeneidad mediante HPLC (TFA) @ 220 nm : 97%.

Síntesis de fragmentos P1'

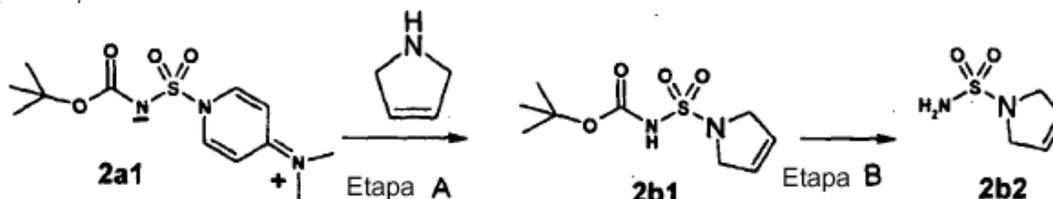
30 EJEMPLO 2A - SINTESIS DEL FRAGMENTO P1' SULFAMIDA 2A3



35 **Etapa 1:** Se suspendió el reactivo **2a1** (0,3g, 0,99 mmol) [preparado según Winum, J-Y; Toupet, L; Barragan, V; Dewynter, G; Montero, J.L, Org. Lett., 14(3), 2241-2243, (2001)] en CH₂Cl₂ antes de añadir morfolina (0,086 ml, 0,99 mmol) y agitar durante 5 h. La reacción se siguió mediante TLC. Tras su compleción la mezcla de reacción se adsorbió directamente en el gel de sílice y se eluyó el producto con MeOH al 6% en CHCl₃ dando lugar a 0,258g (98 %) de compuesto **2a2** en forma de sólido blanco.

Etapa 2: Se disolvió el compuesto **2a2** (0,150 g, 0,56 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 4 horas y se controló mediante TLC. Tras su compleción, se evaporó el solvente y el residuo se adsorbió directamente en el gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5% en CHCl₃ dando lugar a 0,075g (80,2%) de compuesto **2a3** en forma de sólido blanco.

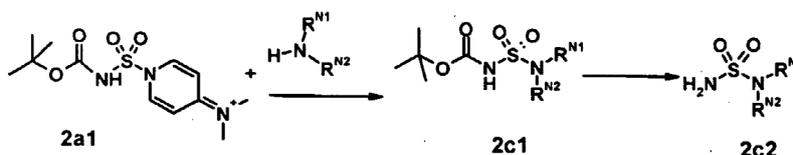
EJEMPLO 2B - SINTESIS DEL FRAGMENTO P1'SULFAMIDA (2B2):



Etapa A: Se suspendió el reactivo **2a1** (1,5g, 4,98 mmol) en 12 ml de CH₂Cl₂ antes de añadir pirrolina (0,40 ml, 5,22 mmol, 1,05 eq.) y agitar durante una noche. Tras su compleción la mezcla de reacción se adsorbió directamente en el gel de sílice y se eluyó el producto con AcOEt al 1% en CH₂Cl₂ dando lugar a 0,919 g (74%) de compuesto **2b1** en forma de sólido blanco.

Etapa B: Se disolvió el compuesto **2b1** (0,919 g, 3,70 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ y se trató con TFA (2 ml). La reacción se agitó a RT durante 4 horas. A continuación se evaporó el solvente al vacío y se secó el residuo al vacío dando lugar a 0,565 g (cuantitativo) de compuesto **2b2** en forma de sólido beige.

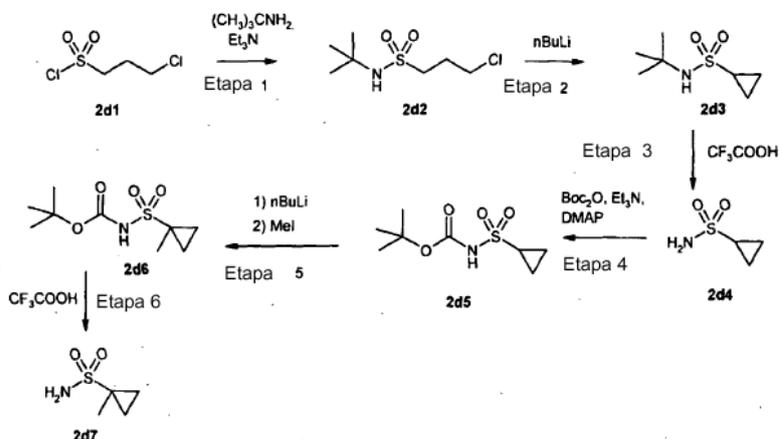
EJEMPLO 2C- SINTESIS DEL FRAGMENTO P1' SULFAMIDA (2C2):



Etapa A: Nota: La reacción se llevó a cabo en un sintetizador de fase sólida (Advanced Chemtech ACT 396), utilizando el bloque de 96 pocillos. Se pesó el material de partida **2a1** (45,2 mg, 0,15 mmol) en 96 viales Eppendorf y se pesaron y ubicaron 96 aminas diferentes (0,18 mmol, 1,2 eq) en viales Eppendorf diferentes. Cada pocillo del bloque de reacción se llenó con 1,2 ml de 1,2-dicloroetano y se añadieron el material de partida **2a1** y las diversas aminas. Las mezclas de reacción se agitaron durante 12 horas en el caso de aminas alifáticas y durante 36 horas en el caso de derivados de anilina. Tras el tiempo de agitación necesario, se añadió resina PS-trisamina a cada pocillo (Argonaut Technologies, carga 3,42 mmol/g, 0,63 mmol, 0,184 g, 4,2 eq). Tras agitar durante 3 horas, se drenó el solvente y se lavaron las resinas sucesivamente con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml), MeOH (3 x 1 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 1 ml). A continuación se añadió a cada pocillo CH₂Cl₂ (1,2 ml) y AcOH (100 µl) y se mantuvo la agitación durante 30 minutos. Las soluciones se drenaron a viales previamente impermeabilizados de 2 dracmas para recuperar el filtrado y cada resina se lavó una vez con CH₂Cl₂ (1.2 ml) y MeOH (1.2 ml). Los filtrados se recuperaron en los mismos viales de 2 dracmas como antes. Finalmente, los viales se colocaron en una centrifuga al vacío para eliminar el solvente y se obtuvieron los productos deseados **2c1** con rendimientos entre el 41 y el 54 % (18-27 mg de producto). Dichos compuestos se utilizaron tal cual en la etapa siguiente.

Etapa B: Los productos **2c1** en viales de 2 dracmas se disolvieron en 1,2-dicloroetano (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) y los viales se agitaron en un agitador orbital durante 1,5 h. Se eliminaron los volátiles en una centrifuga al vacío dando lugar a los productos deseados **2c2** con rendimientos entre el 71% y cuantitativo (12-20 mg de producto). Dichos compuestos se utilizaron tal cual en la siguiente etapa de síntesis de compuestos de fórmula (I).

EJEMPLO 2D- SINTESIS DEL FRAGMENT P1' 1-METILCICLOPROPILSULFONAMIDA (2d7):



La ciclopropansulfonamida puede prepararse mediante la aminación del cloruro de ciclopropansulfonilo, según referencia de la literatura J. King y otros., J. Org. Chem., 1993, 58, 1128-1135, o tal como se describe a continuación.

Etapa 1: Un matraz de 3 litros de 3 bocas seco equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de adición y una entrada de argón, se roció con argón y a continuación se cargó con cloruro de 3-cloropropansulfonilo **2d1** (100,48 g, 0,57 mol, 1,0 eq). Se transfirió al matraz diclorometano anhidro (900 ml) a través de una cánula, se enfrió la mezcla en un baño de hielo/agua y se añadió *tert*-butilamina (72 ml, 0,68 mol, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió trietilamina (158 ml, 1,13 mol, 2,0 eq) en diclorometano anhidro (100 ml) gota a gota durante 45 minutos y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con HCl 1N (3 x 400 ml) y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y evaporó hasta la sequedad dando lugar al compuesto **2d2** en forma de sólido naranja-beige (107,04 g, rendimiento 88%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,46 (s, 1 H), 3,71 (tr, 2H), 3,25 (tr, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: Un matraz de 5 litros de 3 bocas seco equipado con una barra de agitación magnética, una entrada de argón y 2 embudos de adición, se roció con argón y se transfirió THF anhidro (1,5 l) al matraz a través de una cánula y se enfrió a -78 °C. Se disolvió el compuesto **2d2** (96,73 g, 0,453 mol, 1,0 eq) en THF anhidro (390 ml) y se transfirió la solución a uno de los embudos de adición. Se transfirió al otro embudo una solución de *n*-butilio (2,5 M en hexanos, 390 ml, 0,975 mol, 2,15 eq) y se añadieron simultáneamente al matraz las soluciones en los embudos de adición durante 4 horas. Cuando finalizó la adición, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Una vez la temperatura interna alcanzó ~0 °C, se detuvo la reacción mediante la adición gota a gota de solución de NH₄Cl saturado (200 ml). Se eliminó el THF bajo vacío y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (2 L) y agua (1 L). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 1 L) y salmuera (800 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. Se obtuvo el compuesto **2d3** en forma de sólido naranja-beige (77,32 g, rendimiento 96%), ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,25 (s, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (m), 1,01 (m).

Etapa 3: Un matraz de 2 L equipado con una barra de agitación magnética y un condensador se cargó con el compuesto **2d3** (82,53 g, 0,466 mol, 1,0 eq), diclorometano (400 ml) y ácido trifluoroacético (460 ml, 5,97 mol, 13 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se dejó que se enfriara, y se evaporó y co-evaporó varias veces con CH₂Cl₂ para eliminar la mayor parte del TFA. El producto crudo se disolvió en 95:5 CH₂Cl₂:MeOH y NH₄OH y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (94:5:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH). Se obtuvo el compuesto **2d4** en forma de sólido beige (46,38 g, rendimiento 78%), ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 6,79 (s, 2H), 2,54 (1H, bajo pico DMSO), 0,92 (4H).

Etapa 4: Se añadió secuencialmente a la ciclopropansulfonamida **2d4** (1,51 g; 12,46 mmol) sólida: di-*t*-butildicarbonato (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 temperatura ambiente durante una noche y a continuación se evaporó hasta casi la sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N acuoso (3x) y salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó hasta la sequedad dando lugar al producto Boc-ciclopropilsulfonamida **2d5** en forma de sólido blanco (2,6 g; 94%).

