

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 280**

51 Int. Cl.:
C07D 307/84 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09710988 .8**
96 Fecha de presentación: **05.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2245023**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos antiviricos**

30 Prioridad:
14.02.2008 US 28629
18.12.2008 US 138603

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

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

72 Inventor/es:
LABADIE, Sharada Shenvi;
LIN, Clara Jeou Jen;
TALAMAS, Francisco Xavier y
WEIKERT, Robert James

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 377 280 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos antivíricos.

La presente invención proporciona compuestos no nucleósidos y ciertos derivados de los mismos que son inhibidores de polimerasa vírica de RNA dependiente de RNA. Estos compuestos son inhibidores de replicación vírica de RNA dependiente de RNA y son útiles para el tratamiento de infecciones víricas de RNA dependientes de RNA. Son útiles en particular como inhibidores de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV), como inhibidores de la replicación del virus HCV y para el tratamiento de la infección de la hepatitis C.

El virus de la hepatitis C es la principal causa de enfermedades hepáticas crónicas en todo el mundo (Boyer, N. y col., J. Hepatol. 32, 98-112, 2000). Los pacientes infectados con el HCV corren el riesgo de desarrollar cirrosis de hígado y sufrir el consiguiente carcinoma hepatocelular, por ello el HCV es la principal indicación para el trasplante de hígado.

Se ha clasificado el HCV como perteneciente al grupo de los virus llamados *Flaviviridae* que incluye los géneros de los flavivirus, pestivirus y haptocivirus, que incluye los virus de la hepatitis C (Rice, C.M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*; en: Fields Virology, coordinadores: B.N. Fields, D.M. Knipe y P.M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., capítulo 30, 931-959, 1996). El HCV es un virus con envoltura que contiene un genoma de RNA de hebra simple y sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico contiene una región 5' no traducida (UTR), un marco largo de lectura abierto, que codifica al producto previo de síntesis de la poliproteína, de aproximadamente 3011 aminoácidos y una región 3' UTR corta.

Con el análisis genético del HCV se han identificado seis genotipos principales que difieren en más del 30% de la secuencia del DNA. Se han diferenciado más de 30 subtipos. En EE.UU., aproximadamente el 70% de los individuos infectados tienen la infección de tipo 1a y 1b. El tipo 1b es el subtipo predominante en Asia (X. Forns y J. Bukh, Clinics in Liver Disease 3, 693-716, 1999; J. Bukh y col., Semin. Liv. Dis. 15, 41-63, 1995). Lamentablemente, las infecciones de tipo 1 son más resistentes a la terapia que los genotipos del tipo 2 ó 3 (N.N. Zein, Clin. Microbiol. Rev. 13, 223-235, 2000).

Las proteínas estructurales víricas incluyen una proteína de núcleo de nucleocápside (C) y dos glucoproteínas de envoltura, E1 y E2. El HCV codifica también a dos proteasas, una metaloproteínasa dependiente de cinc codificada por la región NS2-NS3 y una serina-proteasa codificada por la región NS3. Estas proteasas son necesarias para la rotura de las regiones específicas de la poliproteína previa de síntesis de los péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína 5 no estructural, la NS5B, contiene la polimerasa de RNA dependiente de RNA. La función de las demás proteínas no estructurales, la NS4A y la NS4B y la de la NS5A (la mitad amino-terminal de la proteína no estructural 5), continúa siendo desconocida. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma de RNA del HCV intervienen en la replicación del RNA.

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

La ribavirina (amida del ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico; Virazole[®]) es un análogo de nucleósido sintético antivírico de amplio espectro, que no induce al interferón. La ribavirina tiene actividad "in vitro" contra diversos virus de DNA y RNA incluidos los *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118, S104-S114, 2000). Aunque en la monoterapia, la ribavirina reduce los niveles normales de aminotransferasa en suero en el 40% de los pacientes, pero no reduce los niveles de HCV-RNA en suero. La ribavirina presenta además una toxicidad significativa y se sabe que induce la anemia. La viramidina es un profármaco que se convierte en la ribavirina en los hepatocitos (ver J.Z. Wu, Antivir. Chem. Chemother. 17(1), 33-9, 2006).

Durante casi una década se ha recurrido a los interferones (IFN) para el tratamiento de la hepatitis crónica. Los IFN son glucoproteínas producidas por las células inmunes en respuesta a una infección vírica. Se han reconocido dos tipos diferentes de interferones: el tipo 1 influye a varios interferones alfa y un interferón β ; el tipo 2 incluye al interferón γ . Los interferones del tipo 1 se producen principalmente en células infectadas y protegen las células vecinas de la infección "de novo". Los IFN inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluido el HCV y, si se emplea como tratamiento único de la infección de la hepatitis C, el IFN suprime el HCV-RNA del suero hasta niveles indetectables. Además, el IFN normaliza los niveles de aminotransferasa en suero. Lamentablemente, los efectos del IFN son provisionales. Cuando se interrumpe la terapia se observa un índice de recaída del 70% y únicamente

un 10-15% presenta una respuesta virológica persistente, con niveles normales de alanina-transferasa en suero (Davis, Luke-Bakaar, lugar citado).

Una limitación de la primera terapia de IFN era la rápida desaparición de la proteína de la sangre. La derivatización química del IFN con polietilenglicol (PEG) ha dado lugar a proteínas de propiedades farmacocinéticas sustancialmente mejoradas. El PEGASYS® es un conjugado de interferón α -2a y con un PEG mono-metoxi ramificado de 40 kD y el PEG-INTRON® es un conjugado de interferón α -2b con un PEG mono-metoxi de 12 kD (B.A. Luxon y col., Clin. Therap. 24(9), 1363-1383, 2002; A. Kozlowski y J. M. Harris, J. Control. Release 72, 217-224, 2001).

La terapia de combinación del HCV basada en la ribavirina y el interferón α es la terapia óptima actual. Combinando la ribavirina con el PEG-IFN (ver más abajo) se obtiene una respuesta vírica persistente en un 54-56% de los pacientes. El SVR se aproxima al 80% para los tipos 2 y 3 del HCV (Walker, lugar citado). Lamentablemente, la terapia de combinación produce también efectos secundarios, que plantean retos clínicos. La depresión, los síntomas de tipo gripal y las reacciones cutáneas se han asociado con la administración subcutánea del IFN- α y la anemia hemolítica se ha asociado con el tratamiento persistente con ribavirina.

Ahora se ha identificado un gran número de dianas moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos que como terapias anti-HCV que incluyen, pero no se limitan a: la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. La polimerasa de RNA dependiente de RNA es absolutamente esencial para la replicación del genoma de RNA de hebra simple y sentido positivo. Esta enzima ha despertado un interés significativo entre los químicos médicos.

Los inhibidores nucleósidos pueden actuar ya sea como terminadores de cadena, ya sea como inhibidores competidores que interfieren en la fijación de nucleótidos sobre la polimerasa. Para actuar como terminador de cadena, el análogo de nucleósido tiene que absorberse en la célula y convertirse "in vivo" en un trifosfato para competir por el sitio de fijación del nucleótido de polimerasa. Esta conversión en el trifosfato viene mediada normalmente por quinasas celulares, que conllevan limitaciones adicionales a cualquier nucleósido. Además, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del HCV en ensayos de base celular (J.A. Martin y col., patente US-6,846,810; C. Pierra y col., J. Med. Chem. 49(22), 6614-6620, 2006; J.W. Tomassini y col., Antimicrob. Agents and Chemother. 49(5), 2050, 2005; J.L. Clark y col., J. Med. Chem. 48(17), 2005, 2005).

La terapia de combinación se ha convertido en la terapia estándar para el tratamiento del VIH y las prácticas similares podrían ser beneficiosas para el tratamiento del HCV después de haberse identificado compuestos seguros y eficaces. Las terapias actualmente aprobadas para el HCV incluyen la ribavirina, el interferón α -2a pegilado (PEGASYS), el interferón α -2b pegilado (PEGINTRON) y el interferón alfacon-1. Podría ser beneficiosa la terapia que incluye la combinación de un compuesto de la presente invención y uno o más compuestos terapéuticos ya existentes.

Otros agentes biológicamente activos, incluido, pero sin limitarse a él, el grupo formado por el interferón, un interferón pegilado, la ribavirina, los inhibidores de proteasa, los inhibidores de polimerasa, los compuestos pequeños que interfieren en el RNA, los compuestos antisentido, los análogos de nucleótidos, los análogos de nucleósidos, las inmunoglobulinas, los inmunomoduladores, los protectores hepáticos, los agentes antiinflamatorios, los antibióticos, los compuestos antivíricos y antiinfecciosos. Tal terapia de combinación puede consistir además en aportar un compuesto de la invención, ya sea de modo concomitante, ya sea de modo sucesivo, con otros agentes o potenciadores medicinales, por ejemplo la ribavirina y compuestos afines, la amantadina y compuestos afines, los diversos interferones, por ejemplo el interferón alfa, interferón beta, interferón gamma y similares, así como las formas alternativas de interferones como son los interferones pegilados. Además, las combinaciones de ribavirina e interferón pueden administrarse en forma de terapia de combinación con por lo menos uno de los compuestos de la presente invención.

Otros interferones que se hallan actualmente en desarrollo incluyen al albinterferón α -2b (Albuferón), IFN-omega con DUROS, locterón y el interferón α -2b XL. Dado que estos y otros interferones ya se han lanzado al mercado, su utilización en la terapia de combinación con compuestos de la presente invención puede anticiparse.

Los inhibidores de la polimerasa del HCV son otra diana del descubrimiento farmacológico y los compuestos en desarrollo incluyen al R-1626, R-7128, IDX184/IDX102, PF-868554 (Pfizer), VCH-759 (ViroChem), GS-9190 (Gilead), A-837093 y A-848837 (Abbot), MK-3281 (Merck), GSK949614 y GSK625433 (Glaxo), ANA598 (Anadys), VBY 708 (ViroBay).

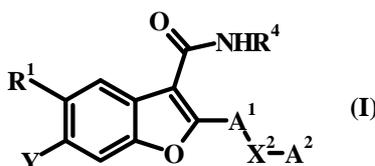
Los inhibidores de proteasa NS3 del HCV se han identificado también como potencialmente útiles para el tratamiento del HCV. Los inhibidores de proteasa que se hallan en fase de ensayos clínicos incluyen al VX-950 (telaprevir, Vertex), SCH503034 (brocprevir, Schering), TMC435350 (Tibotec/Medivir) y ITMN-191 (Intermune). Otros inhibidores de proteasa que se hallan en las fases iniciales del desarrollo incluyen al MK7009 (Merck), BMS-790052 (Bristol Myers Squibb), VBY-376 (Virobay), IDXSCA/IDXSCB (Idenix), B12202 (Boehringer), VX-500 (Vertex), PHX1766 Phenomix).

Otras dianas de la terapia anti-HCV que se hallan en investigación incluyen los inhibidores de la ciclofilina que inhiben la fijación del RNA sobre el NS5b, nitazoxanida, celgosivir (Migenix), un inhibidor de la α -glucosidasa-1, los inhibidores de caspasa, los agonistas de receptores de tipo Toll y los inmunoestimulantes como la zadaxina (SciClone).

- 5 Actualmente no hay tratamiento preventivo contra el virus de la hepatitis C (HCV) y las terapias actualmente existentes, que van dirigidas solamente contra el HCV, son limitadas. Es esencial el diseño y el desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y estos compuestos para el uso en el tratamiento de un hospedante infectado con el HCV.

- 10 Los compuestos de la presente invención son compuestos de la fórmula I:



en la que

A¹ es fenileno o piridinileno;

- 15 A² es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos por 1-3 grupos elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano y alcoxi C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀ o halógeno;

- 20 Y es NR²R³, hidroxialquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ o heteroarilo elegido entre el grupo formado por pirrolilo, pirazolilo o isoxazolilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno o pirrolidinilo, en el que el átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido por acilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆;

en el que (i) R² es (a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₁₀,

(c) alquilo C₁₋₁₀ sustituido de una a cuatro veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, NR^{7b}R^{8b}, alcoxi C₁₋₃, halógeno y ciano;

- 25 (d) R¹¹S(=O)_m[C(R₅)₂]₁₋₆ en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o NR^{7c}R^{8c};

(e) (alquilo C₁₋₃)-S(=O)₂NH-[C(R⁵)₂]₁₋₆;

(f) R^{7b}R^{8b}NC(=O)-[C(R⁵)₂]₁₋₆;

(g) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxi C₁₋₃ o -NR^{7b}R^{8b};

(h) heterociclilo;

- 30 (i) heterociclil-alquilo C₁₋₆;

(j) heteroaril-alquilo C₁₋₆;

(k) acilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alquilsulfonilo C₁₋₆;

(l) (CH₂)_pCOX³ en el que p es un número de uno a seis y X³ es hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o NR^{7c}R^{8c};

- 35 en el que dicho resto heterociclilo es oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino o piperidino, oxazolidin-2-on-4-ilo y dicho resto heteroarilo es piridinilo o pirimidinilo y dichos grupos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por opcionalmente sustituido por -OH, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ o -NR^{7b}R^{8b};

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, S(=O)₂R⁶, S(=O)₂NR^{7a}R^{8a}, acilo C₁₋₆ o C(=O)NR^{7a}R^{8a};

o bien (ii) R² y R³ juntos son (CH₂)₂X¹(CH₂)₂, (CH₂)₃₋₄S(=O)₂, (CH₂)₂₋₃NR¹⁰S(=O)₂;

R⁴ y R⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^{7a} y R^{8a} son

- 5 (i) con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o
(ii) R^{7a} y R^{8a} juntos son (CH₂)₂X¹(CH₂)₂;

R^{7b}, R^{8b} y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆,

R^{7c} y R^{8c} son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁹ es hidrógeno, acilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- 10 X¹ es -O-, -NR⁹-, -S(O)_m-, (CH₂)_n;

X² es NHR⁵ u O;

m y n son con independencia un número entero de 0 a 2; o,

una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 La presente invención proporciona también composiciones que contienen compuestos de la presente invención y opcionalmente incluyen por lo menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de una infección de HCV, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis del HCV en un hospedante.

- 20 Se ha demostrado que la terapia de combinación es útil para el tratamiento de enfermedades víricas y la presente invención proporciona nuevos compuestos, que tienen sinergismo con otros agentes terapéuticos ya aprobados o en investigación dirigidos contra el HCV, para el tratamiento del HCV con nucleósidos aquí descritos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, uno o más agente(s) antivíricos eficaces o inmunomoduladores, que opcionalmente incluyen por lo menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en combinación con los compuestos de la fórmula I.

- 25 El término “un” o “una” entidad utilizada en esta descripción indica una o varias entidades; por ejemplo, un compuesto significa uno o varios compuestos y por lo menos un compuesto. En este sentido, los términos “un” (o “una”), “uno o más” y “por lo menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

- 30 La frase “tienen los significados definidos anteriormente” se refiere a la definición más amplia de cada grupo que se establece en el resumen de la invención o en la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se describen a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definen de modo explícito conservan la definición más amplia establecida en el resumen de la invención.

Los términos “opcional” u “opcionalmente” utilizados en la descripción indican que el acontecimiento o circunstancia descritos pueden ocurrir o no y que la descripción incluye los casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre. Por ejemplo, “opcionalmente sustituido” significa que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

- 35 El término “enlace opcional” significa que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye a los enlaces sencillos, dobles y triples. Si un sustituyente se define como un “enlace” o como “ausente”, los átomos unidos al sustituyente están unidos directamente.

- 40 Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase provisional, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deben interpretarse en el sentido más amplio. Es decir, los términos tienen que interpretarse como equivalentes a “tienen por lo menos” o “incluyen por lo menos”. Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término “comprender” significa que el proceso incluye por lo menos los pasos aludidos, pero puede incluir otros pasos adicionales. Si se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término “comprender” significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede tener otras características o componentes adicionales.

- 45 Los términos técnicos y científicos aquí empleados tienen los significados que les atribuyen habitualmente los expertos del ámbito, al que pertenece esta invención, a menos que se definan de otra manera. Se remite a diversas metodologías y materiales que los expertos ya conocen. Los manuales de referencia que definen los principios generales de farmacología incluyen el Goodman y Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar la presente invención a la práctica se pueden utilizar todos los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo se describen los materiales y
- 50

métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares, que se mencionan en los siguientes ejemplos y descripción, pueden obtenerse de proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Tal como se emplea aquí, a menos que se indique específicamente otra cosa, la conjunción “o” se emplea en sentido “incluyente” de “y/o” y no en el sentido “excluyente” de “el uno o el otro”.

- 5 Tal como se emplea aquí, la enumeración de un intervalo numérico de una variable se realiza para indicar que la invención puede llevarse a la práctica cuando dicha variable adopta uno cualquiera de los valores comprendidos dentro de dicho intervalo. Por ejemplo, una variable que sea intrínsecamente discreta puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluidos los valores inicial y final de dicho intervalo. De modo similar, si una variable es intrínsecamente continua, dicha variable puede adoptar cualquier valor real del intervalo numérico, incluidos los valores inicial y final del intervalo. Por ejemplo, una variable que se describe diciendo que tiene valores comprendidos entre 0 y 2, podrá ser 0, 1 ó 2 cuando dicha variable sea intrínsecamente discreta y podrá ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier valor real cuando dicha variable sea intrínsecamente continua.

- 15 Se da por supuesto que el sujeto, al que se administra un compuesto de la invención, no necesariamente tiene que sufrir un estado traumático específico. Obviamente, los compuestos de la invención pueden administrarse de modo profiláctico, antes de cualquier desarrollo de los síntomas. El término “terapéutico” o “terapéuticamente” y las permutaciones de estos términos se emplean para abarcar los usos terapéutico, paliativo así como profiláctico. Por lo tanto, tal como se emplea aquí, “tratar o aliviar los síntomas” indica reducir, prevenir y/o invertir los síntomas del individuo al que se ha administrado un compuesto de la invención, si se comparan con los síntomas que presenta un individuo que no reciba tal medicación.

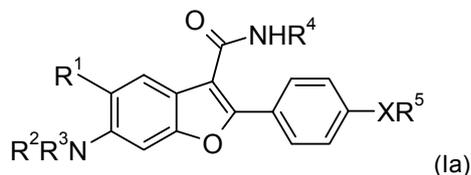
- 20 Si una variable cualquiera (p.ej., R^1 , R^{4a} , Ar, X^1 o Het) aparece más de una vez en un componente o en cualquier fórmula que describa o represente a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en el resto de apariciones. Además son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente en el caso que den lugar a compuestos estables. Un compuesto “estable” es un compuesto que puede obtenerse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente invariables durante un período de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines aquí descritos (p.ej. la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

- 30 A menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los intervalos aquí mencionados son incluyentes. Por ejemplo, un anillo heterocíclico definido diciendo que tiene “de 1 a 4 heteroátomos” significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos. Se entenderá también que el intervalo citado incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de tal intervalo. Por ejemplo, un arilo o heteroarilo descrito diciendo que está opcionalmente sustituido por “de 1 a 5 sustituyentes” indica como aspectos del mismo cualquier arilo opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, 1-3 sustituyentes, 1-2 sustituyentes, 2-5 sustituyentes, 2-4 sustituyentes, 2-3 sustituyentes, 3-5 sustituyentes, 3-4 sustituyentes, 4-5 sustituyentes, 1 sustituyente, 2 sustituyentes, 3 sustituyentes, 4 sustituyentes y 5 sustituyentes.

- 35 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y, m y n tienen los significados definidos anteriormente.

- 40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A^1 es para-fenileno o para-piridinileno, A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , X^3 , Y, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula Ia



en la que

R^1 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} o halógeno;

- 45 en el que (a) R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-10} o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-10} ; y R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , SO_2R^6 , $SO_2NR^7R^8$, acilo C_{1-6} o $CONR^7R^8$; o bien

(b) R^2 y R^3 juntos son $(CH_2)_2X^1(CH_2)_2$;

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

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 grupos elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y cicloalquilo C₃₋₇;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o haloalquilo C₁₋₆;

R⁷ y R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o (CH₂)₂X¹(CH₂)₂;

5 R⁹ es hidrógeno, acilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

X es NH u O;

X¹ es -O-, -NR⁹-, -S(O)_m-, (CH₂)_n o X¹ está ausente;

m y n con independencia son un número entero de 0 a 2; o,

una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³ y R³ es S(=O)₂R⁶ y R⁶ es alquilo C₁₋₆.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³ y R³ es S(=O)₂R⁶ y R⁶ es cicloalquilo C₃₋₇.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es R¹¹S(=O)_m[C(R⁵)₂]₁₋₆, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o NR⁷NR^{8c}.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es R¹¹S(=O)_m[C(R⁵)₂]₁₋₆, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R¹¹ es NR⁷NR^{8c}.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es R¹¹S(=O)_m[C(R⁵)₂]₁₋₆, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o NR⁷NR, A¹ es fenileno y A² es fenilo.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es R¹¹S(=O)_m[C(R⁵)₂]₁₋₆, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆.

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido de una a cuatro veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, NR^{7b}R^{8b}, alcoxi C₁₋₃, halógeno o ciano, R³ es S(=O)₂R⁶ y R⁶ es alquilo C₁₋₆.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido de una a cuatro veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, NR^{7b}R^{8b}, alcoxi C₁₋₃, halógeno o ciano, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆, A¹ es fenileno y A² es fenilo.

30 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido por hidroxilo o un resto NR^{7b}R^{8b}, R³ es S(=O)₂R⁶ y R⁶ es alquilo C₁₋₆.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido por un resto NR^{7b}R^{8b}, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R^{7b} es alquilsulfonilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆.

35 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R^{7b} es alquilsulfonilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclo es un oxetanilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano opcionalmente sustituido, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R^{7b} es alquilsulfonilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³, R² es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclo es un azetidino, pirrolidino o piperidino opcionalmente sustituido y el nitrógeno heterocíclico está opcionalmente sustituido por acilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆, R³ es S(=O)₂R⁶, R⁶ es alquilo C₁₋₆ y R^{7b} es alquilsulfonilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³ y A¹ es meta-fenileno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR²R³ y A² es 2-piridinilo o 3-piridinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es NR^2R^3 y A^1 es piridinileno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre el grupo formado por los compuestos de I-1 a I-127 y I-128 de la tabla 1 de esta descripción.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente o compuestos de la fórmula la definida anteriormente como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente o compuestos de la fórmula la definida anteriormente en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmune y/o por lo menos un agente antivírico que inhiba la replicación de HCV como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente o compuestos de la fórmula la definida antes en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmune elegido entre el grupo formado por un interferón, la interleucina, el factor de necrosis tumoral o factor de estimulación de colonias como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente o compuestos de la fórmula la definida antes en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmune elegido entre el grupo formado por un interferón o un interferón derivatizado químicamente como agentes antivíricos para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente o compuestos de la fórmula la definida anteriormente en combinación, como agente antivírico, con por lo menos un agente antivírico elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la proteasa del HCV, otro inhibidor de la polimerasa del HCV, un inhibidor de la helicasa del HCV, un inhibidor de la primasa del HCV y un inhibidor de la fusión del HCV para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

30 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos antes o compuestos de la fórmula la ya definida antes para inhibir la replicación del virus HCV en una célula, que consiste en el tratamiento de dicha célula.

35 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV) que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV) que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente junto con por lo menos un modulador del sistema inmune y/o por lo menos un agente antivírico que inhiba la replicación del HCV.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV) que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente junto con por lo menos un modulador del sistema inmune elegido entre el grupo formado por un interferón, interleucina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de colonias.

50 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV) que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^8, \text{R}^{8a}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{8c}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{Y}, \text{m}, \text{n}$ y p tienen los significados definidos anteriormente junto

con por lo menos un modulador del sistema inmune elegido entre el grupo formado por un interferón y un interferón derivatizado químicamente

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV) que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que $A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^8, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^9, R^{10}, R^{11}, X^1, X^2, X^3, Y, m, n$ y p tienen los significados definidos anteriormente junto con por lo menos un agente antivírico elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la proteasa del HCV, otro inhibidor de polimerasa del HCV, un inhibidor de la helicasa del HCV, un inhibidor de la primasa del HCV y un inhibidor de la fusión del HCV.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la replicación del virus HCV en una célula, que consiste en tratar dicha célula mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que $A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^8, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^9, R^{10}, R^{11}, X^1, X^2, X^3, Y, m, n$ y p tienen los significados definidos antes.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene compuestos de la fórmula I, en la que $A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^8, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^9, R^{10}, R^{11}, X^1, X^2, X^3, Y, m, n$ y p tienen los significados definidos anteriormente o compuestos de la fórmula la definida antes, mezclados con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente inerte.

20 El término "alquilo" empleado en esta descripción indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C_{1-10} " empleado en la descripción indica un alquilo compuesto por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: los grupos alquilo inferior que incluyen al metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

25 Cuando se emplea el término "alquilo" como sufijo que sigue a otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o en "hidroxialquilo", se pretende con ello indicar que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Por ejemplo, un "fenilalquilo" indica un resto $R'R$ -, en el que R' es un resto fenilo y R es un resto alquileo, aquí definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo estará en el resto alquileo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo y 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de modo similar excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o heteroarilo.

30 El término "alquileo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado lineal divalente, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas del resto alquileo no están unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

40 El término "haloalquilo" aquí empleado significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, definido anteriormente, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluormetilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluormetilo, trifluormetilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.

45 El término "alcoxi" aquí empleado significa un resto -O-alquilo, dicho alquilo tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos son metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. "Alcoxi inferior" aquí empleado significa un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" ya definido anteriormente. "Alcoxi C_{1-10} " significa un -O-alquilo, en el que alquilo es C_{1-10} .

El término "cicloalquilo" empleado en esta descripción indica un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C_{3-7} " empleado en la descripción indica un cicloalquilo compuesto por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

50 Los términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino" se emplean aquí para indicar $-NH_2$, $-NHR$ y $-NR_2$, respectivamente, y R es alquilo ya definido antes. Los dos restos alquilo unidos a un átomo de nitrógeno en un resto dialquilo pueden ser iguales o diferentes. Los términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" se emplean aquí para indicar restos NH_2 (alquileo)-, RHN (alquileo)-, y R_2N (alquileo)-, respectivamente, en los que R es alquilo, y tanto alquileo como alquilo tienen los significados definidos antes. "Alquilamino C_{1-10} " se emplea aquí para indicar un resto aminoalquilo en el que alquilo es C_{1-10} . "(Alquil C_{1-10})-amino-alquilo C_{2-6} " se emplea aquí para indicar un resto (alquil C_{1-10})-amino-(alquileo) $_{2-6}$ en el que alquilo es C_{1-10} y el alquileo es $(CH_2)_{2-6}$. Si el resto alquileo tiene tres o más átomos de carbono, el alquileo podrá ser lineal, p.ej. $-(CH_2)_4-$ o ramificado, p.ej. $-(CMe_2CH_2)-$. El término "fenilamino" se emplea aquí para indicar un resto -NHPh, en el que Ph indica un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Los términos “hidroxialquilo” y “alcoxialquilo” se emplean aquí para indicar un resto alquilo ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se han reemplazados por restos hidroxilo y alcoxi, respectivamente. Un resto (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆ indica un sustituyente alquilo C₁₋₆ del que de 1 a 3 átomos de hidrógeno se han reemplazado por un alcoxi C₁₋₃ y el punto de unión del alcoxi es el átomo de oxígeno.

- 5 El término “acilo” empleado en esta descripción indica un grupo de la fórmula -C(=O)R, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, definido en esta descripción. El término “alquilcarbonilo” empleado en la descripción indica un grupo de la fórmula C(=O)R, en la que R es un grupo alquilo, ya definido antes. El término acilo C₁₋₆ indica un resto -C(=O)R que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el resto acilo C₁ es el resto formilo, en el que R = H y un resto acilo C₆ indica un hexanoilo, si la cadena alquilo es lineal. El término “arilcarbonilo” indica un resto de la fórmula C(=O)R, en la que R es un resto arilo ; el término “benzoilo” empleado en esta descripción indica un grupo “arilcarbonilo” en el que R es fenilo.

Los términos “alquilsulfonilo” y “arilsulfonilo” se emplean aquí para indicar grupo de la fórmula -S(=O)₂R en la que R es alquilo o arilo respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados aquí definidos.

El término “halógeno” o “halo” se emplea aquí para indicar flúor, cloro, bromo o yodo.

- 15 El término “fenileno” se emplea aquí para indicar un anillo benceno con dos valencias abiertas. Un resto fenileno tiene tres posibles regioisómeros: el orto-, el meta- o el para-fenileno. El término “piridinileno” se emplea aquí para indicar un anillo piridina con dos valencias abiertas. Un resto piridinileno tiene seis regioisómeros. Para-piridinileno indica una piridina disustituída en las posiciones 2 y 5, mientras que el meta-fenileno indica una piridina sustituida en las posiciones 2 y 4, 2 y 6 ó 3 y 5.
- 20 El término “heteroarilo” o “heteroaromático” se emplea aquí para indicar un resto monocíclico aromático que contiene de 4 a 6 átomos que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son átomos de carbono, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se halla en el anillo heteroarilo. Los expertos en la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus homólogos exclusivamente carbonados. Por ello, para los fines de la invención, un resto heteroarilo necesita tener solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 - 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos y abarcan, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, con preferencia uno o dos,
- 25 elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. El término (hetero)arilo se emplea aquí para indicar un anillo aromático, que puede ser un anillo arilo o un anillo heteroarilo.

- 35 El término “heteroarilalquilo” (o “heteroaralquilo”) indica un resto de la fórmula R'R”, en la que R' es un resto heteroarilo opcionalmente sustituido ya definido antes, y R” es un resto alquilenno ya definido antes, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará en el resto alquilenno. Los ejemplos de restos heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a: 2-imidazolilmetilo, 3-pirrolilmetilo.

- 40 El término “heterociclilo” o “heterociclo” se emplea aquí para indicar un resto cíclico saturado monovalente, formado por uno o más anillos, con preferencia por uno o dos anillos, que tienen de tres a ocho átomos por anillo e incorporan uno o más heteroátomos de anillo (elegidos entre N, O y S(=O)₀₋₂), los demás átomos del anillo son átomos de carbono, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará en un átomo de carbono. El resto heterociclilo puede estar sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes, con preferencia uno o dos, elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo.

- 50 Los términos “oxetano” (oxetano), “tetrahidrofurano” (tetrahidrofuranilo) y “tetrahidropirano” (tetrahidropirano) indican un anillo heterocíclico no fusionado de cuatro, cinco y seis eslabones, respectivamente, cada uno de ellos contiene un átomo de oxígeno. “Azetidina” (azetidino) “pirrol” (pirrolidinilo), “piperidina” (piperidinilo), “azepina” (azepino). Los términos “furano” (furilo), “pirrol” (pirrolilo) y “tiofeno” (tienilo) indican anillos heteroarilo de cinco eslabones con un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, respectivamente. El término “piridina” (piridinilo) indica un anillo heteroaromático de seis eslabones, que tiene un átomo de nitrógeno. Los términos “pirimidina” (pirimidinilo), “pirazina” (pirazinilo) y “piridazina” (piridazinilo) indica un anillo heteroaromático no fusionado de seis eslabones, que tiene dos átomos de nitrógeno dispuestos en las posiciones 1 y 3, 1 y 4 y 1 y 2, respectivamente. Los nombres de los radicales correspondientes se indican entre paréntesis.

El término “heterocicloalquilo” (o “heterociclilalquilo”) indica un resto de la fórmula R'R”, en la que R' es un resto heterocíclico ya definido, y R” es un resto alquileo ya definido y el punto de unión del resto heterocicloalquilo estará situado en el resto alquileo. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: 1-oxetanilmetilo, 2-piperidinilmetilo y similares.