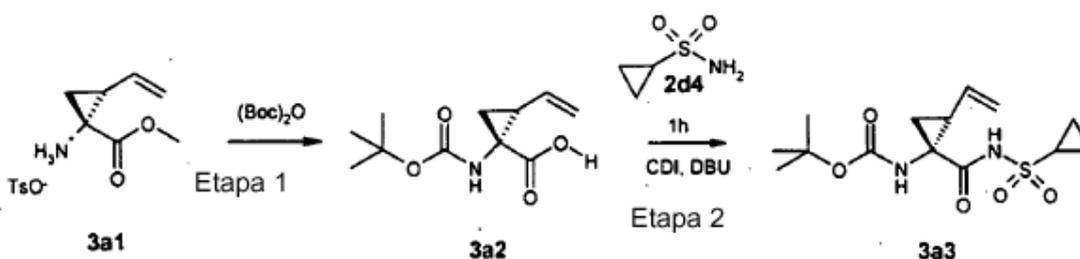
Etapa 5: A una solución enfriada (-78 °C) de Boc-ciclopropansulfonamida **2d5** (500 mg; 2,26 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió gota a gota *N*-BuLi (2,1 ml; 5,20 mmol) y se dejó que la mezcla se agitara durante 1 hora a -78 °C. Se añadieron dos partes de yoduro de metilo (cada una 280 µL; 4,52 mmol) con un intervalo de una hora y se dejó

que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta RT y se agitó a RT durante una noche. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 3 con HCl 1N acuoso y se extrajo el producto con EtOAc (3x). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron hasta la sequedad dando lugar al producto alquilado crudo **2d6** en forma de aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con hexano : EtOAc (9 : 1) como eluyente dando lugar al producto puro en forma de aceite amarillo (151,8 mg; 29%).

Etapa 6: Se añadió a una solución de Boc-1-metilciclopropansulfonamida **2d6** (151,8 mg; 0,65 mmol) en diclorometano (6 ml) ácido trifluoroacético (6 ml) y se dejó agitar la mezcla a RT durante 3,5 horas. La evaporación hasta la sequedad bajo vacío alto proporcionó el material desprotegido **2d7** en forma de cera blanquecina tipo sólido (79,1 mg, 91%), 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,56 (s, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,43-1,38 (m, 2H), 0,85-0,80 (2H).

Síntesis de fragmentos P1-P1'

15 EJEMPLO 3A - EJEMPLO DE FRAGMENTO P1-P1' (3A3):



Etapa 1:

Se añadió a una solución de compuesto **3a1** (12 g, 38,29 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y NaOH 1N acuoso (85 ml, 85,00 mmol) anhídrido Boc (10 g, 45,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 días. Se ajustó periódicamente el pH a 9 añadiendo más NaOH. A continuación se eliminó el THF al vacío y la capa acuosa se lavó con éter (3 x 150 ml) y a continuación se enfrió a 0 °C para la adición lenta de HCl 1N acuoso hasta obtener un pH de 3-4. A continuación se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados sucesivamente con agua (3 x 100 ml) y salmuera. Tras secado sobre $MgSO_4$, filtración y concentración se aislaron 5,16 g del intermediario protegido con Boc **3a2**.

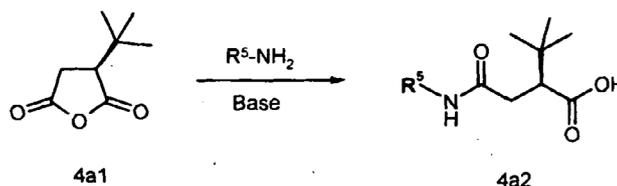
Etapa 2:

Se añadió a una solución de ácido **3a2** (567 mg, 2,49 mmol), en THF (20 ml), CDI (515 mg, 3,17 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos, se reflujo durante 30 minutos y se dejó que se enfriara hasta RT. Se añadió ciclopropilsulfonamida **2d4** (455 mg, 3,76 mmol) seguido de la adición de DBU (0,75 ml, 5,02 mmol) y se agitó la reacción durante 12 horas. Se eliminó el TF en vacío y se diluyó el residuo con EtOAc, se lavó con HCl 1M (2 x 100 ml) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y purificó mediante cromatografía flash (condiciones de elución: 70:30 hexano/EtOAc) dando lugar a 682 mg (82%) de compuesto **3a3** en forma de sólido blanco.

Síntesis de grupos ácido succínico

Brevemente, los fragmentos succinato pueden sintetizarse mediante una apertura del anhídrido selectiva de región con la amina correspondiente bajo condiciones básicas.

EJEMPLO 4A – PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACION DEL ACIDO SUCCINICO FRAGMENTO 4A2:

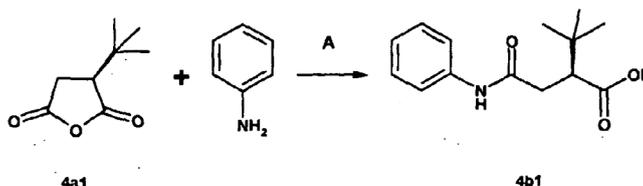


Se preparó según métodos de la literatura [P. Beaulieu y otros, J. Med. Chem. 1997, 40 (14), 2164-2176 y S. Widequist, Ark. Kemi. 1950, 2, 321 ; Chem. Abstr. 1951, 45, 2870a y T. Polonski, J. Chem. Soc. Perkin Trans.1,

1988, 629-637.]

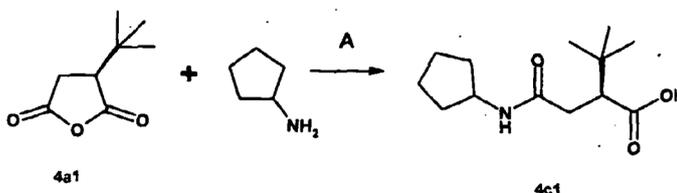
El anhídrido (S)-2-*tert*-Butilsuccínico **4a1** (1 eq) se disolvió en piridina y se enfrió la solución a -40 °C (hielo seco/acetona). Se añadió gota a gota la amina R^6-NH_2 , en la que R^6 se define según la presente invención (1,2 eq) en piridina y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la solución durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporaron la piridina y el exceso de amina bajo vacío, y el residuo aceitoso se disolvió en EtOAc. La solución se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 20% (4x) y salmuera (2x) y a continuación se secó sobre $MgSO_4$. La eliminación de los volátiles bajo presión reducida y la purificación mediante cristalización o cromatografía flash dio lugar a las amidas deseadas **4a2** habitualmente como sólidos blancos.

EJEMPLO 4B - PREPARACION DE LA AMIDA (S)-2-TERT-BUTILSUCCINICO N4-ANILINA **4b1**:



- 15 Etapa A: Se disolvió el anhídrido (S)-*tert*-butil succínico **4a1** (0,5 g, 3,2 mmol) en piridina (12 ml) y se enfrió a -40 °C antes de la adición gota a gota de anilina (0,44 ml, 4,8 mmol) desde una jeringa en aproximadamente 2 minutos. Se dejó agitar la solución a -40 °C durante 10 minutos y a continuación se dejó que se calentara lentamente hasta RT. Se agitó la reacción durante 16 h antes de eliminar la piridina en vacío. Se captó el aceite amarillento en EtOAc y se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% y salmuera saturada, a continuación se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró dando lugar al producto **4b1** crudo en forma de aceite. Este material se disolvió en EtOAc/ Et_2O (5 ml de cada) y a continuación se añadió hexano gota a gota hasta que se vuelve turbio. La solución se calentó formándose una solución homogénea y a continuación se dejó enfriar. Se recolectó el material cristalino y se lavó con hexanos fríos dando lugar al deseado ácido succínico **4b1** (0,35 g, 44%), 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 12,05 (s, 1H), 9,92 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 7 Hz, 1 H), 2,75-2,5 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), Homogeneidad mediante HPLC analítica = 99,8%, MS: (M+H) $^+$; 250,1 y (M+Na) $^+$; 272,1.

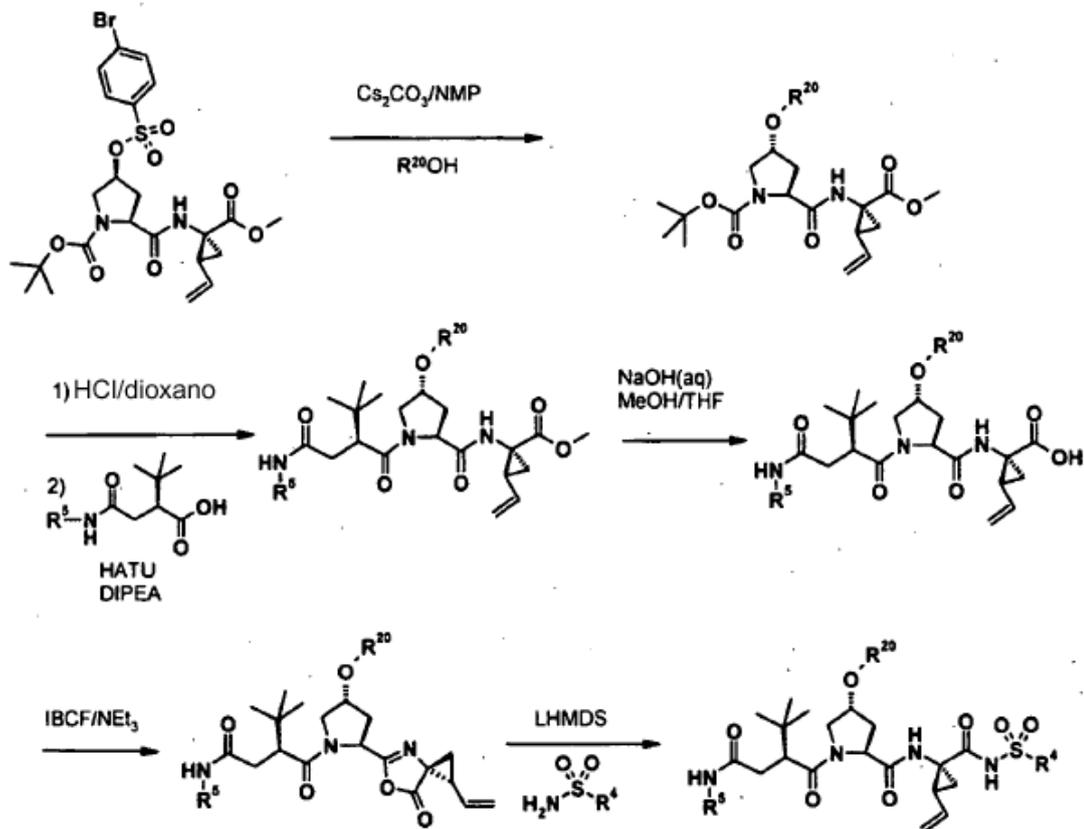
EJEMPLO 4C - PREPARACION DE N⁴-CICLOPENTILAMIDA (S)-2-TERT-BUTILSUCCINICO **4c1**:



- 30 Etapa A: Utilizando el mismo enfoque descrito en el Ejemplo 4B anterior pero sustituyendo la anilina por ciclopentilamina, se preparó el correspondiente derivado ácido succínico **4c1** con un rendimiento del 34%. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 11,01 (bs, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1 H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,0 (s, 9H), MS: (M+H) $^+$; 242,1 , (M+Na) $^+$; 264,1.