- 5 Los compuestos de la fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido mediante enlace covalente entre dos átomos. Los tautómeros existen normalmente en equilibrio y los intentos de aislar tautómeros individuales habitualmente dan lugar a una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la
- 10 molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como el acetaldehído, predomina la forma ceto; mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.
- 15 El término “combinación” empleada en la descripción en relación con la administración de una pluralidad de fármacos en un régimen terapéutico mediante la administración simultánea o sucesiva de dichos fármacos, al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

El término “interferón derivatizado químicamente” empleado en la descripción indica una molécula de interferón unidad mediante enlace covalente a un polímero, lo cual altera las propiedades físicas y/o farmacocinéticas del

20 interferón. Una lista no limitante de tales polímeros incluye a los homopolímeros de poli(óxido de etileno), por ejemplo el polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG), los polioles polioxietilenados, los copolímeros y los copolímeros de bloques de los mismos, con la condición de que se mantenga la solubilidad en agua de los copolímeros de bloques. Los expertos en la materia ya conocen las múltiples estrategias para unir un polímero con el interferón (véase, por ejemplo, A. Kozlowski y J.M. Harris, *J. Control. Release* 72(1-3), 217-24, 2001). Una lista no limitante de IFN α derivatizado químicamente contemplada en la patente presente incluye al peginterferon- α -2a (PEGASYS[®]) y al peginterferon- α -2b (PEGINTRON[®]).

25

Las abreviaturas empleadas en esta solicitud incluyen: acetilo (Ac), acuoso (aq.), atmósferas (atm), tert-butoxi-carbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro según Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-iso-propilo (DIAD), hidruro de di-iso-butil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y tert-butilo (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (t.amb. o RT), satd. (saturado), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, incluidos los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y

30

35

40

45

neo tiene los significados habituales cuando se aplica a los restos alquilo (J. Rigaudy y D.P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos representados y descritos en los siguientes esquemas de reacción ilustrativos. Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales, suministrados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R.C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost e I. Fleming (coordinadores), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A.R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse varias modificaciones a dichos esquemas de reacción, que los expertos en la materia comprenderán fácilmente después de haber asimilado la descripción

50

55

60

contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificar, si se desea, empleando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas, la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando técnicas convencionales, que incluyen la determinación de las constantes físicas y los datos espectrales.

- 5 A menos que se diga lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo en atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas de -78°C a 150°C, con preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. a 20°C.

- 10 Algunos compuestos de los esquemas siguientes se representan en forma de estructura de Markush con sustituyentes generalizados; sin embargo, los expertos en la materia entenderán en seguida que la naturaleza de los grupos R puede variarse para obtener los diversos compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares y se conocen perfectamente otras condiciones alternativas. Las secuencias de reacción de los ejemplos siguientes no implican ningún límite para el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones.

- 15 En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática IUPAC. Si surgiera alguna discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a dicha estructura, entonces deberá prevalecer la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una porción de la estructura no se indica, por ejemplo, con líneas negrita o discontinua, dicha estructura o porción deberá entenderse que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

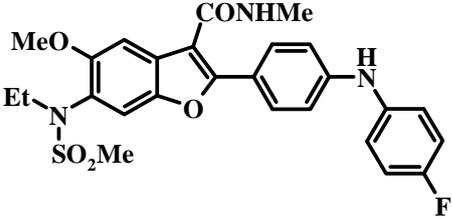
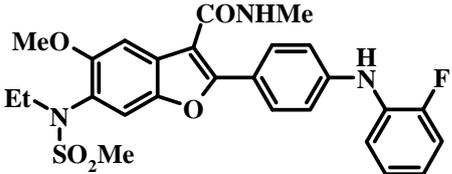
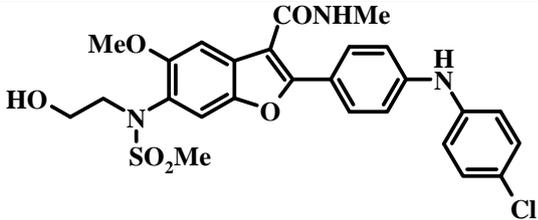
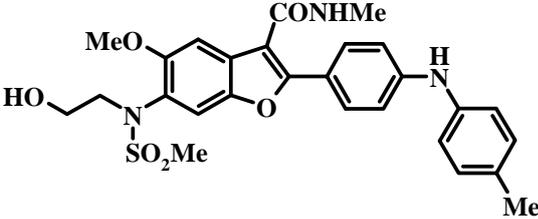
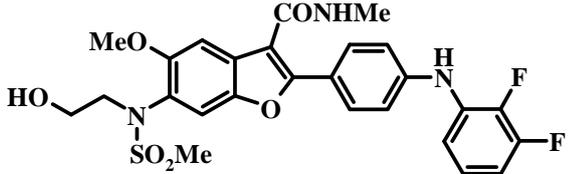
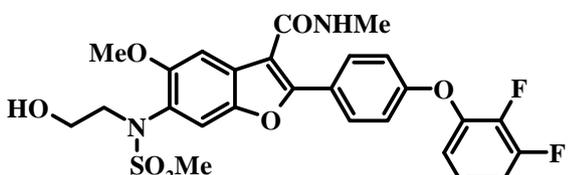
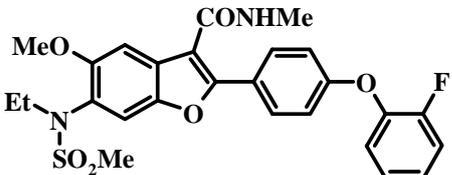
- 20 Los ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención se recogen en la tabla siguiente. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir que los expertos en la materia tengan una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

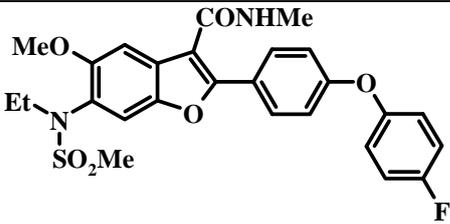
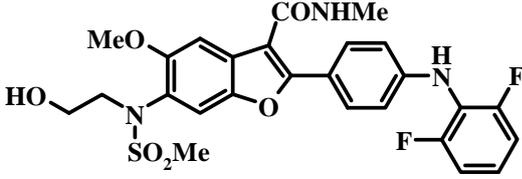
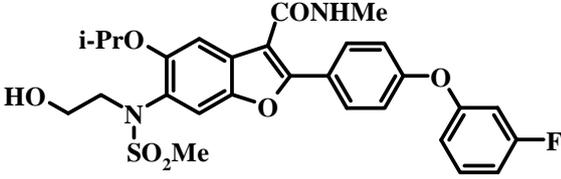
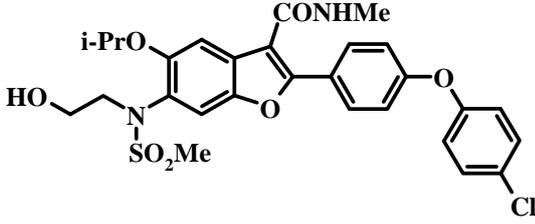
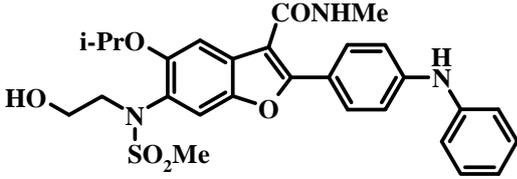
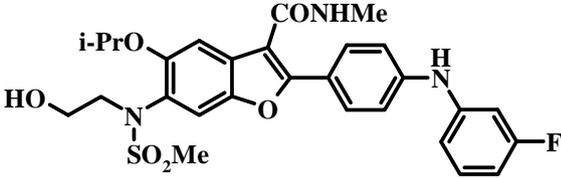
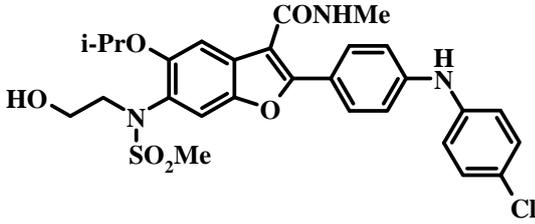
25 **Tabla 1**

cp. nº	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-1		510	144,6-146,9	0,043
I-2		528		0,1
I-3		544		0,214

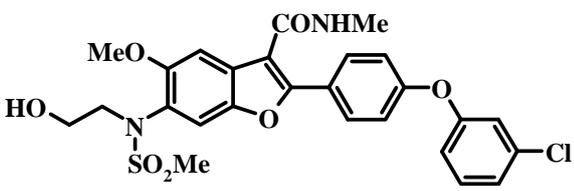
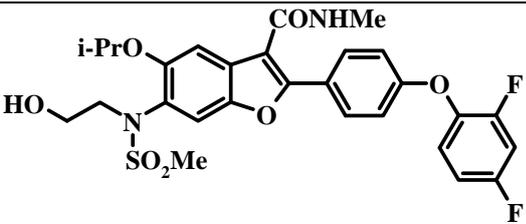
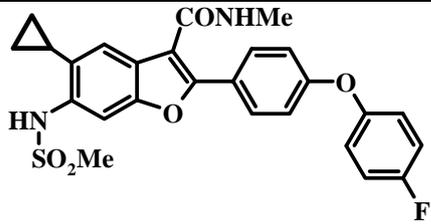
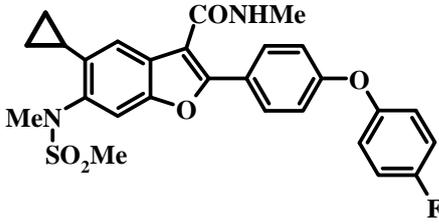
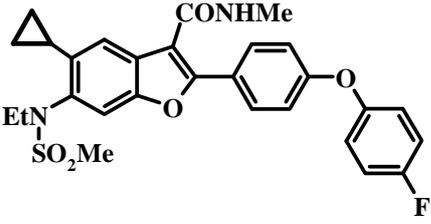
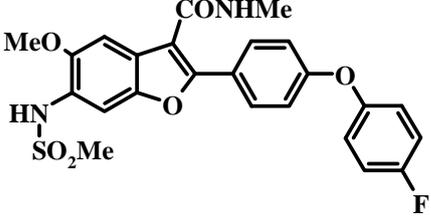
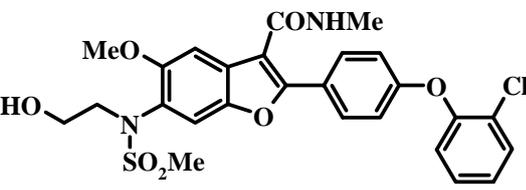
cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
l-4		511		0,062
l-5		528		0,034
l-6		552	223,9- 234,5	0,544
l-7		540		0,136
l-8		529		0,057
l-9		529		0,085
l-10		546		0,065

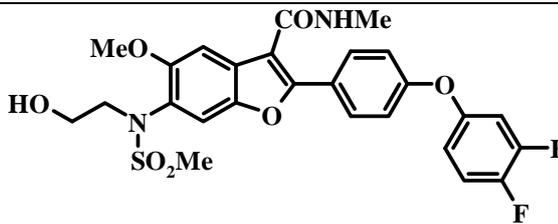
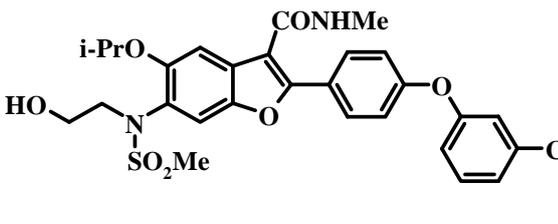
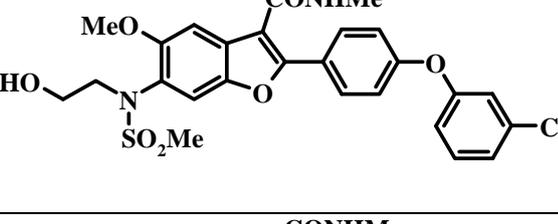
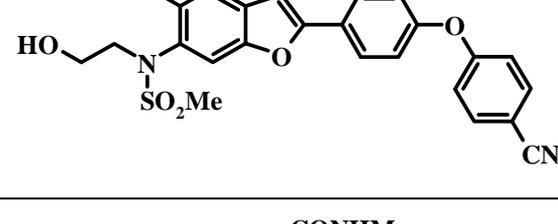
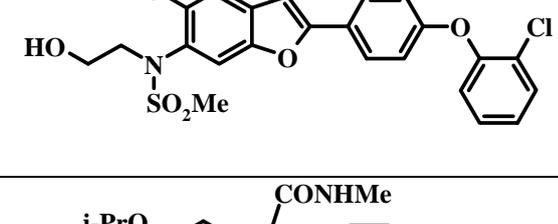
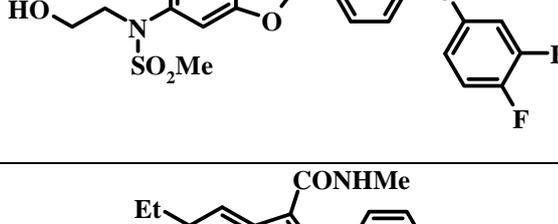
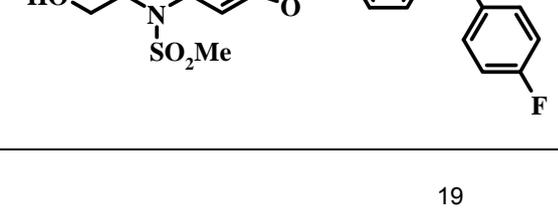
cp. nº	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-11		578		1,955
I-12		535		0,298
I-13		535		1,845
I-14		546		0,024
I-15		562		0,082
I-16		546		0,172

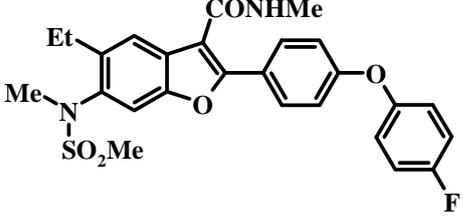
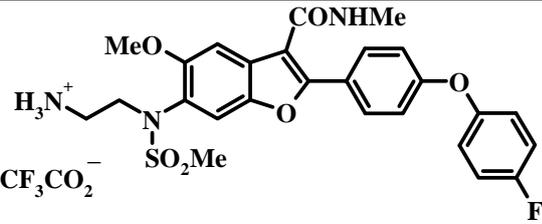
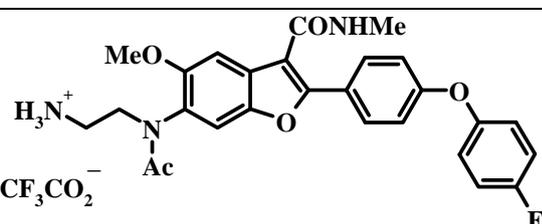
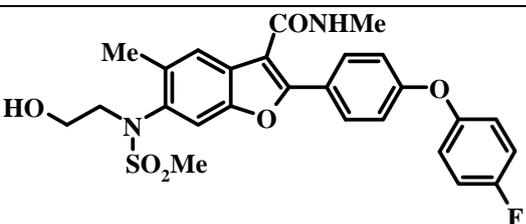
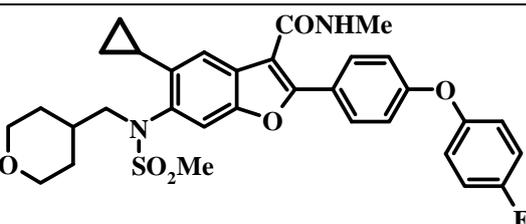
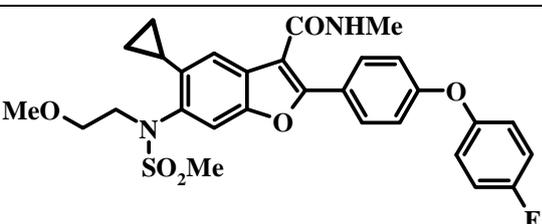
cp. nº	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-17		512		0,081
I-18		512		0,005
I-19		545		0,037
I-20		524		0,092
I-21		546		0,059
I-22		547		0,055
I-23		513		0,052

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-24		513		0,13
I-25		546		0,123
I-26		579 M+23		0,082
I-27		595 M+23		0,07
I-28		538		0,042
I-29		578 M+23		0,094
I-30		594 M+23		0,815

cp. nº	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-31		556		0,092
I-32		539	110,0-115,0	0,06
I-33		521	110,0-115,0	0,021
I-34		556		0,064
I-35		499		0,051
I-36		499		0,048
I-37		569 M+23		0,115

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-38		545		0,05
I-39		575		0,195
I-40			169,0- 170,0	0,098
I-41		509	198,0- 199,0	0,044
I-42		523		0,143
I-43		485		0,238
I-44		567 M+23		0,082

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-45		569 M+23		0,048
I-46		573		0,051
I-47		558 M+235		0,338
I-48		558 M+23		1,07
I-49		573		0,143
I-50		575		0,261
I-51		527		0,088

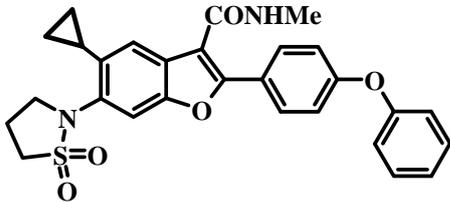
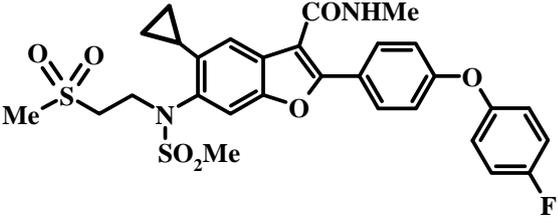
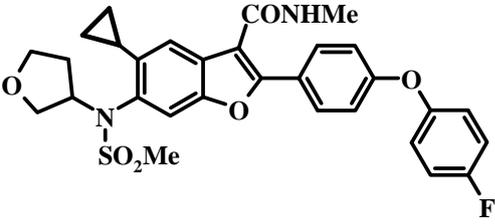
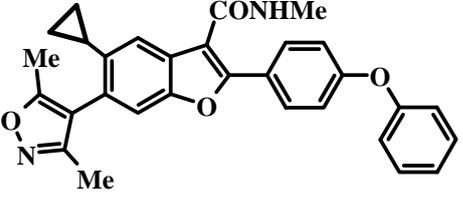
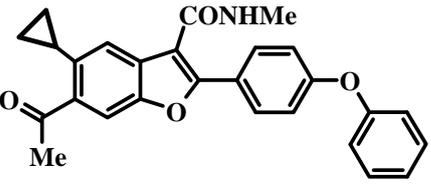
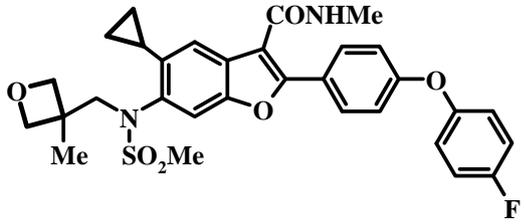
cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-52		497		0,128
I-53		528		0,25
I-54		492		1,235
I-55		513		0,044
I-56		593		0,157
I-57		553		0,11

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-58		557		0,085
I-59		483		0,093
I-60		579		0,115
I-61		539		0,035
I-62		538		0,013
I-63		483	209,0- 211,0	0,029

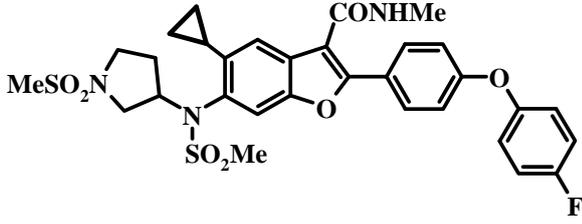
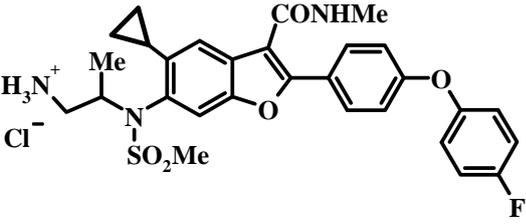
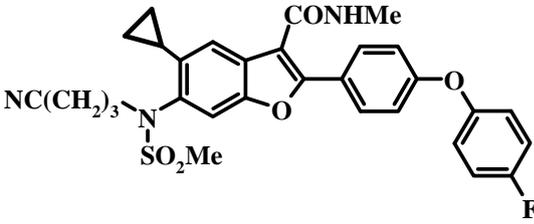
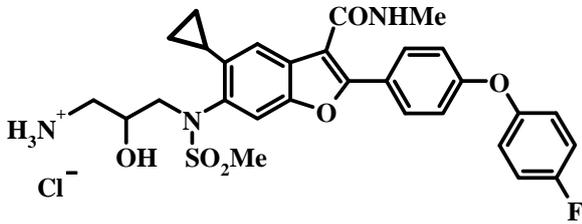
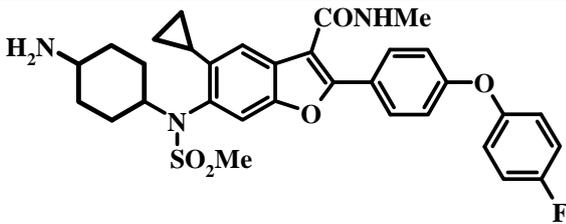
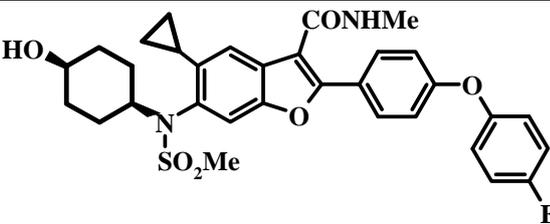
cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-64		499	214,6-215,7	0,415
I-65		563 M+235 53		0,021
I-66		503		0,029
I-67		595		0,008
I-68		553		0,026
I-69		552		0,018

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-70		565		0,013
I-71		586		0,009
I-72		579		0,591
I-73		574 M+223		0,056
I-74		538	223,0- 224,0	0,083
I-75		550		0,3

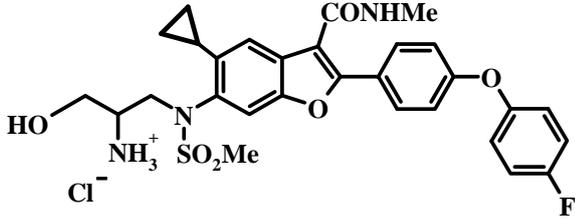
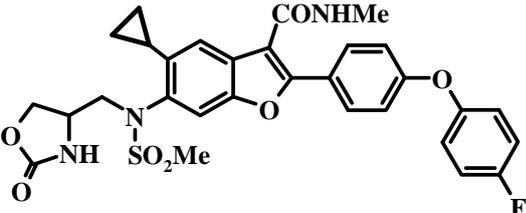
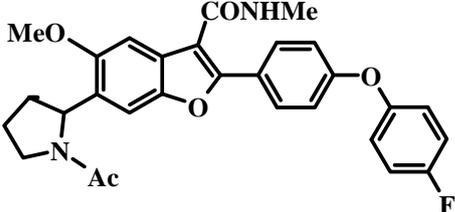
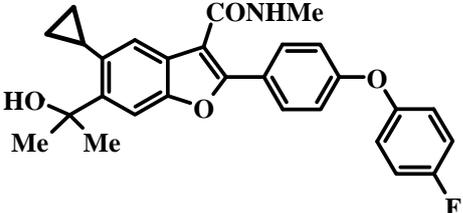
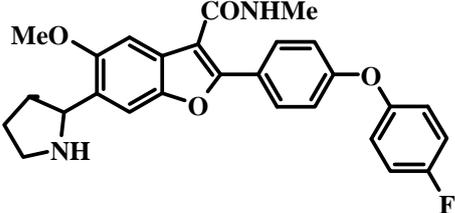
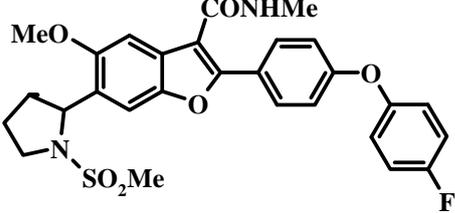
cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-76		578		0,376
I-77		469	223,4- 223,9	0,672
I-78		589 M+23		0,055
I-79		580		0,068
I-80		616		0,179
I-81		569		0,016

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-82		503	174,0-176,0	0,066
I-83		601	158,0-160,0	0,029
I-84		565		0,155
I-85		479		0,344
I-86		426		0,362
I-87		579		0,134

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-88		587		0,026
I-89		449		0,722
I-90		453		0,254
I-91		564		0,024
I-92		566		0,056
I-93		517	197,0- 199,0	0,071

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-94		542		0,028
I-95		552		0,06
I-96		562		0,007
I-97		568		0,048
I-98		592		0,044
I-99		593		0,023

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-100		593		0,025
I-101		478		0,318
I-102		504	183,4- 184,5	0,02
I-103		450		0,037
I-104		434	207,0- 209,0	0,139
I-105		518	105,0- 107,0	0,041
I-106		553		0,018

cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-107		568	178,0-180,0	0,019
I-108		594		0,026
I-109		503		0,044
I-110		460		0,039
I-111		461		0,933
I-112		539*		0,349

cp. nº	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-113		583		0,018
I-114		615		0,021
I-115		588		0,029
I-116		630		
I-117		644		0,011
I-118		616		0,007

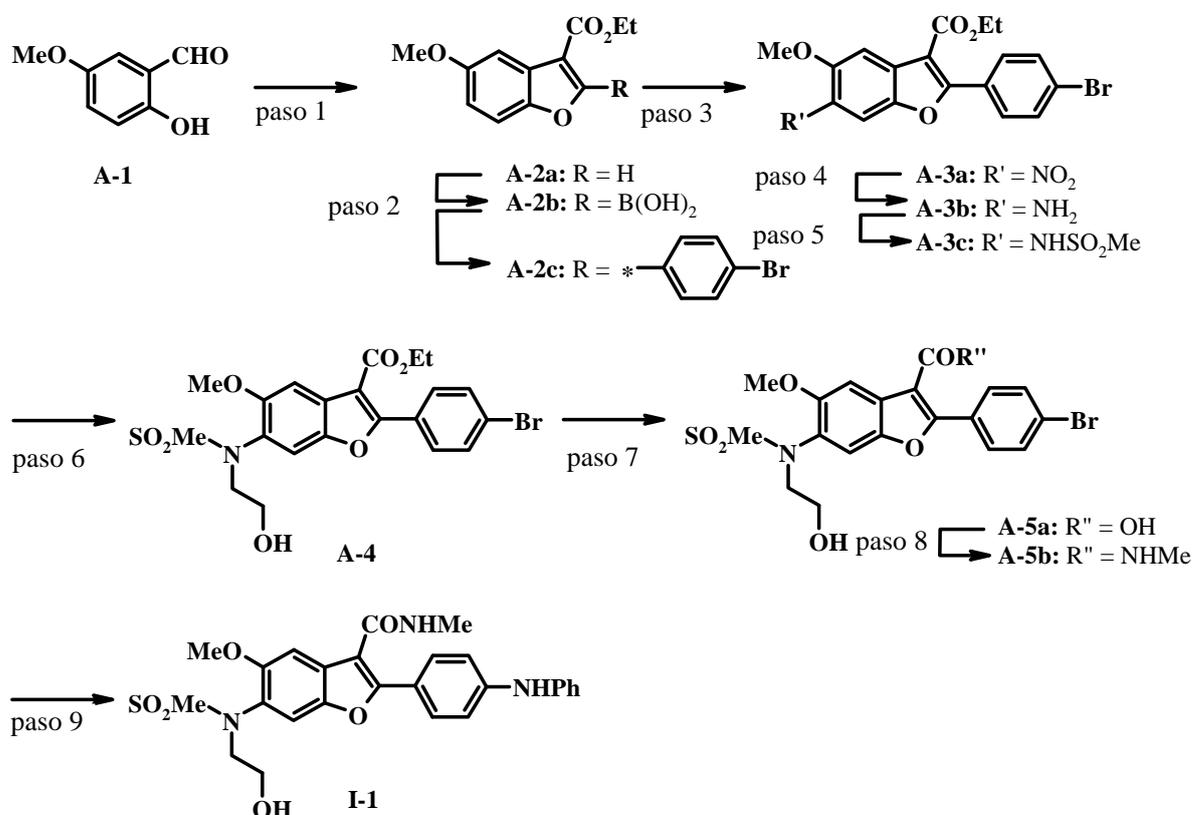
cp. n°	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-119		600 M-1		0,014
I-120		585		0,019
I-121		599		0,005
I-122		511		2,05
I-123		511	241,0- 243,0	0,156
I-124		529		0,195

cp. nº	estructura	EM ¹	p.f.	IC ₅₀ ²
I-125		530		0,49
I-126		529		0,468
I-127		512		0,611
I-128		581		0,004

1. Los espectros de masas son picos (M+1)+ a menos que se indique otra cosa.
2. Los datos IC₅₀ (µM) del ensayo de la polimerasa NS5B se describen en el ejemplo 25.

Los compuestos de la presente invención que llevan un sustituyente alcoxi en posición 5 se obtienen por condensación de un 5-alcoxi-salicilaldehído y diazoacetato de etilo para obtener un 5-alcoxibenzofurano-3-carboxilato de etilo A-2a (M. E. Dudley y col., Synthesis 1711-14, 2006). El orden de reacciones representado en el esquema A ilustra un compuesto, en el que el resto 5-alcoxi es un sustituyente metoxi; sin embargo, los expertos en química orgánica podrán apreciar que también pueden obtenerse otros éteres alcoxi a partir del 5-hidroxi-salicilaldehído. La introducción de un sustituyente 4-bromo-fenilo en el C-2 se efectúa por una condensación de Suzuki catalizada con paladio. La desprotonación del C-2 con diisopropilamida de litio y la neutralización el anión resultante con borato de trimetilo, que se hidroliza para formar el ácido borónico deseado, se realizan durante la transformación acuosa. Después se introduce el sustituyente 4-bromo-fenilo mediante la condensación del compuesto A-2b y 4-yodo-bromobenceno, catalizada con paladio.

Esquema A



La reacción de Suzuki reacción es una condensación catalizada con paladio de un ácido borónico (R-B(OH)₂) en el que R es arilo o vinilo) con un haluro o un triflato de arilo o vinilo (R'Y, en el que R' = arilo o vinilo; Y = haluro o -OSO₂CF₃) para formar un compuesto R-R'. Los catalizadores típicos incluyen al Pd(PPh₃)₃, Pd(OAc)₂ y PdCl₂(dppf). Con el PdCl₂(dppf), los compuestos ácido alquil-borónico primario pueden condensarse con un haluro o triflato de arilo o de vinilo sin eliminación β. Se han identificado catalizadores muy activos (véase, p.ej. J.P. Wolfe y col., J. Am. Chem. Soc. 121(41), 9550-9561, 1999; y A.F. Littke y col., J. Am. Chem. Soc. 122(17), 4020-4028, 2000). La reacción puede llevarse a cabo en un gran número de disolventes orgánicos, incluyendo al tolueno, THF, dioxano, DCE, DMF, DMSO y acetonitrilo, de disolventes acuosos y en condiciones bifásicas. Las reacciones se llevan a cabo por ejemplo entre temperatura ambiente y unos 150°C. A menudo los aditivos (p.ej. CsF, KF, TIOH, NaOEt y KOH) pueden acelerar la condensación. Hay un gran número de parámetros de la reacción de Suzuki, incluidos la fuente de paladio, el ligando, los aditivos, la temperatura y las condiciones óptimas, que algunas veces requieren un trabajo de optimización para un par de reactivos determinado. A. F. Littke y col., lugar citado, describen las condiciones de la condensación cruzada de Suzuki con ácidos arilborónico a t.amb. en un rendimiento elevado empleando el Pd₂(dba)₃/P(tert-Bu)₃ y las condiciones de condensación cruzada de aril- y vinil-triflato empleando el Pd(OAc)₂/P(C₆H₁₁)₃ a t.amb. J.P. Wolf y col., lugar citado, describen las condiciones eficaces para una condensación cruzada de Suzuki empleando el Pd(OAc)₂/o-(di-tert-butilfosfina)bifenilo u el o-(diciclohexilfosfina)bifenilo. Los expertos en química orgánica podrán determinar las condiciones óptimas sin perder mucho tiempo en la experimentación.