Síntesis de inhibidores

EJEMPLO 5A – METODO GENERAL PARA LA PREPARACION DE INHIBIDORES:

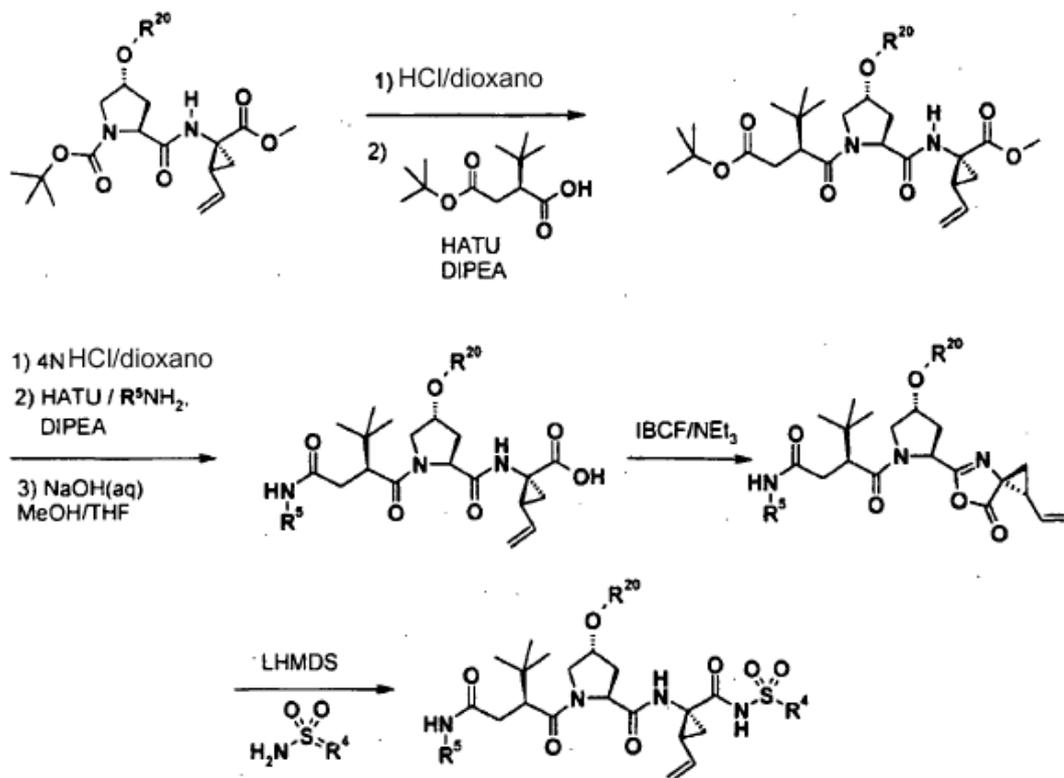


5

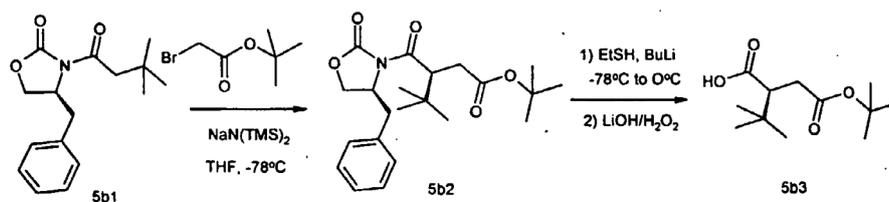
Brevemente, el dipéptido brosilato puede sufrir una reacción de desplazamiento con las sales de cesio de las quinolinas, isoquinolinas u otros grupos aromáticos hidroxilo mediante calentamiento incorporando con inversión de la configuración del grupo arilo en el anillo de la prolina. La eliminación del *tert*-butil carbamato seguido del acoplamiento del grupo ácido succínico sitúa en su lugar el grupo succinamida. A continuación puede hidrolizarse el éster P1 antes de la formación de la azalactona. La apertura de la azalactona con la sal de litio de sulfonamidas o diamidas sulfonilo configura los productos finales.

10

EJEMPLO 5B – METODO GENERAL ALTERNATIVO PARA LA PREPARACION DE INHIBIDORES:



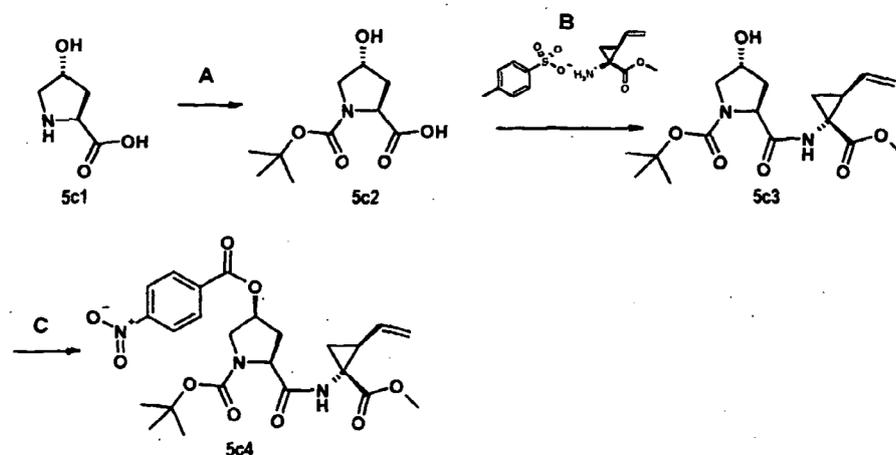
- 5 Como enfoque alternativo para la preparación de un grupo ácido (S)-2-*tert*-butilsuccínico, se ha descrito un método general para la síntesis de derivados de ácido succínico sustituidos en α enantioméricamente puros por D. Evans y otros J. Org. Chem. 1999, 64(17), 6411-6417, cuyo contenido se incorpora a la presente invención como referencia.



- 10 Según este enfoque, el análogo oxazolidinona del ácido *tert*-butilacético se alquila de forma estereoselectiva con bromoacetato de *tert*-butilo a baja temperatura con una base fuerte dando lugar al derivado succinato enantioméricamente puro. La eliminación del auxiliar quiral conduce al análogo succinato deseado. Este éster succinato puede acoplarse al dipéptido (con el sustituyente R²⁰ ya introducido) utilizando protocolos de acoplamiento, tal como se ha descrito previamente, y se describirá más adelante en la presente invención dando
- 15 lugar al éster *tert*-butilo protegido acoplado al succinato tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

- Brevemente, el éster *tert*-butilo puede escindirse con HCl/dioxano para liberar el ácido terminal que a continuación puede acoplarse fácilmente con una serie de aminas primarias R⁶-NH₂. La hidrólisis del grupo éster metilo P1 y la formación subsiguiente de la azalactona seguida de la apertura de la azalactona con la sal de litio de sulfonamidas o
- 20 sulfonil diamidas da lugar a los productos finales.

EJEMPLO 5C - PREPARACION DEL INTERMEDIARIO DIPEPTIDO:



5

Etapa A: Se añadió a un matraz RB de 3 bocas de 5 L equipado con un agitador mecánico una solución de NaOH 1N (acuosa) (1,68 L, 1,68 mol, 1,1 eq), seguido de trans-L-4-hidroxirolina **5c1** (200 g, 1,525 mol, 1,0 eq) y *tert*-butanol (1000 ml). Se añadió por partes Boc_2O (400 g, 1,83 mol, 1,2 eq) en aproximadamente 60 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de los 35 °C. Tras finalizar la adición, se dejó agitar la reacción durante 18 horas a RT. La mezcla se extrajo con pentano (2 x 300 ml) y se acidificó la fase acuosa hasta un pH de 1,0-1,5 con KHSO_4 (acuoso) [preparado disolviendo 315 g de KHSO_4 en 2L de H_2O]. A continuación se extrajo la mezcla acuosa turbia con EtOAc (4 x 500 ml), y se lavó con salmuera saturada (1 x 1 L), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo vacío. El residuo se co-evaporó con cloruro de metileno/hexano dando lugar a un sólido blanco **5c2**, 333,3 g (rendimiento 95%) MS (electrospray): 132: ($\text{MH} - \text{Boc}$)⁺, y 230 ($\text{M} - \text{H}$)⁻, ¹H RMN (DMSO-d_6), δ 12,47 (bs, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,11 (t, 1H), 3,44-3,20 (m, 1H), 3,24 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,39 y 1,34 rotámeros (2 x s, 9H).