Por nitración del benzofurano se obtiene una mezcla de isómeros, de los cuales puede aislarse el A-3a. La nitración aromática es muy conocida puede realizarse en una gran variedad de condiciones, ya conocidas en la técnica. La nitración se lleva a cabo por exposición del compuesto aromático a una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados. Los sustratos activos pueden nitrarse con HNO₃ solo o en H₂O, HOAc y anhídrido acético y los compuestos activos pueden oxidarse con mezclas de HNO₃ y H₂SO₄. Otros agentes nitrantes incluyen al NaNO₃/TFA, N₂O₄, NO₂⁺BF₄⁻, NO₂⁺PF₆⁻ y NO₂⁺CF₃SO₃⁻ (J. March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons: Nueva York, NY, 1992, pp. 522-23)

La reducción del grupo nitro y la sulfonación del compuesto A-3a puede realizarse en condiciones estándar. La reducción de un compuesto nitro se realiza con un agente reductor en un disolvente inerte, p.ej. MeOH, EtOH, EtOAc, THF o mezclas de los mismos. La reducción puede efectuarse en condiciones ya conocidas de hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, p.ej. catalizadores de níquel, tales como el níquel Raney,

catalizadores de paladio, tales como el Pd/C, catalizadores de platino, p.ej. el PtO₂, o catalizadores de rutenio, como el RuCl₂(Ph₃P)₃ en atmósfera de H₂ o en presencia de fuente de hidrógeno, por ejemplo la hidrazina o el ácido fórmico. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones ácidas, p.ej. en presencia de HCl o HOAc. La reducción puede realizarse también en presencia de un agente reductor idóneo, p.ej. LiAlH₄, LiBH₄, Fe, Sn o Zn, en un disolvente inerte a la reacción, p.ej. MeOH, EtOH, diglyme, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, DCM, DCE, THF, dioxano, o mezclas de los mismos; o sin disolvente. Si se desea, cuando el agente reductor es Fe, Sn o Zn, la reacción puede realizarse en condiciones ácidas y en presencia de agua. Por sulfonilación del compuesto A-3b con cloruro de mesilo en presencia de una base en condiciones estándar se obtiene el compuesto A-3c.

La N-arilsulfonamida A-3c es suficientemente ácida para sufrir la desprotonación y alquilación en presencia de K₂CO₃ y MeCN. Se trata la sal sulfonamida con un agente alquilante, RZ¹, en el que Z¹ es un grupo saliente, por ejemplo un haluro, alcanosulfoniloxi C₁₋₄, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi. Con la variación del agente alquilante se puede conseguir la introducción de una gran variedad de sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno y los ejemplos de otros sustituyentes para el nitrógeno se podrán encontrar en los ejemplos que siguen. Los expertos en química orgánica podrán apreciar que el orden de estas reacciones puede alterarse para lograr flexibilidad adicional. Por ejemplo, la amina aromática puede en primer lugar alquilar y después puede sulfonilarse la amina secundaria resultante. La alquilación inicial puede efectuarse por alquilación directa de la amina con un agente alquilante, o bien puede someterse la amina a una aminación reductora. La alquilación de aminas se lleva a cabo por ejemplo en disolvente apróticos, tales como el THF, DMF, DMSO, NMP o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -78°C y 100°C. Las bases típicas que se emplean son el carbonato potásico, el hidruro sódico, el hidruro potásico, la hexametildisilazida de litio, la hexametildisilazida sódica, la hexametildisilazida potásica. La aminación reductora se realiza también por ejemplo combinando una amina y un compuesto carbonilo en presencia de un hidruro metálico complejo, por ejemplo el NaBH₄, LiBH₄, NaBH₃CN, Zn(BH₄)₂, triacetoxiborhidruro sódico o borano/piridina de modo conveniente a un pH de 1-7, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo tamices moleculares o Ti(IV)(O-i-Pr)⁴ para facilitar la formación del compuesto intermedio imina a temperatura ambiente. Véase la revisión de los procedimientos de aminación reductora p.ej. en R.M. Hutchings y M.K. Hutchings, Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides, en: Comprehensive Organic Synthesis, col. 8, I. Fleming (coord.) Pergamon, Oxford 1991, pp. 47-54. La acilación o sulfonilación se efectúan fácilmente tratando la N-alquilamina con un agente acilante o con un agente sulfonilante.

El término "agente acilante" se emplea aquí para indicar un anhídrido, un haluro de ácido o un derivado activado de un ácido carboxílico. El término "anhídrido" empleado aquí significa compuestos de la estructura general RC(O)-O-C(O)R. El término "haluro de ácido" empleado aquí significa compuestos de la estructura general RC(O)X, en la que X es un halógeno. El término "derivado activado" de un compuesto empleado aquí significa una forma reactiva transitoria del compuesto original, que regenera al compuesto activo en una reacción química deseada, en la que el compuesto original es moderadamente reactivo o no reactivo. La activación se logra por formación de un derivado o un grupo químico dentro de la molécula con un contenido de energía libre mayor que el del compuesto original, que convierte a la forma activada en más susceptible de reaccionar con otro reactivo. En el contexto de la presente invención, la activación del grupo carboxi es de particular importancia y los agentes o grupos activadores correspondientes, que activan al grupo carboxi, se describen seguidamente con mayor detalle. Es bien conocida una gran variedad de agentes activantes (p.ej., EDCI, DCC, EEDQ, BOP, DEAD-PPh₃, cianofosfato de dietilo, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio o cloroformiato de etilo). La acilación se lleva a cabo en un disolvente inerte, p.ej. acetona, DMF, MeCN; hidrocarburos halogenados, p.ej. DCM, DCE, cloroformo; o éteres del tipo THF y dioxano. Si se desea, esta reacción puede efectuarse en presencia de un aditivo del tipo HOBT o 1-hidroxiazabenzotriazol o en presencia de una base del tipo NMM.

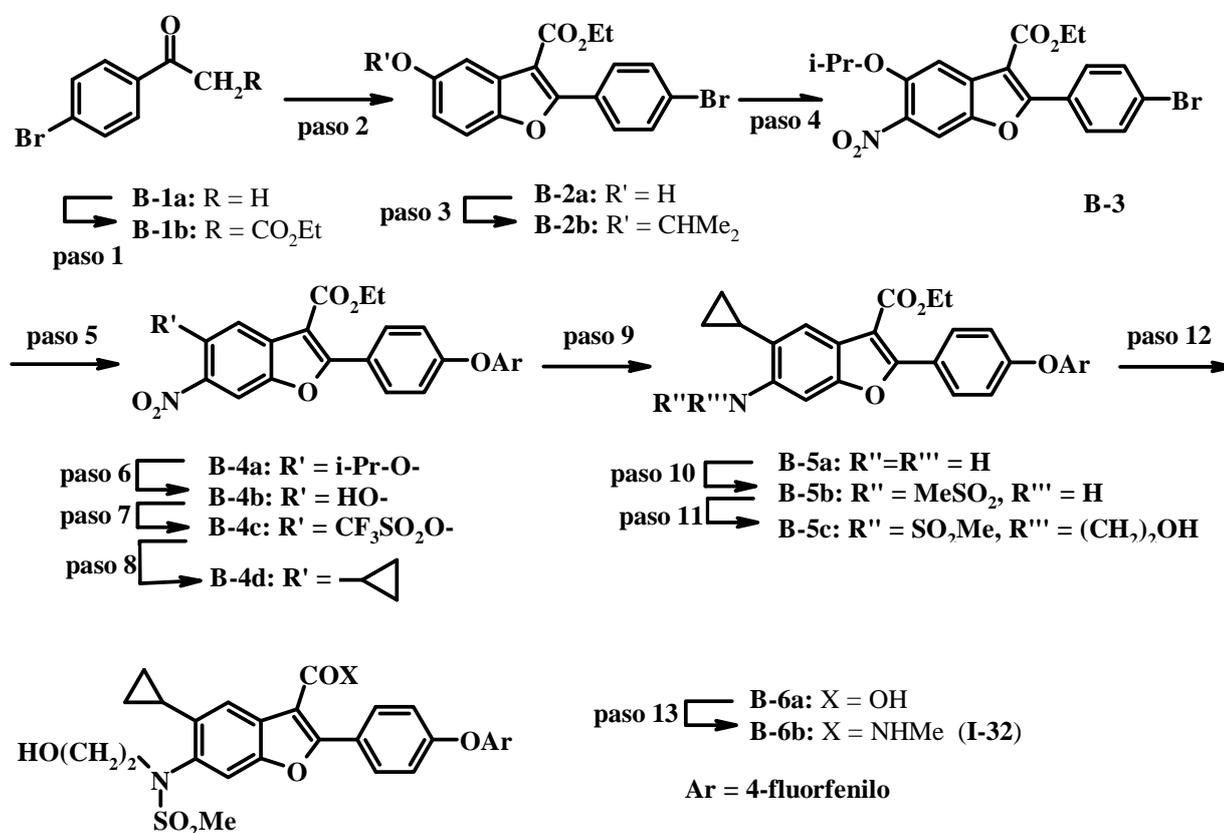
La conversión del éster A-4 en la correspondiente amida A-5 se efectúa en condiciones convencionales. Los ésteres pueden convertirse también en ácidos carboxílicos en condiciones de reacción básicas (para información sobre las condiciones de reacción véase: R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations, 1989, VCH Publishers Inc., Nueva York; pp. 981-985), empleándose con preferencia el hidróxido sódico o potásico a t.amb. o temperatura elevada, en un disolvente, p.ej. el MeOH, dioxano, THF, DMF o DMA o mezclas de los mismos. Con el fin de mejorar el grado de conversión puede aplicarse calentamiento, para ello puede emplearse el calentamiento convencional o el calentamiento asistido con microondas, empleando para ello un aparato de irradiación de microondas. Después se convierte el ácido en un haluro de ácido con un agente halogenante, por ejemplo el cloruro de oxalilo o el cloruro de tionilo, para obtener un cloruro de acilo u otro derivado activado de ácido carboxílico, ver más arriba, y se condensa con una amina para formar la correspondiente amida.

La formación del enlace diaril-amina en el paso 9 se lleva a cabo aplicando una condensación catalizada con paladio del compuesto A-5b y una anilina opcionalmente sustituida. El desplazamiento de un sustituyente de tipo grupo saliente idóneo, por ejemplo el cloro, bromo, yodo, mesilato (metanosulfonato) o triflato (trifluormetanosulfonato) de un anillo arilo o heteroarilo por aminas se ha convertido en un procedimiento muy habitual (p.ej., la condensación de Buchwald-Hartwig (véase, p.ej., (a) J.P. Wolfe, S. Wagaw y S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. **118**, 7215-7216, 1996; (b) J.P. Wolfe y S.L. Buchwald, Tetrahedron Lett. **38**, 6359-6362, 1997; (c) J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux y S.L. Buchwald, Acc. Chem. Res. **31**, 805-818, 1998; (d) B.H. Yang y S.L. Buchwald, J. Organomet. Chem. **576**, 125-146, 1999; (e) J.F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. **37**, 2046-2067, 1998). La aminación de un haluro o de un sulfonato de arilo se cataliza con paladio, p.ej. con tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) o Pd(OAc)₂, un ligando fosfina del tipo trifenilfosfina, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (rac-BINAP),

diciclohexil-(2',4',6'-tri-iso-propil-bifenil-2-il)-fosfano (X-Phos), (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina (Josiphos; véase Q. Shen, S. Shekhar, J.P. Stambuli y J.F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 1371-1375, 2005), $P(C_6H_{11})_3$, $P(\text{orto-tol})_3$ o $P(\text{tert-Bu})_3$. Habitualmente se emplean aditivos básicos del tipo Cs_2CO_3 , K_3PO_4 o KO-tert-Bu en un disolvente del tipo tolueno, EtOH, DME, dioxano o agua o mezclas de los mismos. La formación del enlace C-N puede efectuarse a t.amb. o a temperatura elevada, que se alcanza de modo convencional o por irradiación de microondas (véanse también los complejos de paladio (0) en química orgánica en la obra *Organometallics in Synthesis* (coor. M. Schlosser), capítulo 4, 2ª edición, 2002, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK y D. Prim y col., *Tetrahedron* **58**, 2041, 2002. Los expertos en química orgánica podrán apreciar que el orden de las reacciones puede alterarse para condensar una 4-halo-anilina con el benzofurano y después utilizar un bromuro, yoduro, triflato o mesilato de arilo opcionalmente sustituido en el paso 9. Estas alternativas brindan una gran flexibilidad en la obtención de diarilaminas sustituidas.

Los compuestos de la presente invención que llevan un éter de diario en lugar de una diarilamina pueden obtenerse por un esquema similar. Se ha optimizado la metodología para introducir un éter de biarilo mediante una condensación catalizada con paladio de un bromuro de arilo y un fenol (C.H. Burgos y col., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **45**, 4321-4326, 2006). Con la condensación del compuesto A-5b y el fenol se obtiene el compuesto I-4.

Esquema B



Los alquil-benzofuranos pueden obtenerse de modo similar a partir de los correspondientes 5-alquil-salicilaldehídos. Los 2-alquil-benzofuranos pueden obtenerse por oxidación con H_2O_2 de sales flavilio que, a su vez, se obtienen por condensación de un 5-alquil-salicilaldehído y una 2-metoxiacetofenona sustituida en el anillo arilo por un halógeno o una amina debidamente protegida en la posición 4 del anillo fenilo (E. Ritchie y W.C. Turner, *Aust. J. Chem.* **22**, 1329-30, 1969 y R.S. McCredie y col., *Aust. J. Chem.* **22**, 1011, 1969). Como alternativa, los 5-alquil- y 5-ciclopropil-benzofuranos pueden obtenerse del modo representado en el esquema B, basándose en el procedimiento descrito por C. Burns, y col. en WO 2004/041201, publicado el 21 de mayo de 2004. La condensación catalizada con un ácido de Lewis de una para-quinona y 3-(4-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de etilo permite obtener el benzofurano B-2a, en el que se ha introducido un sustituyente arilo en C-2. En el ejemplo que sigue se protege un grupo 5-hidroxi en forma de éster de alquilo y se introduce un grupo 6-amino por nitración (paso 4). Después de la condensación catalizada con paladio de un fenil o una anilina para formar el éter de diario o una amina, se rompe el enlace éter de alquil-arilo para obtener el fenol (paso 6), que puede convertirse en un éster triflato y someterse a una condensación de Suzuki para introducir un sustituyente alquilo o cicloalquilo en la posición C-5 (paso 8). Después de la introducción del resto alquilo o cicloalquilo en C-5, los restantes pasos del esquema se ajustan a la secuencia representada en el esquema A.

Estos esquemas generales son suficientes para obtener los compuestos de la presente invención. En los ejemplos que siguen se encontrarán variantes empleadas para introducir un grupo funcional en la posición C-6 de los compuestos reivindicados y empleadas para obtener compuestos específicos.

Actividad antivírica

- 5 Puede determinarse la actividad de los compuestos de la invención como inhibidores del HCV por cualquier método apropiado, ya conocido de los expertos, incluidos los ensayos "in vivo" e "in vitro". Por ejemplo la actividad inhibidora de la NS5B del HCV de los compuestos de la fórmula I puede determinarse con procedimientos estándar de ensayo, descrito en Behrens y col., EMBO J. 15, 12-22, 1996, Lohmann y col., Virology 249, 108-118, 1998 y Ranjith-Kumar y col., J. Virology 75, 8615-8623, 2001. A menos que se indique otra cosa, los compuestos de esta invención han demostrado actividad inhibidora de NS5b HCV "in vitro" en dichos ensayos estándar. Las condiciones de ensayo de la polimerasa del HCV aplicadas para los compuestos de la presente invención se describen en el ejemplo 3. Se han desarrollado sistemas de replicón de base celular para el HCV, en los que las proteínas no estructurales replican de modo estable el RNA vírico subgenómico en células Huh7 (V. Lohmann y col., Science 285, 110, 1999 y K.J. Blight y col., Science 290, 1972, 2000. Las condiciones de ensayo de replicón de base celular aplicadas a los compuestos de la presente invención se describen en el ejemplo 4. En ausencia de replicasa HCV funcional purificada, formada por proteínas víricas no estructurales y proteínas de hospedante, nuestros conocimientos de la síntesis de RNA de los *Flaviviridae* procede de estudio en los que se emplean RNA-polimerasas dependientes de RNA recombinantes y activas y de la validación de estos estudios en el sistema de replicón de HCV. La inhibición de la polimerasa de HCV recombinante purificada con compuestos en ensayos bioquímicos "in vitro" puede validarse empleando el sistema de replicón, para ello la polimerasa existe en el complejo de replicasa, asociado con otros polipéptidos víricos y celulares, en una estequiometría apropiada. La demostración de la inhibición de base celular de la replicación del HCV puede ser más predictiva de la función "in vivo" que la demostración de la actividad inhibidora de la NS5B del HCV en ensayos bioquímicos "in vitro".