10

15

20

25

30

35

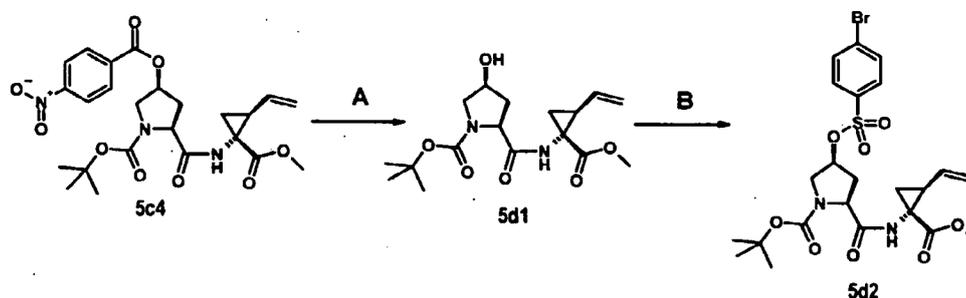
Etapa B: A un matraz RB de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro, se añadió una mezcla de ácido 1-amino-2-etenilciclopropilcarboxílico (100 g, 319 mmol, 1,1 eq) como sal tosilato, Boc-hidroxirolina **5c2** (67 g, 290 mmol, 1 eq) y TBTU (hexafluoroborato de 2-1H-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio) (102,4 g, 319 mmol, 1,1 eq). Estos reactivos se disolvieron completamente en DMF (1 L) a 20 °C y a continuación se enfriaron con un baño de agua/hielo a aproximadamente 15 °C. A continuación se añadió gota a gota diisopropil etilamina (DIPEA) (160 ml, 918 mmol, 3,17 eq) desde el embudo de goteo a una velocidad para mantener la temperatura interna a/o por debajo de los 20 °C (reacción exotérmica). Tras finalizar la adición de la base, se agitó la mezcla de reacción a RT durante 4 horas (comprobada periódicamente mediante HPLC). La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio bajo vacío elevado manteniendo la temperatura del baño de agua por debajo de los 45 °C dando lugar a un residuo aceitoso naranja. Se diluyó el residuo con 1.000 ml de EtOAc y la solución se lavó con NaHCO_3 (acuoso) saturado (4 x 300 ml). Se combinaron todos los lavados y se volvieron a extraer con 4 x 300 ml de EtOAc. Se combinaron todas las soluciones orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 300 ml), se secaron con $\text{NaCl} + \text{MgSO}_4$, se filtraron y concentraron al vacío dando lugar a una espuma amarilla, que a continuación se secó en vacío elevado dando lugar a un sólido amarillo **5c3**. Este sólido se desmenuzó con un mortero y una mano de mortero, y a continuación se trituroó con 1 L de hexano y se filtró y secó al vacío dando lugar a 96,06 g de compuesto **4** (rendimiento 93,6%). Este material puede ser utilizado tal cual en la siguiente etapa Mitsunobu.

40

45

Etapa C: En un matraz RB de 3 bocas de 5000 ml equipado con agitador mecánico, un embudo de goteo de 250 ml y un termómetro, se colocó el dipéptido **5c3** (206,37 g, 542 mmol), 191 g (728 mmol, 1,3 eq) trifenilfosfina, y 121 g (724 mmol, 1,3 eq) de ácido *p*-nitrobenzoico en 2000 ml de TF seco ("sello seguro"). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón hasta que se disolvieron todos los sólidos. A continuación se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo a 0 °C (temperatura interna) y se añadió una mezcla de 172 ml de DIAD (873 mmol, 1,6 eq) y 100 ml de THF seco gota a gota desde el embudo de goteo durante 1,5 horas a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de los 5 °C. Tras finalizar la adición, se dejó que la mezcla de reacción se agitara desde 3 °C a RT, dejando que se calentara lentamente durante una noche. Tras 16 horas, se verificó el progreso de la reacción mediante HPLC analítica y TLC (EtOAc puro, visualizado con tinción de molibdato) mostrando la desaparición completa del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2000 ml de EtOAc y a continuación se lavó con 5 x 500 ml de NaHCO_3 (acuoso) saturado y 2 x 500 ml de salmuera saturada. A continuación, la fase orgánica se comprobó mediante HPLC mostrando la ausencia de ácido nitrobenzoico. La fase orgánica se secó con $\text{NaCl} + \text{MgSO}_4$, se filtró y concentró al vacío dando lugar al compuesto **5c4** (600 g) en forma de sólido amarillo-naranja.

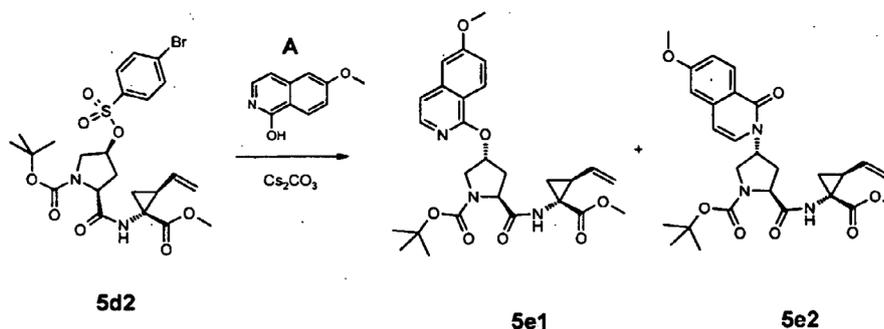
EJEMPLO 5D - PREPARACION DEL INTERMEDIARIO DIPEPTIDO CLAVE



5 **Etapa A:** Se disolvió el compuesto purificado **5c4** (2,15 g, 4,27 mmol) en THF (57 ml) y agua (9 ml) y se enfrió a 0 °C (baño de hielo). Se disolvió LiOH (monohidrato) sólido (224 mg, 5,34 mmol, 1,3 eq) en agua (9 ml) y se añadió a la solución enfriada en aproximadamente 10 minutos con agitación rápida. La reacción se agitó durante 2 horas (0 °C) hasta que se consumió totalmente el material de partida según análisis mediante HPLC. El exceso de base se neutralizó con HCl 0,5 N para conseguir un pH final de ~6. Se evaporó el THF y se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó 3x con NaHCO₃ (acuoso) saturado, seguido de salmuera saturada (1x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y concentró hasta la sequedad dando lugar a un sólido espumoso blanco (1,35 g). Se purificó mediante cromatografía flash (diámetro de la columna: 50 mm) con un gel de sílice de malla normal (150 ml) hasta una altura de aproximadamente 13 cm. El eluyente inicial fue hexano/EtOAc (2 : 8), a continuación EtOAc puro obteniéndose el producto **5d1** deseado en forma de sólido espumoso blanco. (1,25 g, rendimiento 83%), la homogeneidad mediante HPLC fue del 97%, MS: 353,1 (M - H)⁻ y 377,1 (M + Na)⁺.

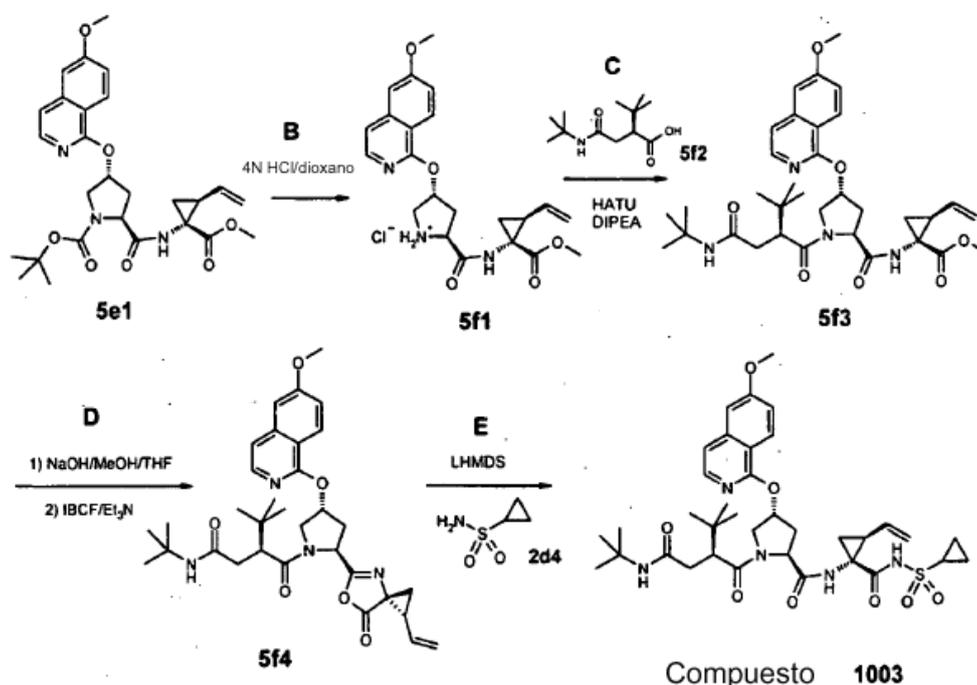
10 **Etapa B:** Se disolvieron el dipéptido purificado **5d1** (1,25 g, 3,53 mmol) y sulfonil cloruro de 4-bromobenceno (1,89 g, 7,41 mmol, 2,1 eq) en cloruro de metileno (48 ml). Se añadió a esta solución trietilamina (1,74 ml, 12,5 mmol, 3,5 eq), y una cantidad catalítica de DMAP (43 mg, 0,35 mmol, 0,1 eq). La reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas antes de diluirse con EtOAc y a continuación se lavó tres veces con NaHCO₃ (acuoso) (2x), agua (2x) y salmuera saturada (1x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró dando lugar a una espuma beige-naranja (2,3 g peso crudo). Este material se purificó mediante cromatografía flash y se eluyó con hexano/EtOAc 1:1 dando lugar a 1,68 g de sólido espumoso blanquecino **5d2** (83%). El análisis mediante HPLC dio una homogeneidad >99%, MS: 571,1 y 573 (modo-es) y 573,1 y 575 (modo- in es+), ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 5,83-5,71 (m, 1 H), 5,28 (d, 1H), 5,15 (d, 1 H), 5,07 (bs, 1 H), 4,31 (bd, 1 H), 3,77-3,63 (m, 2H), (3,69 (s, 3H), 2,49 (bs, 1 H), 2,11-2,02 (m, 1 H), 1,87-1,80 (m, 1 H), 1,49 (d, 2H), 1,45 (s, 9H).

30 EJEMPLO 5E - PREPARACION DEL INTERMEDIARIO 5E2:



35 **Etapa A:** Se disolvió el dipéptido-Boc **5d2** (300 mg, 0,52 mmol) en NMP (5 ml) con la isoquinolina (76 mg, 0,52 mmol) y el carbonato de cesio (284 mg, 0,89 mmol) y se agitó a 72 °C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc (60 ml) y se lavó varias veces con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío dando lugar a un material crudo con dos productos **5e1** y **5e2**. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, 80% EtOAc/hexanos) dio lugar al producto O-alkilado deseado **5e1** (0,13 g, 48%). MS: (M+H)⁺; 512,2.

EJEMPLO 5F - PREPARACION DEL COMPUESTO 1003 (TABLA 1):

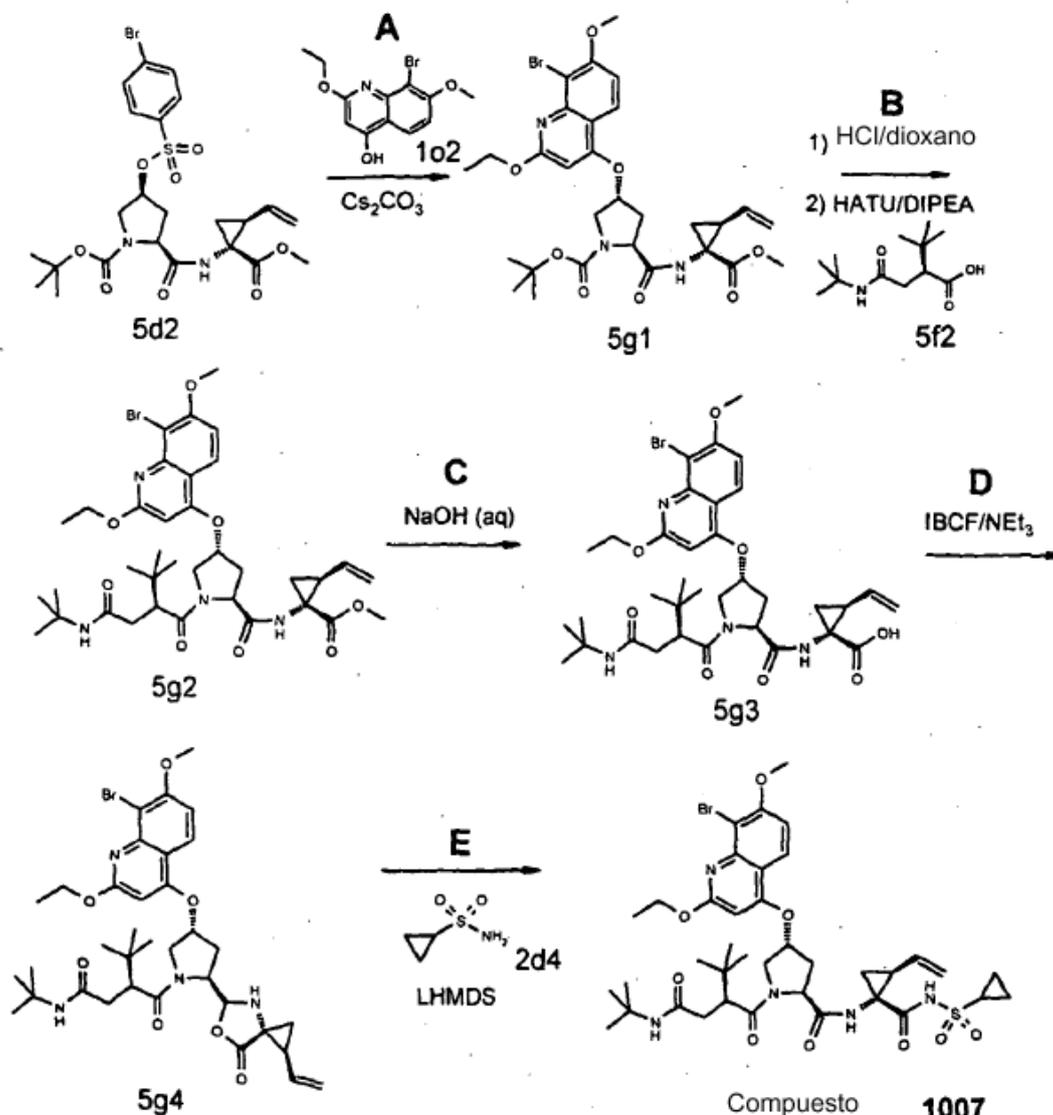


5 **Etapas B y C:** El dipéptido-Boc **5e1** purificado (139 mg, 0,27 mmol) se desprotegió con HCl 4N / dioxano (4 ml) durante 30 minutos a RT. Se obtuvo la sal HCl en rendimiento cuantitativo tras la concentración en vacío. Se añadió a la sal HCl **5f1** (80,6 mg, 0,18 mmol) del derivado ácido succínico **5f2** (preparado utilizando el método del Ejemplo 4A, en el que R⁵ es 1,1-dimetiletilo) (45 mg, 0,20 mmol) y HATU (82 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 ml). La solución se trató con DIPEA (110 μ l, 0,63 mmol) y se dejó la reacción agitando a RT (16 h). La mezcla se concentró en vacío y a continuación se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (acuoso) saturado, 10% HCl (acuoso) y finalmente con salmuera saturada, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró dando lugar al producto acoplado **5f3** (112 mg).

10 **Etapas D:** Se disolvió el compuesto **5f3** en MeOH/THF (1 ml de cada) y se trató con NaOH 1N (1,48 ml, 1,48 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas antes de concentrarla hasta la sequedad. El ácido se separó entre EtOAc y HCl 5% (acuoso) y a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró dando lugar a un sólido blanco (105 mg, 93%). El ácido secado (0,17 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml) y se enfrió a 0°C antes de añadir cloroformato de isobutilo (27 μ l, 0,21 mmol) y trietilamina (72 μ l, 0,52 mmol). Se dejó calentar la solución a RT y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se pasó a través de un tampón corto de SiO₂ (eluido con cloruro de metileno). La concentración dio lugar a la azalactona **5f4** deseada (100 mg, 98%), MS: (M+H)⁺; 591,2.

20 **Etapas E:** Se abrió el anillo de la azalactona **5f4** mediante en primer lugar la preparación de la sal de litio de la sulfonamida. Se añadió a la sulfonamida **2d4** (17,8 mg, 0,15 mmol) en THF (3 ml) LHMDS (129 μ l, 0,13 mmol, 1 M en TF). Esta mezcla se agitó durante 1 hora antes de añadir la azalactona **5f4** (51 mg, 0,086 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. Se retiró el baño de enfriamiento a los 30 minutos y se dejó agitando la reacción durante 16 horas. La reacción se concentró y disolvió en DMSO para su purificación mediante HPLC preparativa dando lugar tras la liofilización a 15,4 mg (25%) del producto final, compuesto **1003**. MS: (M+H)⁺; 712,3, (M-H)⁻; 710,3, Homogeneidad mediante HPLC analítica (TFA) = 96,3%, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,295 (d, J = 6 Hz, 3H), 7,075 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,70-5,57 (m, 1H), 5,21 (dd, J = 17, 1 Hz, 2H), 5,08 (dd, J = 10, 2 Hz, 1H), 4,375 (bd, J = 11 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 11, 4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 4H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 1,06-1,0 (m, 4H), 0,95 (s, 9H).

EJEMPLO 5G - PREPARACION DEL COMPUESTO 1007 (TABLA 1):



5 **Etapa A:** Se combinó el brosilato **5d2** (0,227 g, 0,4 mmol) con la quinolina **1o2** (0,118, 0,4 mmol) y carbonato de cesio (0,28 g, 0,87 mmol) en NMP (5 ml) antes de calentar a 72 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y concentró. Este material se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , 50% EtOAc/hexano) dando lugar a 0,215 g (86%) del producto deseado **5g1**. MS: $(\text{M}+\text{H})^+$; 634,2 y $(\text{M}+\text{H}+2)^+$; 636. Homogeneidad mediante HPLC analítica (98%, $t_R = 7,2$ min).

10 **Etapa B:** Se desprotegió el dipéptido **5g1** (0,043 g, 0,068 mmol) con HCl 4N / dioxano (1 ml) durante 1 hora antes de concentrarlo para dar lugar a la sal HCl. Ésta se combinó con el residuo ácido succínico **5f2** (Ejemplo 5F) (0,019 g, 0,082 mmol), HATU (0,033g, 0,088 mmol), y finalmente DIPEA (0,059 ml, 0,34 mmol) en DMF (3,5 ml). La reacción se agitó durante 16 horas a RT antes de concentrarla hasta la sequedad. Se extrajo el residuo en EtOAc, y se lavó con HCl 5%, NaHCO_3 (acuoso) saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y concentró dando lugar al compuesto **5g2** en forma de sólido blanco (0,051 g). MS: $(\text{M}+\text{H}+2)^+$; 747,2. Este material se utilizó tal cual en la etapa siguiente.

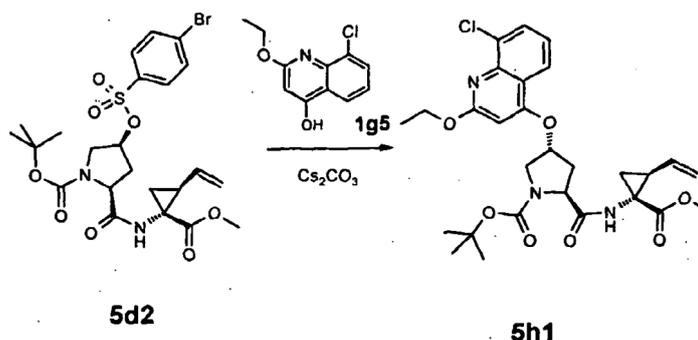
15 **Etapa C:** Se disolvió el tripéptido **5g2** (0,051 g, 0,068 mmol) en MeOH/THF (2 ml y 1 ml) antes de tratarlo con NaOH (acuoso) 1 N (0,54 ml, 0,54 mmol) a RT. La reacción se agitó durante 16 horas antes de concentrarla hasta la sequedad. El residuo se extrajo en EtOAc y se lavó con HCl al 10% y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y concentró y se colocó en un vacío elevado durante 16 horas para formar el ácido **5g3** en forma de sólido blanco (49 mg, 98%). HPLC analítica, $t_R = 6,87$ min. Este material seco se utilizó en la etapa de formación de la

azalactona.

Etapa D: Se añadió al ácido **5g3** (49 mg, 0,067 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) IBCF (11,5 μ l, 0,089 mmol) y trietilamina (41,4 μ l, 0,295 mmol). La mezcla se agitó a RT (controlando mediante HPLC) durante 4 horas, hasta la compleción según HPLC ($t_R = 7,35$ minutos, azalactona). Se concentró la mezcla de reacción hasta la sequedad y se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (eluido con cloruro de metileno), utilizándose el residuo **5g4** en la etapa siguiente sin purificación adicional.