Dosificación y administración

- 25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas y vehículos de dosificación para la administración oral. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, incluidas la continua (gota a gota intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente mejorador de penetración), bucal, nasal, inhalación y supositorios, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es en general el oral aplicando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse al grado de dolor y a la respuesta del paciente al principio activo.

- Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, puede envasarse dentro de una forma de composición farmacéutica y dosificación unitaria. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretenda emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o líquidas, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contendrá del 5 % al 95 % de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" indica tanto formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y los expertos en la materia sabrán entender que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana y de la dosis y de los parámetros farmacocinéticos deseados.

- El término "excipiente" empleado en la descripción indica un compuesto que es útil para preparar una composición farmacéutica, es sano en general, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye a los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico en humanos. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos o bien, en general, se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente idóneos, elegidos en función de la vía de administración deseada y de la práctica farmacéutica estándar.

- "Farmacéuticamente aceptable" indica que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que es segura en general, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al principio activo, que estaría ausente en la forma de no sal y puede afectar a la farmacodinámica del principio activo en lo que respecta a su actividad en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee

la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, por ejemplo con la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, las tabletas, las píldoras, las cápsulas, los sellos, los supositorios y los gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o varias sustancias que actúan además como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo se halla en general en forma de sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla en general con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compactan en forma y tamaño deseados. Los vehículos idóneos incluyen, pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las formulaciones de forma sólida pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también apropiadas para la administración oral e incluyen la formulación líquida que incluye a las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Estas incluyen las preparaciones de forma sólida que se pretende convertir en preparaciones en forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse también en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitano o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el principio activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el principio activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo las gomas naturales o sintéticas, las resinas, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación de tipo ampollas, jeringuillas prerrellenadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis a los que se añade un conservante. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos, incluyen al propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener auxiliares de formulación, por ejemplo conservantes, humectantes, emulsionantes o agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma de polvo, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución para la constitución antes del uso con un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas, lociones o como parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa a la que se añaden los agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y contendrán además en general uno o varios agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las píldoras que contienen los principios activos en una base aromatizada, normalmente sucrosa, acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; los enjuagues bucales que contienen el principio activo en un vehículo líquido apropiado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y en ella se dispersa de forma homogénea el principio activo, por ejemplo por agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. En la técnica ya se conocen como apropiados los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen tales vehículos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Se aplican las soluciones o suspensiones directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrarse en una forma de dosis única o de dosis múltiple. En el último caso de un cuentagotas o una pipeta, esto puede realizarse por el mismo paciente que se administre un volumen apropiado, predeterminado, de la solución o suspensión. En el caso de un nebulizador, esto puede lograrse por ejemplo mediante una bomba nebulizadora calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de aerosol, en particular al tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. El compuesto tendrá en general un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. El principio activo se aloja en un envase presurizado con un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo el diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. El aerosol puede contener además de modo conveniente un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base pulverulenta idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como la hidroxipropilmetil-celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en una forma unitaria de dosificación, por ejemplo en cápsulas o cartuchos, p.ej. de gelatina o en envases de tipo blíster, a partir de los cuales se puede administrar el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con recubrimiento entérico, adaptado a una administración con liberación persistente o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la tolerancia del paciente es crucial para el régimen de tratamiento. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se alojan con frecuencia en un soporte sólido adherido sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la exigencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentación innecesaria y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

En las formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo pueden administrarse en combinación con otros agentes antivíricos, por ejemplo la ribavirina, un inhibidor nucleósido de polimerasa de HCV, otro inhibidor no nucleósido de polimerasa de HCV o un inhibidor de proteasa de HCV. Cuando el compuesto activo o su derivado o su sal se administran en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede incrementarse con respecto al compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, la administración puede

ser concurrente o sucesiva, en lo que respecta a los derivados nucleósidos. La “administración concurrente” indica una administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede realizarse con una formulación única que contenga dos o más principios activos mediante una administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un principio activo individual.

Se da por supuesto que las referencias hechas al tratamiento son extensivas a la profilaxis al tratamiento en condiciones ya existentes. Además, el término “tratamiento” de una infección del HCV se emplea aquí para indicar también el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con una infección mediada por el HCV o de los síntomas clínicos de la misma.

- 10 En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y opcionalmente uno o más agentes antivíricos adicionales, es una cantidad eficaz para reducir la carga vírica o para lograr una respuesta vírica sostenida a la terapia. Los indicadores útiles de una respuesta sostenida, además de la carga vírica, incluyen, pero no se limitan a: la fibrosis hepática, la elevación de los niveles de transaminasa en suero y la actividad necroinflamatoria en el hígado. Un ejemplo habitual que se pretende que sea ilustrativo pero no limitante de un
- 15 marcador es la alanina-transaminasa (ALT) en suero, que se mide mediante ensayos clínicos estándar. En algunas formas de ejecución de la invención, un régimen de tratamiento eficaz es aquel que reduce los niveles de la ALT a menos de 45 IU/ml de suero.

Ejemplo 1

20 metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-(4-fenilamino-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-1; esquema A)

paso 1 – A una solución del 5-metoxi-salicilaldehído (6,0 g, 0,04 moles) en DCM (50 ml) se le añade HBF₄.Et₂O (600 microlitros). A la solución resultante se le añade por goteo durante un período de 2 h una solución de diazoacetato de etilo (6,84 g, 0,06 moles) en DCM (100 ml). Se concentra la mezcla reaccionante anaranjada, se le añade H₂SO₄ (1 ml) y se agita la mezcla resultante durante 30 min, después se diluye con EtOAc, se lava sucesivamente con agua

25 y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano, obteniéndose 3,0 g del compuesto A-2a.

paso 2 - Se enfría a -78°C una mezcla del A-2a (2,5 g, 0,011 moles), borato de trimetilo (3,4 g, 0,024 moles) y THF anhidro (100 ml), se mantiene en atmósfera de N₂, se le añade una solución de diisopropilamida de litio (12 ml, solución 1,8 M en THF) y se agita la solución amarilla a -78° C durante 15 min. Estando a -78°C, se trata la solución con HCl 4N, se deja calentar a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la solución sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se emplea el ácido borónico residual A-2b en el paso siguiente sin más purificación. Se disuelve el residuo en DME (50 ml), se le añaden Na₂CO₃ (4,6 g), Pd(PPh₃)₄ (0,6 g), 4-bromo-yodobenceno (7,8 g, 0,027 moles) y H₂O (50 ml) y se calienta la mezcla reaccionante resultante a 50°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc, se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10% de EtOAc), obteniéndose 1,1 g del compuesto A-2c.

30

35

paso 3 - A una solución del A-2c (1 g) en CHCl₃ (100 ml) enfriada en un baño de hielo se le añade HNO₃ del 70 % (5 ml). Se agita la solución resultante durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con EtOAc/hexano y se filtra, obteniéndose 0,9 g del compuesto A-3a. El líquido filtrado contiene material adicional y producto isomérico de la nitración.

40

paso 4 - A una solución del A-3a del paso 4 disuelto en DCM (50 ml)/HOAc (3 ml) se le añade Zn en polvo (5 g) y se agita la suspensión resultante durante 1 h. Se separan los sólidos por filtración a través de CELITE® y después se lava el lecho con DCM. Se concentra el líquido filtrado y se tritura el sólido con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,8 g del compuesto A-3b.

45

pasos 5 & 6 - A una solución enfriada con hielo del A-3b (0,5 g) en piridina (1 ml) y DCM (10 ml) se le añade el cloruro de mesilo (0,3 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 20 min. Se añade otra parte alícuota de MsCl (0,2 ml) y se continúa la agitación durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava sucesivamente con HCl diluido, agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,3 g del compuesto A-3c. Se suspende el sólido resultante en MeCN (20 ml) y se le añaden K₂CO₃ (0,5 g) y bromoetanol (0,5 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc y se lava sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 0,20 g del compuesto A-4.

50

55

pasos 7 & 8 - Se calienta a 70°C durante 1 h una mezcla del A-4 (0,200 g) y NaOH (0,200 g) en MeOH (3 ml), THF (3 ml) y H₂O (5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se acidifica con HCl diluido, se filtra el sólido resultante que contiene al A-5a y se seca en una estufa a 50°C conectada al vacío. Se disuelve el sólido resultante

en DMF (3 ml) y se le añaden el HBTU (0,300 g), la DIPEA (1 ml) y el $\text{MeNH}_3^+ \text{Cl}^-$ (0,200 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con H_2O y se agita con EtOAc al 50% en hexano. Se recoge el sólido restante por filtración y se seca con vacío a 50°C , obteniéndose 0,15 g del compuesto A-5b.

- 5 paso 9 - En un tubo sellado se depositan el A-5b (50 mg del paso anterior), anilina (0,050 g), $\text{Pd}[\text{Pd}(\text{tert-Bu})_3]$ (0,010 g), NaOH (50 mg), tolueno (2,5 ml) y DME (0,5 ml) y en un reactor de microondas se calienta la mezcla resultante a 150°C durante 10 min. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se evaporan los disolventes con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetona/DCM (del 0 al 20 % de acetona). Se tritura el sólido recuperado con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,018 g del compuesto I-1, de p.f. = 187,1-191°C.

10 Los compuestos siguientes se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 9 se reemplaza la anilina por el I-2 (p-fluor-anilina), I-3 (p-cloro-anilina), I-5 (o-fluor-anilina), I-6 (4-iso-propil-anilina), I-7 (m-metoxi-anilina), I-10 (3,4-difluor-anilina), I-11 (p-trifluorometil-anilina), I-12 (m-amino-benzonitrilo), I-13 (p-amino-benzonitrilo), I-14 (2,4-difluor-anilina), I-15 (3-cloro-4-fluor-anilina), I-16 (3,5-difluor-anilina), I-19 (4-cloro-anilina), I-20 (4-metil-anilina), I-21 (2,3-difluor-anilina), I-122 (3-amino-piridina), I-123 (2-aminopiridina) e I-124 (2-amino-5-fluor-piridina).

15 Se obtienen los compuestos I-17 y I-18 a partir del A-3c, excepto que el agente alquilante del paso 6 es yodoetano en lugar de bromoetano y la reacción de Suzuki del paso 9 se lleva a cabo con p-fluor-anilina y o-fluor-anilina, respectivamente en lugar de anilina.

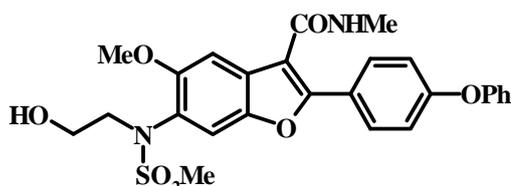
20 Los siguientes éteres de bifenilo se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 9 se reemplaza la anilina por el fenol entre paréntesis: I-44 (o-cloro-fenol); I-45 (3,4-difluor-fenol), I-47 (m-hidroxi-benzonitrilo), I-48 (p-hidroxi-benzonitrilo).

25 Los siguientes éteres de bifenilo se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 9 se reemplaza la anilina por el fenol entre paréntesis y en la N-alkilación del paso 6 se reemplaza el bromoetano por el agente alquilante que se indica: I-35 (p-fluorfenol, yoduro de metilo), I-36 (o-fluorfenol, yoduro de metilo), I-47 (3,5-difluorfenol, yoduro de metilo), I-37 (3,5-difluorfenol, yoduro de metilo).

El compuesto I-43 se obtiene de modo similar, excepto que se omite el paso 6.

Ejemplo 2

metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-metoxi-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-4)



30 Se calienta a 100°C durante 4 h una solución del A-4 (0,020 g), fenol (0,050 g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (0,006 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,003 g), K_3PO_4 (0,020 g) en tolueno (2 ml). Se enfría la solución, se diluye con DCM, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetona/DCM (del 0 al 20 % de acetona), obteniéndose 0,013 g (52%) del compuesto 19. La conversión del 19 en el I-4 se lleva a cabo por los procedimientos descritos en los pasos 7 y 8 del ejemplo 1.

35 Los compuestos I-8, I-9, I-22, I-25 y I-38 se obtienen de modo similar, excepto que el fenol se reemplaza por el 4-fluor-fenol y 2-fluor-fenol, 2,3-difluor-fenol, 2,6-difluor-fenol y m-cloro-fenol, respectivamente

40 Los compuestos I-23 y I-24 se obtienen por procedimientos similares, excepto que en el paso 6 del ejemplo 1, se reemplaza el bromoetano por el yoduro de etilo y el fenol se reemplaza en el ejemplo 2 por el o-fluor-fenol y p-fluor-fenol, respectivamente.

Ejemplo 3

45 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonyl-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-32)

5 paso 1 – A una suspensión de NaH (16 g, 0,4 moles, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tolueno (300 ml) se le añade por goteo a t.amb. el carbonato de dietilo (61 ml, 0,5 moles) durante un período de 1 h y una solución del B-1a (20 g, 0,1 moles). Se calienta la solución a reflujo durante una noche, después se enfría a t.amb. y se trata con HOAc glacial, después con una solución de HCl conc. (40 ml) y agua-hielo (300 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con una solución sat. de NaHCO₃ y con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se destila el producto en bruto (135°C/ 0,8 Torr), obteniéndose 17,6 g del compuesto B-1b.

10 paso 2 – En un matraz de tres bocas se deposita el ZnCl₂ (3,0 g, 22,13 mmoles) y se calienta a 100°C en una estufa conectada al vacío durante 1 h. Al sólido resultante se le añade EtOH anhidro (105 ml) y el B-1b (6,0 g, 22,13 mmoles) y se calienta la mezcla a 110°C. Se coloca sobre el matraz un embudo de decantación cargado con quinona (2,39 g, 22,13 mmoles) y se introduce el EtOH por evaporación del EtOH en el matraz a través de un tubo lateral y condensando el vapor en el embudo de decantación (aprox. 12 ml), que disuelve lentamente la quinona sólida durante una noche y se añade la quinona a la mezcla de ZnCl₂ y B-1b (aprox. 18 h). Se enfría la solución, se reparte entre EtOAc y salmuera, se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 15% en hexano, obteniéndose 2,83 g del compuesto B-2a en forma de sólido de color crema. El sólido contiene una pequeña cantidad de una impureza, que se puede eliminar por lavado con una pequeña cantidad de EtOAc.

20 paso 3 – A una solución del B-2a (2,85 g, 7,87 mmoles) en NMP anhidra (10 ml) se le añade el Cs₂CO₃ (5,12 g, 15,347 mmoles) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 10 min. Se añade el 2-bromopropano (2,2 ml, 23,61 mmoles) y se calienta la solución resultante a 50°C durante 6 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava tres veces con H₂O. Se seca la solución de EtOAc (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 3,55 g (100%) del compuesto B-2b, que se emplea sin más purificación.

25 paso 4 – A una solución del B-2b (3,5 g, 8,66 mmoles) en CHCl₃ (12 ml) se le añade por goteo a aprox. 20°C HNO₃ del 70 % (8,8 g) y se agita la solución resultante durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con H₂O, se separa la fase de CHCl₃ y se lava tres veces con H₂O. Se seca la solución orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 2,47 g del compuesto B-3 puro.

30 paso 5 – A una mezcla del B-3 (1,0 g, 2,46 mmoles), p-fluorfenol, K₃PO₄ (1,0 g, 4,92 mmoles), di-tert-butil-(2',4',6'-triso-propil-bifenil-2-il)-fosfano (20, 0,73 g, 0,172 mmoles, CASRN 564483-19-8) y tolueno (2 ml, desgasificado con N₂) se le añade el Pd(OAc)₂ y se calienta la solución a 100°C durante una noche. Se diluye la solución con agua y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 0,957 g (76%) del compuesto B-4a (Ar = p-fluorfenilo).

35 paso 6 – A una solución del B-4a (0,45 g, 0,94 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade por goteo a t.amb. el BCl₃ (4,5 ml, 4,50 mmoles, solución 1 M en hexano). Se agita la solución durante 6 h, se vierte sobre agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con DCM. Se lava el extracto orgánico dos veces con H₂O, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se tritura el sólido resultante con hexano y se filtra, obteniéndose 2,09 g del compuesto B-4b. Se concentra el líquido de lavado con hexano y el sólido resultante se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 1,0 g adicional del compuesto B-4b.