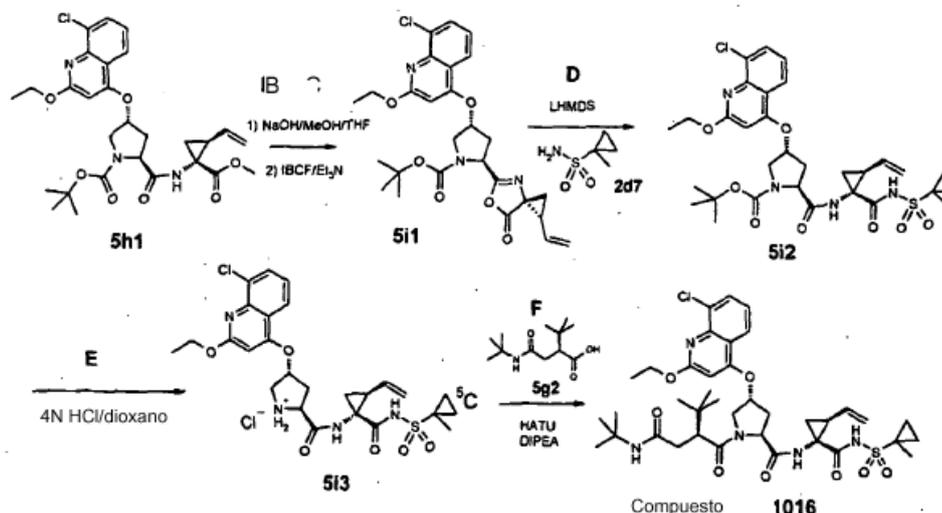
Etapa E: En un matraz diferente, se disolvió la sulfonamida **2d4** (17,1 mg, 0,14 mmol) en THF (3 ml) y se trató a 0 °C con LHMDS (1 M en THF, 127 μ l, 0,127 mmol). Esta mezcla se agitó a RT durante 30 minutos antes de enfriarla a 0 °C. Se añadió la azalactona anterior **5g4** (48 mg, 0,067 mmol) a la sal de litio en THF (2 ml) y se agitó a 0 °C (30 minutos) y a continuación a RT (16 h). La mezcla se concentró y disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa dando lugar a la acil sulfonamida deseada, compuesto 1007, en forma de sólido blanco, 3,05 mg (6 %). MS: (M+H)⁺; 834,1 y (MH+2)⁺; 836,1. Homogeneidad mediante HPLC analítica (TFA) = 100% ($t_R = 7,55$ min), ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1 H), 9,02 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1 H), 5,65 (dt, J = 18, 10 Hz, 1 H), 5,41- 5,35 (m, 1 H), 5,22 (d, J = 18 Hz, 1 H), 5,085 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,42 (bd, J = 12 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 11 , 6,4 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 11, 4 Hz, 1 H), 3,0-2,9 (m, 1 H), 2,51 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,23-2,07 (m, 4H), 1,39 (t, 3H), 1,38-1,33 (m, 1 H), 1,12-1,05 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

EJEMPLO 5H - PREPARACION DEL DIPEPTIDO INTERMEDIARIO 5H1:



Etapa A: Se disolvió el dipéptido-Boc **5d2** (1,0 g, 1,74 mmol) en NMP (10 ml) con la 8-cloro-2-etoxi-4-hidroxiquinolina **1g5** (0,41 g, 1,83 mmol) y carbonato de cesio (0,85 g, 2,62 mmol) y se agitó a 72 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó varias veces con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío dando lugar al material crudo **5h1**. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, 35% EtOAc/hexanos) dio lugar al producto deseado **5h1** (0,91 g, 96%), MS: (M+H)⁺; 560,2 y (M-H)⁻; 558,2.

EJEMPLO 5I - PREPARACION DEL COMPUESTO 1016 (TABLA 1):



Etapas B y C: Se disolvió el éster **5h1** en MeOH y TF (6 ml de cada) y a continuación se trató con NaOH 1N (acuoso) (13,9 ml, 13,9 mmol). La mezcla de reacción transparente se agitó a RT y fue completa a las 2 horas. La reacción se concentró hasta la sequedad y se separó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se separó y acidificó a un pH de 5, a continuación se extrajo en EtOAc. Esta fase se secó (MgSO₄), se filtró y concentró dando lugar al ácido correspondiente. MS: (M-H)⁻; 544,2. Este material se secó bajo vacío elevado antes de ser utilizado en la siguiente etapa.

El ácido seco (0,912 g, 1,67 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadir clorofornato de isobutilo (0,32 ml, 2,5 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,51 mmol). Tras 1 hora, se dejó que la solución se calentara a RT y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 20% EtOAc/hexano). La concentración de las fracciones puras dio lugar a la azalactona deseada **5i1** (0,64 g, 73%).

Etapas D: Se abrió el anillo de la azalactona **5i1** mediante en primer lugar la preparación de la sal de litio de la sulfonamida. Se añadió a la sulfonamida **2d7** (16,8 mg, 0,124 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C LHMDS (114 µl, 0,114 mmol, 1 M en THF). Esta mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C antes de agitarla a 20 minutos a RT. La mezcla volvió a enfriarse a 0 °C antes de añadir la azalactona **5i1** (50 mg, 0,095 mmol) en THF (4 ml). Se retiró el baño de enfriamiento a los 10 minutos y la reacción fue completa tras 45 minutos. La mezcla se neutralizó con 2 gotas de AcOH antes de concentrarla. La mezcla de reacción cruda se extrajo en EtOAc y se lavó varias veces con salmuera saturada ligeramente básica. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró dando lugar a la acil sulfonamida **5i2** (63 mg, 100%) en forma de sólido blanco. MS: (M+H)⁺; 663,1 y (M- H)⁻; 661,1.

Etapas E: Se procedió a la desprotección Boc de la acil sulfonamida **5i2** (31,5 mg, 0,048 mmol) utilizando HCl 4N/dioxano (2 ml) durante 35 minutos. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se secó durante una noche en la bomba. A esta sal amina **5i3** se añadió el grupo succinamida **5g2** (11 mg, 0,048 mmol) y HATU (22 mg, 0,058 mmol) en DMF antes de la adición de DIPEA (20 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a RT y fue completa tras 1 hora. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa dando lugar tras liofilización al **compuesto 1006** (18,5 mg, 50%) en forma de sólido blanco. MS: (M+H)⁺; 774,2 y (M-H)⁻; 772,1. Homogeneidad mediante HPLC analítica (TFA) = 99%, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1 H), 8,90 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,23 (dd, J = 8, 8 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,63- 5,5 (m, 1 H), 5,40 (bs, 1 H), 5,20 (dd, J = 17, 1 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 10, 2 Hz, 1 H), 4,50 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 11 , 6,5 Hz, 1 H), 3,91 (dd, J = 11 , 4 Hz, 1 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,30-2,10 (m, 3H), 1,67 (dd, J = 11 , 7,8 Hz, 1 H), 1,39 (t, J = 4 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,94-0,84 (m, 4H).

EJEMPLO 6 – ENSAYO DE LA PROTEASA NS3-NS4A:

El ensayo enzimático utilizado para evaluar los presentes compuestos se describe en WO 00/09543 y WO 00/59929.

EJEMPLO 7 – ENSAYO CELULAR DE REPLICACIÓN DEL ARN VHC CON EL INFORMADOR LUCIFERASA:

El ensayo utilizado para evaluar la actividad de los presentes compuestos en células que expresan un replicón VHC subgenómico estable se describe en WO 2005/028501.

Se observó que compuestos representativos, según la presente invención, eran activos en los ensayos enzimático y celular anteriores.

EJEMPLO 8 – ENSAYOS DE ESPECIFICIDAD:

Los ensayos de especificidad utilizados para evaluar la actividad selectiva de los compuestos según la presente invención, se realizaron tal como se describe en WO 00/09543, con la excepción de que el tampón de ensayo para el ensayo de la Elastasa estaba compuesto por 50 mM Tris-HCl pH 8, citrato Na 0,25 M, n-dodecil β-d-maltósido 0,01%, y DMSO 5,25%.

Se observó que compuestos representativos, según la presente invención, eran selectivos de forma que no mostraban inhibición significativa (no actividad medible a concentraciones hasta 30 µM) en los ensayos de Elastasa leucocitaria humana o de Catepsina B hepática humana.

TABLAS DE COMPUESTOS

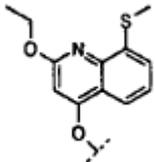
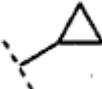
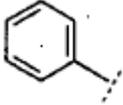
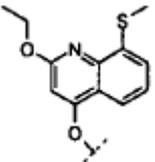
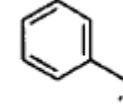
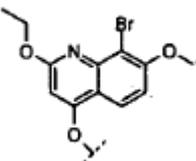
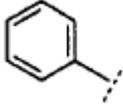
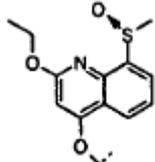
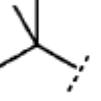
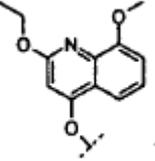
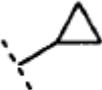
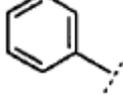
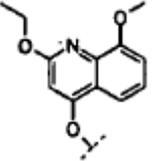
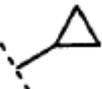
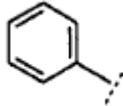
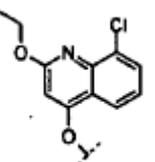
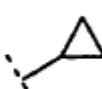
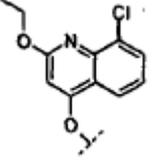
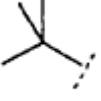
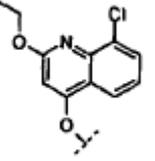
La siguiente tabla muestra un listado de los compuestos representativos de la invención. Se observó que varios de los compuestos listados en la Tabla presentaban valores IC₅₀ inferiores a 0,1 µM en el ensayo de la proteasa NS3-NS4A del ejemplo 6. Además, varios de los compuestos listados en la Tabla presentan valores EC₅₀ inferiores a 1 µM en el ensayo celular de replicación del ARN VHC con el informador luciferasa del ejemplo 7. Los tiempos de retención (t_R) de cada uno de los compuestos se determinaron utilizando las condiciones de HPLC analítica estándar descritas en los ejemplos. Como es bien conocido por los expertos en la técnica, los valores del tiempo de retención son sensibles a las condiciones específicas de medición. Por lo tanto, incluso si se utilizan condiciones idénticas de

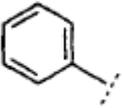
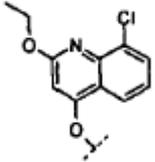
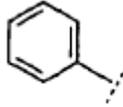
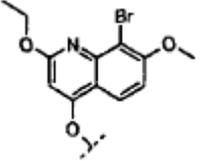
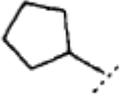
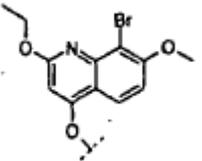
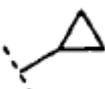
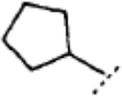
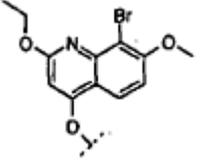
solvente, velocidad de flujo, gradiente lineal y similares, los tiempos de retención pueden variar cuando se miden, por ejemplo, en instrumentos de HPLC diferentes. Incluso cuando se miden en el mismo instrumento, los valores pueden variar cuando se miden, por ejemplo, utilizando columnas de HPLC individuales diferentes, o, cuando se miden en el mismo instrumento y la misma columna individual, los valores pueden variar, por ejemplo, entre mediciones individuales realizadas en ocasiones diferentes.

5

Tabla 1

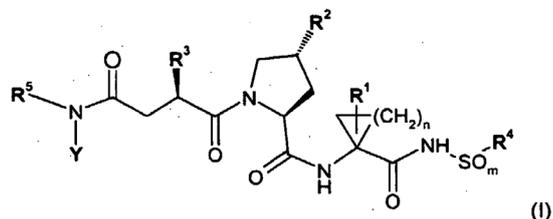
en el que R ⁶ , R ² y R ⁴ son tal como se define a continuación:					
Cpd	R ⁶	R ²	R ⁴	(MH) ⁺	t _R (min)
1001				729,4	5,25
1002				726,3	5,25
1003				712,3	6,75
1004				715,4	6,75
1005				732,3	7,0
1006				682,4	6,98
1007				834,1 836,1	7,45

1008				772,3	7,60
1009				792,3	7,73
1010				854,3 856,3	7,63
1011				8082,3	6,77
1012				756,4	5,38
1013				776,4	5,52
1014				780,3	7,83
1015				760,3	7,69
1016				774,3	7,79

1017				794,3	7,88
1018					
1019					
1020					

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 en el que

n es 1 ó 2;

10 m es 1 ó 2;

R^1 es H, (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenoilo, o (C₂₋₆)alquiniilo; en el que cada uno de dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenoilo, y (C₂₋₆)alquiniilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

15 R^2 se selecciona ente -NH-R²⁰, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -SO-R²⁰, -SO₂-R²⁰, -OCH₂-R²⁰, y -CH₂O-R²⁰, en el que

R^{20} es arilo o **Het**, en el que dicho arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos con R^{200} , en el que

20 R^{200} es entre uno y cuatro sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre H, halógeno, ciano, (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, arilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo, **Het**, oxo, tioxo, -OR²⁰¹, -SR²⁰¹, -SOR²⁰¹, -SO₂R²⁰¹, -N(R²⁰²)R²⁰¹, y -CON(R²⁰²)R²⁰¹; en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y **Het** se encuentran opcionalmente sustituidos adicionalmente con R^{2000} ;

25 R^{201} en cada caso se selecciona independientemente entre H, (C₁₋₆)alquilo, arilo, (C₂₋₄)alquenoilo, (C₂₋₄)alquiniilo, -CO-(C₁₋₆)alquilo y -CO-O-(C₁₋₆)alquilo, en el que cada uno de dichos alquilo y arilo se hallan opcionalmente sustituidos adicionalmente con R^{2000} ;

R^{202} es H o (C₁₋₆)alquilo;

30 R^{2000} es entre uno y tres sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre halógeno, R^{2003} , arilo, **Het**, -OR²⁰⁰¹, -SR²⁰⁰¹, -SOR²⁰⁰¹, -SO₂R²⁰⁰¹, ciano y -N(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰¹), en el que cada uno de dichos arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre (C₁₋₆)alquilo y -O-(C₁₋₆)alquilo;

35 R^{2001} se selecciona en cada caso de forma independiente entre arilo, arilo-(C₁₋₆)alquilo, -C(O)-R²⁰⁰³, -C(O)O-R²⁰⁰³, -CON(R²⁰⁰²)(R²⁰⁰⁴) y R²⁰⁰⁴;

R^{2002} se selecciona en cada caso de forma independiente entre H y (C₁₋₆)alquilo;

40 R^{2003} se selecciona en cada caso de forma independiente entre (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- en el que cada uno de dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo; y

45 R^{2004} se selecciona en cada caso de forma independiente entre H o R²⁰⁰³;

50 R^3 es (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₃)alquilo- en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₄)alquilo, S-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH y -CONH₂;

55 R^4 es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenoilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo, **Het**, arilo-(C₁₋₄)alquilo-, o **Het**-(C₁₋₄)alquilo-;

a) estando cada uno de dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenoilo, arilo, **Het**, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo, arilo-(C₁₋₄)alquilo y **Het**-(C₁₋₄)alquilo- opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxí, ciano, (C₁₋₆)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋

4)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dichos , (C₁₋₆)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno; y

b) estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre nitro, halógeno, hidroxilo, ciano, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenoilo, -OCF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, tri(C₁₋₆)alquilsilil, R⁴¹, -C(=O)-R⁴¹, -C(=O)OR⁴¹, -C(=O)N(R⁴²)R⁴¹, -SO₂R⁴¹, y -OC(=O)-R⁴¹;

en el que R⁴¹ se selecciona en cada caso de forma independiente entre:

- i) H, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalquenoilo, Het, o aril-(C₁₋₄)alquilo-O-;
- ii) arilo o ariloxi, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y
- iii) (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre -O-(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, halógeno, (C₂₋₁₀)alquenoilo, (C₂₋₁₀)alquinoilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalquenoilo, arilo, Het, ariloxi, y aril-(C₁₋₄)alquilo-O-, en el que cada uno de dichos arilo y ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y

R⁴² se selecciona entre H y (C₁₋₆)alquilo; o

R⁴ es -N(R^{N2})(R^{N1}), en el que R^{N1} y R^{N2}, se seleccionan cada uno de ellos de forma independiente entre H, (C₁₋₆)alquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo-; en el que dichos (C₁₋₆)alquilo, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo- están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo; o

R^{N2} y R^{N1} están unidos, conjuntamente con el nitrógeno al cual está unidos, formando un heterociclo saturado o insaturado monocíclico de entre 3 y 7 miembros opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo, conteniendo opcionalmente dichos heterociclo y heteropoliciclo entre uno y tres heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre N, S y O, y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo;

R⁶ es (C₂₋₁₀)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, fenilo, fenil-(C₁₋₃)alquilo-, Het o Het-(C₁₋₃)alquilo-; en el que cada uno de dichos (C₂₋₁₀)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, fenilo, fenil-(C₁₋₃)alquilo-, Het y Het-(C₁₋₃)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo, -O-(C₁₋₄)alquilo, -S-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NHC(=O)(C₁₋₄)alquilo, -NHC(=O)O(C₁₋₄)alquilo, -NH(C=O)NH(C₁₋₄)alquilo, -NH(C=O)N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CONH₂, -CONH-(C₁₋₄)alquilo, -CON((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, -COO(C₁₋₆)alquilo, -CO-(C₁₋₆)alquilo, -SO₂(C₁₋₄)alquilo y -SO₂NH(C₁₋₄)alquilo; e

Y es H o (C₁₋₆)alquilo;

con la condición de que cuando

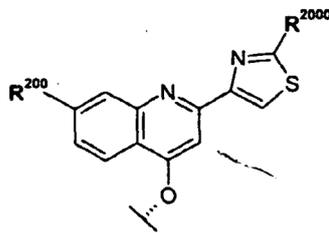
m es 2,

n es 1, y

R⁴ se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil-(C₁₋₄)alquilo-, naftil-(C₁₋₄)alquilo- y piridinil-(C₁₋₄)alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dichos (C₁₋₄)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

o R⁴ es (C₃₋₇)cicloalquilo, estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dicho (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

entonces R^2 no puede ser



5 en el que

R^{200} es $-O-(C_{1-4})$ alquilo, $-NH(C_{1-4})$ alquilo, o $-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$; y

10

R^{2000} es R^{2003} o $-N(R^{2002})(R^{2001})$; en el que

R^{2001} se selecciona entre $-C(O)-R^{2003}$, $-C(O)O-R^{2003}$, $-CON(R^{2002})(R^{2004})$ y R^{2004} ;

R^{2002} en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

15

R^{2003} es (C_{1-8}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo-, en el que dichos (C_{3-7}) cicloalquilo y (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C_{1-3}) alquilo, y

20

R^{2004} es H o R^{2003} ;

25

en el que Het, tal como se utiliza en la presente invención, se define como un heterociclo de entre 3 y 7 miembros que posee entre 1 y 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, y el cual está opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo formando un heteropoliciclo de entre 4 y 14 miembros que posee siempre que sea posible entre 1 y 5 heteroátomos, seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre O, N, y S, siendo dicho heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático; o una sal del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que n es 1.

30

3. Compuesto, según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que m es 2.

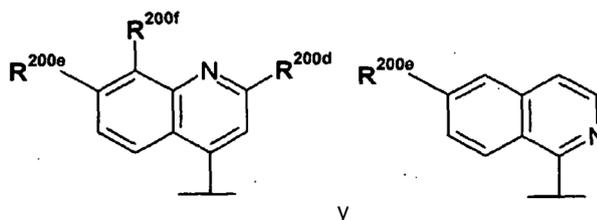
4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es (C_{2-6}) alqueno o (C_{2-6}) alquilo.

35

5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es $-O-R^{20}$, en el que R^{20} es Het, estando dicho Het sustituido opcionalmente con R^{200} , en el que R^{200} se define según la reivindicación 1; en el que Het es un heterociclo que contiene al menos un heteroátomo nitrógeno.

40

6. Compuesto, según la reivindicación 5, en el que es un grupo seleccionado entre:



en el que

45

R^{200d} es H o $-OR^{201}$, en el que R^{201} es (C_{1-6}) alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente con R^{2000} , en el que R^{2000} es entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C_{3-7}) cicloalquilo, $-O-(C_{1-6})$ alquilo, Het, $-O-(C_{3-7})$ cicloalquilo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquilo y $-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$;

y R^{200e} es H o $-OR^{201}$, en el que R^{201} es (C_{1-6}) alquilo; y

y R^{200f} es H, (C_{1-6}) alquilo, halógeno, $-SR^{201}$, $-SOR^{201}$, $-SO_2R^{201}$ o $-OR^{201}$; en el que $-R^{201}$ es (C_{1-6}) alquilo.

5 7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o (C_{3-7}) cicloalquil- (C_{1-3}) alquil-, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C_{1-4}) alquilo.

10 8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 se selecciona entre metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, etenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo y $-N(CH_3)_2$; en el que el ciclopropilo está opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, propilo o butilo, estando cada uno de dichos metilo, etilo, propilo y butilo opcionalmente sustituidos adicionalmente con fenilo, (C_{3-6}) cicloalquilo, (C_{2-6}) alquenoilo o (C_{1-4}) alcoxi.