40 paso 7 – A una solución del B-4b (1,0 g, 0,91 mmoles) en DCM se le añade la DIPEA (0,17 ml, 1,0 mmoles) y DMAP (0,011 g, 0,09 mmoles), se enfría la solución a 0°C, se le añade el anhídrido tríflico (0,28 g, 1,0 mmoles) y se agita la solución resultante durante una noche. Se lava la solución resultante dos veces con H₂O, después con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 0,465 g del compuesto B-4c.

45 paso 8 – Se desgasifica por burbujeo de N₂ una mezcla del B-4c (0,46 g, 0,81 mmoles), ácido ciclopropanoborónico (0,076 g, 0,89 mmoles), KF·2H₂O (0,25 g, 2,67 mmoles), NaBr (0,083 g, 0,81 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,028 g, 0,024 mmoles) y tolueno anhidro (3 ml) y después se calienta a reflujo durante una noche. Se enfría la solución a t.amb., se le añade agua y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se seca el extracto (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 0,372 g del compuesto B-4d.

paso 9 – Se agita durante una noche en 1 atmósfera de H₂ una suspensión del B-4d (0,37 g, 0,803 mmoles), Pd al 10 % sobre C (0,050 g) en EtOAc (10 ml). Se separa el catalizador por filtración a través de un agente filtrante y se concentra la solución resultante, obteniéndose 0,292 g del compuesto B-5a.

55 paso 10 – A una solución del B-5a (0,29 g, 0,67 mmoles) en DCM (5 ml) enfría a 0°C se le añaden sucesivamente piridina (0,74 mg, 1,01 mmoles) y cloruro de mesilo (0,065 g, 0,74 mmoles). Se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche y después se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 0,344 g del compuesto B-5b.

paso 11 – Se calienta a reflujo durante una noche una solución del B-5b (0,1 g, 0,197 mmoles), K₂CO₃ (0,081 g, 0,590 mmoles, 2-bromoetanol (0,050 g, 0,394 mmoles) en MeCN anhidro (5 ml). Se concentra la solución resultante y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 40 % de EtOAc), obteniéndose 0,102 g del compuesto B-5c.

- 5 paso 12 – Se calienta a reflujo durante 2 h una solución del B-5c (0,1 g, 0,181 mmoles), KOH (0,1 g, 1,81 mmoles) en EtOH (3 ml) y agua (1,5 ml), se enfría y se concentra con vacío. Se ajusta el pH a aprox. 1 con HCl 1 N, se filtra el precipitado resultante, se lava con H₂O y se seca, obteniéndose 0,096 g del compuesto B-6a.

- paso 13 – Se calienta a 80°C durante 3 h una mezcla del B-6a (0,095 g, 0,181 mmoles), HBTU (0,075 g, 0,200 mmoles), MeNH₃⁺Cl⁻ (0,12 g, 1,81 mmoles), DIPEA (0,30 ml, 1,81 mmoles) y DMF anhidra. Se enfría la solución, se reparte entre EtOAc/hexano, se lava la fase orgánica tres veces con H₂O, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 70% en hexano, obteniéndose 0,061 g del compuesto I-32 en forma de sólido blanco.
- 10

Los compuestos siguientes se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 5 se reemplaza el p-fluorfenol por el fenol entre paréntesis: I-33 (fenol), I-58 (2,4-difluor-fenol), I-61 (o-fluorfenol).

- 15 Se obtiene el compuesto I-40 de modo similar, excepto que se omite la N-alkilación del paso 11.

Se obtiene la bifeníl-amina I-62 de modo similar, excepto que en el paso 5 se reemplaza el p-fluor-fenol por la p-fluor-anilina. Los procedimientos representativos, que pueden adaptarse a la condensación de derivados de anilina y fenol con haloalcanos, por ejemplo el B-3, se describen en el paso 5 del presente ejemplo y en el paso 3 del ejemplo 1.

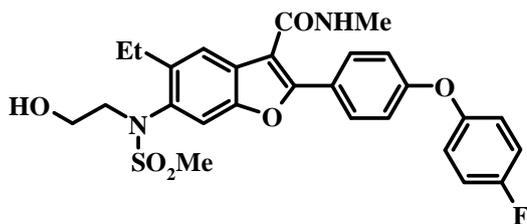
- 20 El compuesto I-53 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 6 se reemplaza el bromoetanol por el ácido tert-butil-N-(2-yodoetil)-carbámico (CASRN 122234-46-2). Se eliminan los grupos protectores Boc con HCl 1M en Et₂O en DCM anhidro/MeOH.

El compuesto I-77 se obtiene por alquilación del B-5a con éter de bis-(2-cloroetil) (CASRN 111-44-4).

25

Ejemplo 4

metilamida del ácido 5-etil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-51)



- 30 paso 1 – Se desgasifica purgando con N₂ una solución del B-4c (0,20 g, 0,352 mmoles), trifluor(vinil)borato de cesio (0,052 g, 0,387 mmoles), Cs₂CO₃ (0,034 g, 1,06 mmoles), diclopentil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (22, 0,009 g, 0,02 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,002 g, 0,007 mmoles) en THF/H₂O (9:1, 5 ml) y se calienta a 80°C durante una noche. Se enfría la solución a t.amb., se filtra a través de CELITE® y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 0 al 2,5 % de EtOAc),
- 35 obteniéndose 0,052 g del 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-nitro-5-vinil-benzofurano-3-carboxilato de etilo 24.

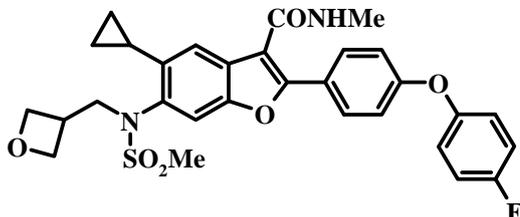
paso 2 – Se agita a t.amb. durante una noche una suspensión del 24 (0,052 g), Pd/C (0,010 g) en EtOAc (5 ml) con 1 atmósfera de H₂. Se filtra la solución a través de CELITE y se concentra, obteniéndose 0,045 g del 6-amino-5-etil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxilato de etilo (26).

- 40 Se convierte la amina 26 en el compuesto I-51 por los procedimientos descritos en los pasos de 10 a 13 del ejemplo 3.

Se obtiene el compuesto I-52 de modo similar a partir del 26 por los procedimientos descritos en los pasos 10 - 13 del ejemplo 3, excepto que en el paso 1 se reemplaza el bromoetanol por el yodometano.

Ejemplo 5

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonyl-oxetan-3-ilmetil-amino)-benzofurano-3-carboxílico (I-70)



- 5 Se convierte el compuesto B-5b en el ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-metanosulfonylamino-benzofurano-3-carboxílico (28) del modo descrito en el paso 12 del ejemplo 3.

paso 1 – A una solución del 28 (0,51 g, 1,07 mmoles) en DMF seca (5 ml) se le añade el CDI (0,19 g, 1,17 mmoles) y se agita la solución a t.amb. durante 2 h. Se añaden el clorhidrato de la metilamina (0,72 g, 10,7 mmoles) y la DIPEA (1,4 g, 10,7 mmoles) y se calienta la solución resultante a 85°C durante 3 h. Se enfría la solución y se reparte entre EtOAc y H₂O. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 40 % de EtOAc), obteniéndose 0,426 g de la dimetilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-metanosulfonylamino-benzofurano-3-carboxílico (30).

15 paso 2 – Se calienta a 85°C durante 3 h una solución del 30 (0,050 g, 0,10 mmoles), 3-yodometil-oxetano (0,030 g, 0,15 mmoles, CASRN 1003013-77-1) y K₂CO₃ (0,041 g, 0,30 mmoles) en DMF seca (0,5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc y H₂O. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 70 % de EtOAc), obteniéndose 0,054 g del compuesto I-70.

20 Los compuestos siguientes se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 3-yodometil-oxetano por el agente alquilante indicado entre paréntesis: I-41 (yoduro de metilo), I-42 (yoduro de etilo), I-56 (tetrahidro-4-(yodometil)-2H-pirano, CASRN 101691-94-5), I-57 (1-bromo-2-metoxi-etano, CASN 6482-24-2), I-60 (3-yodometiltetrahydrofurano, CASRN 475090-43-6), I-68 (1-bromo-propan-2-ol), I-71 (bromhidrato de 4-bromoetil-piridinio, CASRN 73870-24-3), I-72 (tetrahidro-4-yodo-2H-pirano, CASRN 25637-18-7), I-73 (yodoacetamida, CASRN 144-48-9), I-84 (3-bromo-tetrahydrofurano, CASRN 19311-37-6), I-87 (3-bromometil-3-metil-oxetano, CASRN 78385-26-9), I-88 (5-bromometil-pirimidina, CASRN 25198-96-3), I-96 (3-bromobutironitrilo, CASRN 5332-06-9) y I-106 (3-bromo-propanol).

30 Los compuestos I-69, I-74, I-92 y I-95 se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 3-yodometil-oxetano por el N-(3-yodopropil)-carbamato de tert-butilo (CASRN 167479-01-8) y N-(2-yodoetil)-carbamato de tert-butilo (CASRN 122234-46-2) y N-(4-bromobutil)-carbamato de tert-butilo (CASRN 164365-88-2) y (2-bromopropil)-carbamato de 1,1-dimetiletilo (CASRN 121102-88-3) respectivamente. Se eliminan los grupos protectores Boc con TFA en DCM en CHCl₃. Se obtiene el compuesto I-79 por acetilación del I-74 (ver más arriba) con anhídrido acético y piridina en DCM. Se purifica el producto final en una placa de capa fina preparativa de SiO₂ que se eluye con EtOAc al 90% hexano. Los compuestos I-80 y I-116 se obtienen por sulfonilación del I-74 y del I-69, respectivamente, con cloruro de mesilo y TEA.

35 Se obtiene el compuesto I-116 tratando una solución del I-68 en DCM con cloruro de mesilo (1,5 equivalentes) y piridina seca (3,5 equivalentes). Se purifica el compuesto I-116 por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5% en DCM y posterior CCF preparativa a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5% en DCM. Se obtiene el compuesto I-117 por N-alkilación del I-116 con yodometano en presencia de un hidróxido alcalino o un carbonato de metal alcalino y MeCN.

40 Se compuesta I-75 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 3-yodometil-oxetano por el 3-yodo-1-azetidincarboxilato de tert-butilo (CASRN 254454-54-1) y después se elimina el grupo protector Boc tratando una solución del producto del paso de la alquilación en DCM/MeOH con HCl 1N en Et₂O a t.amb. durante una noche, obteniéndose el compuesto I-75.

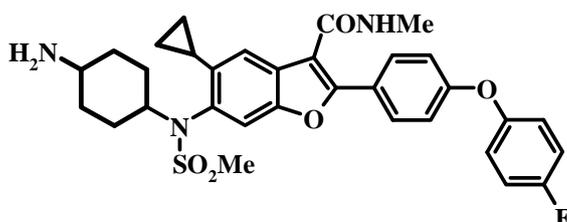
45 El compuesto I-76 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 3-yodometil-oxetano por la 1-(tert-butoxicarbonil)-4-yodopiperidina, CASRN 301673-14-3.

Los compuestos I-99 e I-100 se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 3-yodometil-oxetano por el 4-yodo-ciclohexanol. La reacción es lenta y se calienta la mezcla reaccionante durante varios días con la adición periódica de 4-yodo-ciclohexanol. Eventualmente se detectan dos nuevos productos junto con el material de partida. Se aísla la mezcla reaccionante del modo habitual y se purifica por cromatografía a través de

SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30, 40 y 80% en hexano. Las fracciones que contienen los nuevos productos se purifican además por cromatografía de capa fina preparativa en placas de SiO₂ eluyendo con acetona al 10 % en DCM, después con EtOAc al 80 % en hexano, obteniéndose 14 mg (15%) del compuesto I-99 y 7,5 mg (7,5%) del I-100.

5 Ejemplo 6

metilamida del ácido 6-[(4-amino-ciclohexil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-98)



(4-yodo-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

- 10 A una mezcla de Ph₃P (0,79 g, 3,02 mmoles) e imidazol (0,41 g, 3,03 mmoles) en DCM enfriada a 0°C se le añade yodo (0,77 g, 3,02 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C hasta que se disuelve el yodo. Entonces se añade por goteo una solución de (4-hidroxi-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo (0,5 g, 2,32 mmoles, CASRN 224309-64-2) en DCM y se continúa la agitación a 0°C durante 30 min, después a t.amb. durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre H₂O-hielo y se extrae dos veces con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran.
- 15 Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 0,338 g del compuesto 32 en forma de sólido blanco.

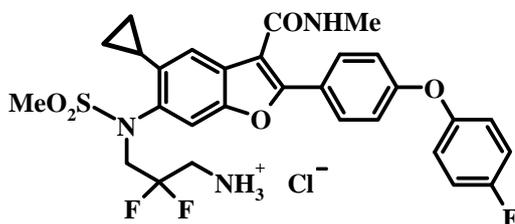
- paso 1 - Se obtiene el [4-({5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il)-metanosulfonyl-amino]-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo (34) por alquilación del 30 (0,05 g, 0,104 mmoles) con el 32 (0,051 g, 0,156 mmoles) con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 5, obteniéndose 8 mg del compuesto 34 que se purifica por CCF preparativa en placa de SiO₂ que se eluye con una mezcla 1:1 de EtOAc/hexano.
- 20

paso 2 – Se agita a t.amb. durante una noche una solución del 34 (8 mg), HCl 1M en Et₂O (3 ml) y DCM (3 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el sólido tres veces con éter, obteniéndose 2 mg del compuesto I-98.

El compuesto I-108 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 1 se reemplaza el 32 por el 4-yodometil-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (CASRN 197389-07-4) y se omite el paso 2.

25 Ejemplo 7

metilamida del ácido 6-[(3-amino-2,2-difluor-propil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal clorhidrato (I-115)



- 30 paso 1 - Se obtiene el [4-({5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il)-metanosulfonyl-amino]-2-hidroxi-propil]-carbamato de tert-butilo por alquilación del 30 (0,3 g, 0,6 mmoles) con el 40b (0,3 g, 1,2 mmoles, ver ejemplo 10) con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 5, obteniéndose 248 mg del ácido [3-({5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il)-metanosulfonyl-amino]-2-hidroxi-propil]-carbámico (36) que se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 50 % de EtOAc).

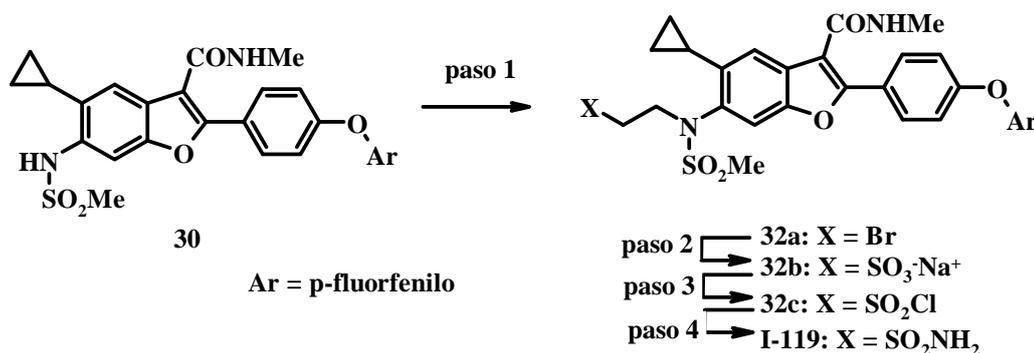
- 35 paso 2 – A una solución del 36 (0,178 g, 0,267 mmoles), PCC (0,114 g, 0,680 mmoles), NaOAc (214 mg) en DCM (8 ml) se le añade un equivalente de PCC y NaOAc y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto en una columna de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 0,081 g del [3-({5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il)-metanosulfonyl-amino]-2-oxo-propil]-carbamato de tert-butilo (38).

5 paso 3 – A una solución del 38 (0,060 g, 0,090 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade una solución de trifluoruro de morfolino-azufre y se agita la solución resultante durante 2 d. Se trata la mezcla reaccionante con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrae la solución resultante con DCM. Se reúnen los extractos de DCM, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO_2 , obteniéndose 12 mg del compuesto 40.

paso 4 – Se agita a t.amb. durante 6 h una solución del 40 (0,024 g), HCl 1 M en éter (5 ml) en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml) y después se concentra. Se lava el sólido resultante sucesivamente con hexano, éter y EtOAc y se filtra, obteniéndose 0,018 g del compuesto I-115.