15 9. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 es (C_{2-10}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o fenilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, $-OH$, (C_{1-4}) alquilo y $-O-(C_{1-4})$ alquilo.

10. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y es H o metilo.

20 11. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

n es 1 ó 2;

m es 1 ó 2;

25 R^1 es H, (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenoilo, o (C_{2-6}) alquinoilo, estando cada uno de dichos (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenoilo, y (C_{2-6}) alquinoilo opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

30 R^2 se selecciona ente $-NH-R^{20}$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-SO-R^{20}$, $-SO_2-R^{20}$, $-OCH_2-R^{20}$, y $-CH_2O-R^{20}$, en el que

35 R^{20} es arilo o Het, en el que dicho arilo y Het están opcionalmente sustituidos con R^{200} , en el que R^{200} es entre uno y cuatro sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre H, halógeno, ciano, (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, arilo- (C_{1-6}) alquilo-, arilo, Het, oxo, tioxo, $-OR^{201}$, $-SR^{201}$, $-SOR^{201}$, $-SO_2R^{201}$, $-N(R^{202})R^{201}$, y $-CON(R^{202})R^{201}$; en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y Het se encuentran opcionalmente sustituidos adicionalmente con R^{2000} ;

40 R^{201} en cada caso se selecciona independientemente entre H, (C_{1-6}) alquilo, arilo, (C_{2-4}) alquenoilo, (C_{2-4}) alquinoilo, $-CO-(C_{1-6})$ alquilo y $-CO-O-(C_{1-6})$ alquilo, en el que cada uno de dichos alquilo y arilo se hallan opcionalmente sustituidos adicionalmente con R^{2000} ;

R^{202} es H o (C_{1-6}) alquilo

45 R^{2000} es entre uno y tres sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente entre halógeno, R^{2003} , arilo, Het, $-OR^{2001}$, $-SR^{2001}$, $-SOR^{2001}$, $-SO_2R^{2001}$, ciano y $-N(R^{2002})(R^{2001})$, en el que cada uno de dichos arilo y Het están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre (C_{1-6}) alquilo y $-O-(C_{1-6})$ alquilo.

50 R^{2001} se selecciona en cada caso de forma independiente entre arilo, arilo- (C_{1-6}) alquilo, $-C(O)-R^{2003}$, $-C(O)O-R^{2003}$, $-CON(R^{2002})(R^{2004})$ y R^{2004} ;

R^{2002} se selecciona en cada caso de forma independiente entre H y (C_{1-6}) alquilo;

55 R^{2003} se selecciona en cada caso de forma independiente entre (C_{1-8}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo- en el que cada uno de dichos (C_{3-7}) cicloalquilo y (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-4}) alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C_{1-3}) alquilo; y

R^{2004} se selecciona en cada caso de forma independiente entre H o R^{2003} ;

60 R^3 es (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo o (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-3}) alquilo- en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre halógeno, $-OH$, (C_{1-4}) alquilo, $O-(C_{1-4})$ alquilo, $S-(C_{1-4})$ alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ alquilo, $-N((C_{1-4})$ alquilo) $_2$, $-COOH$ y $-CONH_2$;

65 R^4 es (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenoilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo- (C_{1-6}) alquilo-, arilo, Het, arilo- (C_{1-4}) alquilo-, o Het- (C_{1-4}) alquilo-;

5 b) estando cada uno de dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, arilo, **Het**, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo, arilo-(C₁₋₄)alquilo y Het-(C₁₋₄)alquilo- opcionalmente sustituidos con nitro y opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₆)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂, en el que dichos (C₁₋₆)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno; y

10 b) estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre nitro, halógeno, hidroxilo, ciano, -O-(C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alqueno, -OCF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, tri(C₁₋₆)alquilsilil, R⁴¹, -C(=O)-R⁴¹, -C(=O)OR⁴¹, -C(=O)N(R⁴²)R⁴¹, -SO₂R⁴¹, y -OC(=O)-R⁴¹;

15 en el que R⁴¹ se selecciona en cada caso de forma independiente entre:

20 i) H, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, Het, o aril-(C₁₋₄)alquilo-O-;
 ii) arilo o ariloxi, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y
 iii) (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre -O-(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, halógeno, (C₂₋₁₀)alqueno, (C₂₋₁₀)alquino, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₄₋₇)cicloalqueno, arilo, Het, ariloxi, y aril-(C₁₋₄)alquilo-O-, en el que cada uno de dichos arilo y ariloxi están opcionalmente sustituidos con (C₁₋₆)alquilo; y

25 R⁴² se selecciona entre H y (C₁₋₆)alquilo; o

30 R⁴ es -N(R^{N2})(R^{N1}), en el que R^{N1} y R^{N2}, se seleccionan cada uno de ellos de forma independiente entre H, (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo-; en el que dichos (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, arilo y aril-(C₁₋₆)alquilo- están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo; o

35 R^{N2} y R^{N1} están unidos, conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, formando un heterociclo saturado o insaturado monocíclico de entre 3 y 7 miembros opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo, conteniendo opcionalmente dichos heterociclo y heteropoliciclo entre uno y tres heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre N, S y O, y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, (C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, ciano, O-(C₁₋₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -COOH, y -COO(C₁₋₆)alquilo;

45 R⁶ es (C₂₋₁₀)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que

50 a) cada uno de dichos cicloalquilo y cicloalquilo-alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo; y
 b) cada uno de dichos cicloalquilo y cicloalquilo-alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y dos sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre hidroxilo y O-(C₁₋₄)alquilo; y
 55 c) estando cada uno de dichos grupos alquilo opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes halógeno; y
 d) en cada uno de dichos grupos cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH₂ no directamente unidos entre sí están opcionalmente remplazados por -O- de manera que el átomo O está unido al átomo N al cual está unido R⁵ a través de al menos dos átomos C;

o

60 R⁵ es fenilo, fenil-(C₁₋₃)alquilo-, heteroarilo o heteroarilo-(C₁₋₃)alquilo-; en el que cada uno de dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros poseen entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados, cada uno de ellos de forma independiente, entre N, O y S; en el que dichos fenilo y grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, -OH, (C₁₋₄)alquilo, -O-(C₁₋₄)alquilo, -S-(C₁₋₄)alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo, -N((C₁₋₄)alquilo)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄)alquilo, -COOH, -COO(C₁₋₆)alquilo, -CO-(C₁₋₆)alquilo; y

65 Y es H o (C₁₋₆)alquilo;

con la condición de que cuando

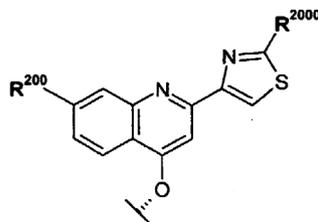
m es 2,

5 n es 1, y

10 R^4 se selecciona entre (C₁₋₆)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₆)alquilo-, fenilo, naftilo, piridinilo, fenil-(C₁₋₄)alquilo-, naftil-(C₁₋₄)alquilo- y piridinil-(C₁₋₄)alquilo-; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con nitro y cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dichos (C₁₋₄)alquilo y O-(C₁₋₆)alquilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes halógeno;

15 o R^4 es (C₃₋₇)cicloalquilo, estando dicho (C₃₋₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido con nitro y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁₋₄)alquilo, O-(C₁₋₆)alquilo, -OCF₃, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquilo, -CO-N((C₁₋₄)alquilo)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquilo y -N((C₁₋₄)alquilo)₂; en el que dicho (C₁₋₄)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

20 entonces R^2 no puede ser



en el que

25 R^{200} es -O-(C₁₋₄)alquilo, -NH(C₁₋₄)alquilo, o -N((C₁₋₄)alquilo)₂; y

R^{2000} es R^{2003} o -N(R^{2002})(R^{2001}); en el que

30 R^{2001} se selecciona entre -C(O)- R^{2003} , -C(O)O- R^{2003} , -CON(R^{2002})(R^{2004}) y R^{2004} ;

30 R^{2002} en cada caso se selecciona de forma independiente entre H y metilo;

35 R^{2003} es (C₁₋₈)alquilo, (C₃₋₇)cicloalquilo o (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo-, en el que dichos (C₃₋₇)cicloalquilo y (C₃₋₇)cicloalquilo-(C₁₋₄)alquilo- están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres sustituyentes (C₁₋₃)alquilo, y

R^{2004} es H o R^{2003} ;

40 en el que Het tal como se utiliza en la presente invención se define como un heterociclo de entre 3 y 7 miembros que posee entre 1 y 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado de forma independiente entre O, N y S, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, y el cual está opcionalmente fusionado con al menos otro ciclo formando un heteropoliciclo de entre 4 y 14 miembros que posee siempre que sea posible entre 1 y 5 heteroátomos, seleccionados cada uno de ellos de forma independiente entre O, N, y S, siendo dicho heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático; o una sal del mismo.

45 12. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva contra el virus de la hepatitis C de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un medio portador o agente auxiliar farmacéuticamente aceptables.

50 13. Composición farmacéutica, según la reivindicación 12, que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente antiviral.

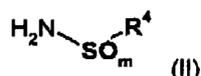
55 14. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero.

15. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

5 16. Artículo de fabricación que comprende una composición efectiva para tratar una infección por el VHC o para inhibir la proteasa NS3 del VHC; y material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede ser utilizada para tratar la infección por el virus de la hepatitis C; en el que la composición comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

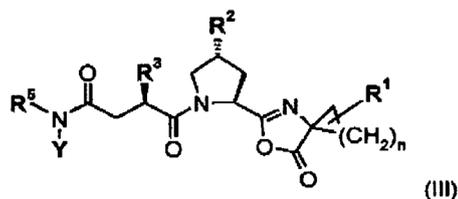
10 17. Proceso para la preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:

a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



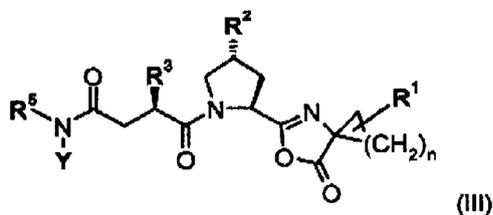
15 en el que R^4 y m se definen según la reivindicación 1, con una base fuerte de manera que se forma el anión amida correspondiente y

b) Hacer reaccionar una azalactona de fórmula (III):



20 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y y n se definen, según la reivindicación 1, con el anión amida formado en la etapa a).

25 18. Compuesto intermediario azalactona de fórmula (III):



en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y y n se definen, según la reivindicación 1.

30 19. Utilización del compuesto intermediario azalactona, según la reivindicación 18, en la preparación de un análogo peptídico inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.