Ejemplo 8

10 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(2-sulfamoil-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-119)



15 paso 1 – Se calienta a 50°C durante 3 h una mezcla del 30 (0,20 g, 0,405 mmoles), dibromoetano (1,1 g, 6,0 mmoles), K_2CO_3 (0,83 g, 6,0 mmoles) y DMF seca (10 ml). Se elimina el disolvente con vacío y se reparte el residuo entre EtOAc y H_2O . Se reúnen los extractos de EtOAc , se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc /hexano (del 0 al 60 % de EtOAc), obteniéndose 0,242 g del compuesto 32a.

20 paso 2 – A una solución del 32a (0,240 g, 0,40 mmoles) en EtOH (2 ml) se le añade a una solución de Na_2SO_3 (0,060 g, 0,48 mmoles) en H_2O (3 ml) y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. La adición de más Na_2SO_3 no se traduce en una conversión adicional en el producto. Se evaporan los disolventes y se lava el sólido residual con agua y DCM , obteniéndose 0,035 g del compuesto 32b en forma de sólido blanco.

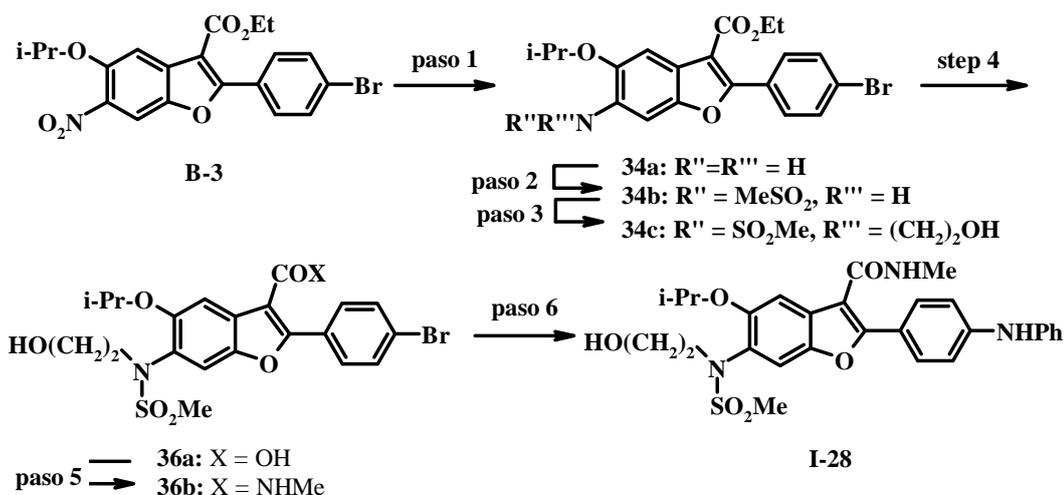
paso 3 – A una suspensión del 32b (0,030 g, 0,05 mmoles) en benceno seco se le añade el SOCl_2 (0,012 g) y una gota de DMF y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. Se evaporan los disolventes y se emplea el cloruro de sulfonilo en bruto resultante 32c para el paso siguiente sin más purificación.

25 paso 4 – A una solución del 32c (0,035 g) en DCM (2 ml) se le añade una solución 0,5 M de NH_3 en dioxano (2 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 3 h, después se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO_2 eluyendo con MeOH al 5% en DCM , obteniéndose 6 mg del compuesto I-119. El principal producto secundario es el 30, que se forma por eliminación de la amida del ácido etenosulfónico.

30 El compuesto I-118 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 1 se emplea el 1,3-dibromopropano en lugar del 1,2-dibromoetano.

Ejemplo 9

metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-isopropoxi-2-(4-fenilamino-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-28)



5 paso 1 – A una suspensión del B-3 (4,99 g, 11,1 mmoles) en EtOH (240 ml) y H₂O (40 ml) se le añade hierro en polvo (4,35 g, 77,9 mmoles) y NH₄Cl (4,06 g, 77,9 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 80°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra a través de CELITE y se lava el lecho con DCM y MeOH. Se concentra el líquido filtrado, se disuelve el residuo en DCM y se filtra. Se evapora el DCM y el producto en bruto se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con 15% EtOAc/hexano, obteniéndose 4,15 g del compuesto 34a en forma de sólido amarillo.

10 Se convierte el 34a en la metilamida del ácido 2-(4-bromo-fenil)-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (34b) del modo representado en los pasos de 2 a 5 del presente ejemplo aplicando los procedimientos descritos en los pasos de 10 a 13 del ejemplo 3.

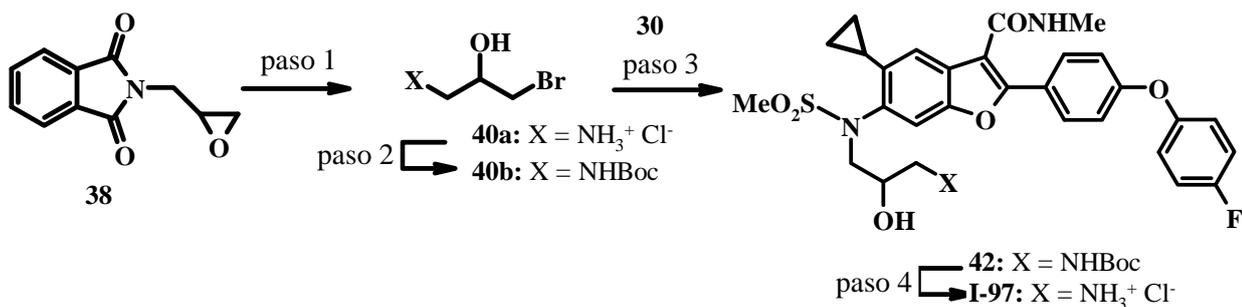
15 paso 6 – En un vial se depositan el 36b (0,075 g, 0,14 mmoles), K₃PO₄ (0,091 g, 0,43 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,016 g, 0,07 mmoles), el 20 (0,030 g, 0,07 mmoles), anilina (0,04 ml, 0,43 mmoles) y tolueno (7,5 ml), se sella y se calienta a 100°C durante una noche. Se enfría el vial y se concentra. Se aísla el producto en acetona/DCM, se introduce en una columna de cromatografía de SiO₂ y se eluye con un gradiente de DCM/acetona (del 10 al 15% de acetona). Se pasa el sólido recuperado a través de un cartucho de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5% en DCM y después se pasa por una columna eluyendo con EtOAc, obteniéndose 0,024 g del compuesto I-28.

20 Los compuestos siguientes se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 6, se reemplaza la anilina por la anilina sustituida que se indica entre paréntesis: I-29 (m-fluor-anilina), I-30 (p-cloro-anilina), I-31 (p-fluor-anilina) y I-34 (o-fluor-anilina).

Los compuestos siguientes se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 6, se reemplaza la anilina por el fenol sustituido que se indica entre paréntesis: I-26 (m-fluor-fenol), I-27 (p-cloro-fenol), I-39, (2,4-difluor-fenol), I-46 (m-cloro-fenol), I-49 (clorofenol) y I-50 (3,4-difluor-fenol), respectivamente.

Ejemplo 10

25 metilamida del ácido 6-[(3-amino-2-hidroxi-propil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal clorhidrato (I-97)



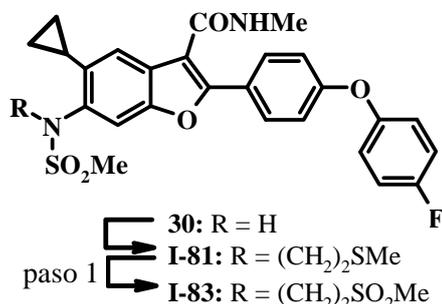
paso 1 – Se calienta a reflujo durante una noche una solución del 38 (5 g, 24,6 mmoles, CASRN 5455-98-1) en HBr acuoso del 48% (26 ml). Se enfría la solución y se concentra. Se somete el residuo a destilación azeotrópica con

tolueno dos veces, se tritura el residuo tres veces con Et₂O, después tres veces con CHCl₃, obteniéndose 12,1 g de cristales pegajosos. Se lavan los cristales dos veces con IPA y se secan, obteniéndose 6,74 g de una mezcla aprox. 1:1 del compuesto 40a y ácido ftálico, que se emplea directamente para el paso siguiente.

- 5 paso 2 – A una suspensión del 40a del paso 1 (2,36 g calculados atendiendo a la pureza, 10,0 mmoles) en una mezcla de DCM (40 ml) y MeOH (10 ml) enfriada a -13°C se le añade una solución de (Boc)₂O (3,29 g, 15,1 mmoles) en DCM (3 ml) y después la TEA (2,1 ml, 15,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y después se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10% en DCM, obteniéndose 451 mg del compuesto 40b puro en una fracción y otros 824 mg de productos impuro en las dos fracciones siguientes.
- 10 paso 3 – Se calienta a 85°C durante 6 h una solución del 30 (0,300 g, 0,61 mmoles), el 40b (0,185 g, 0,73 mmoles), K₂CO₃ (0,252 g, 1,82 mmoles) en DMF seca (4 ml). El análisis de la mezcla de productos indica que sigue habiendo el 30 sin reaccionar, entonces se añaden más 40b (0,100 g) en DMF (3 ml) y K₂CO₃ (0,100 g) y se continúa el calentamiento durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc (200 ml) y H₂O (90 ml). Se lava la fase de EtOAc con H₂O (50 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en
- 15 bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 60% en hexano, obteniéndose 203 mg del compuesto 42.
- paso 4- A una solución del 42 (20 mg) en MeOH seco (0,5 ml), DCM seco (5 ml) se le añade HCl 1M en Et₂O (1 ml) y se deja en reposo la mezcla reaccionante durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante, se lava el sólido resultante con Et₂O y se seca. En un vial se tritura el sólido resultante con DCM y se evapora el disolvente,
- 20 obteniéndose un rendimiento cuantitativo del compuesto I-97.

Ejemplo 11

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(2-metilsulfanil-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-81) y metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(2-metanosulfonyl-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-83)

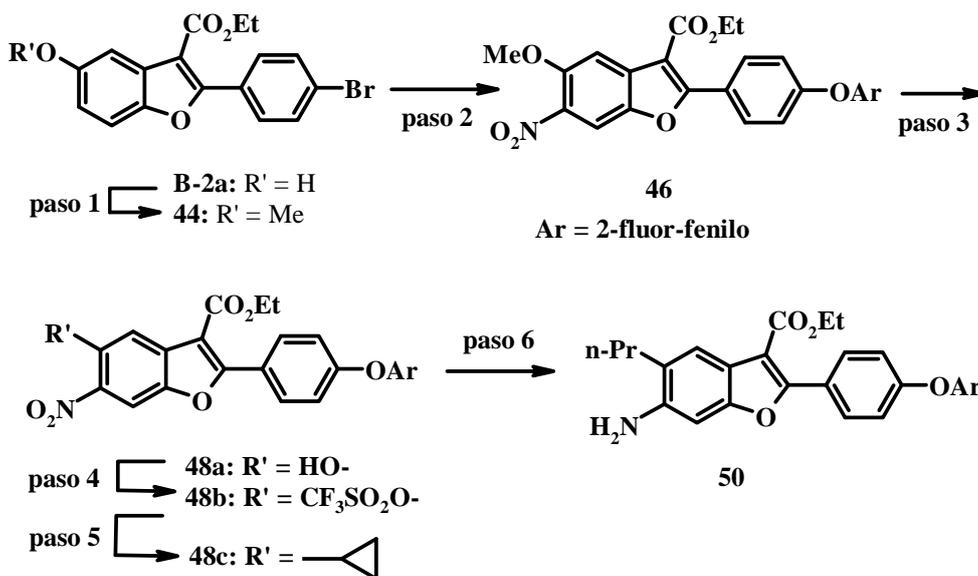


El compuesto I-81 se obtiene a partir del 30 con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 5, excepto que se reemplaza el 3-yodometil-oxetano por el 1-yodo-2-(metiltio)etano (CASRN 108122-14-1).

- 30 paso 1 - A una solución del I-81 (0,045 g, 0,08 mmoles) en MeOH (2,7 ml) se le añaden sucesivamente H₂O (0,9 ml) y OXONE[®] (0,049 g, 0,08 mmoles, peroxomonosulfato potásico) y se agita la mezcla reaccionante resultante a t.amb. durante 2 h. El análisis LC-EM indica que siguen estando presentes cantidades significativas de sulfóxido, entonces se añade más OXONE (0,048 g) y se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte entre DCM (20 ml) y NaOH 1 M (1 ml). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con acetona al 5% en DCM, obteniéndose 0,023 g del compuesto I-83.
- 35 Los compuestos I-113 y I-114 se obtienen de modo similar pero se reemplaza el 1-yodo-2-(metiltio)etano por el 1-bromo-3-(metiltio)propano (CASRN 68734-27-1).

Ejemplo 12

metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-propil-benzofurano-3-carboxílico (I-65)



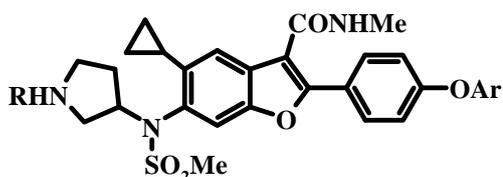
La obtención del compuesto 48c a partir del B-2a se lleva a cabo del modo descrito en pasos 3-8 del ejemplo 3, excepto que en el paso 1 del presente ejemplo se ha reemplazado el bromuro de isopropilo por el yoduro de metilo, obteniéndose el éter metílico.

- 5 paso 6 – Se agita a t.amb. durante una noche una suspensión del 48c (0,26 g, 0,563 mmoles), Pd al 10 % sobre C (0,030 g) en EtOAc (10 ml) en atmósfera de H₂ que se consume a partir de una balón lleno de H₂. Se separa el catalizador por filtración a través de un elemento filtrante, se lava con DCM, se reúnen los líquidos filtrados y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20 y 30% en hexano, obteniéndose 34 mg del compuesto 50 y 0,19 g del correspondiente compuesto en el que el ciclopropilo ha quedado intacto.

La posterior conversión del 50 en el compuesto I-65 por hidrólisis del éster de etilo y formación de la metilamida se lleva a cabo con arreglo a los procedimientos de los pasos 12 y 13 del ejemplo 3.

Ejemplo 13

- 15 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonyl-pirrolidin-3-il-amino)-benzofurano-3-carboxílico; sal clorhidrato (I-91) y metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-il)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-94)



I-91: R = H (sal clorhidrato)
 I-94: R = SO₂Me

Ar = *p*-fluorfenilo

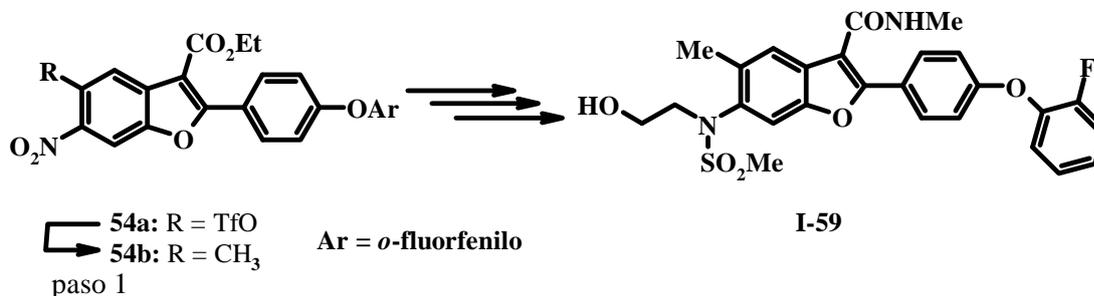
3-yodo-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (52)

- 20 A una solución del pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (0,2 g, 0,929 mmoles, CASRN 59378-75-5), (diacetoxi-yodo)-benceno (0,87 g, 2,70 mmoles, CASRN 3240-34-4) en CCl₄ (30 ml) se le añade yodo (0,55 g, 2,17 mmoles), se agita la mezcla y se irradia con una lámpara de tungsteno de 100 W durante una noche. Se reparte el producto entre DCM y una solución de NaHCO₃ al 5 %. Se extrae la solución acuosa dos veces con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 10 y 20% en hexano, obteniéndose 0,16 g del compuesto 52.

- 25 El compuesto I-91 se obtiene con arreglo al procedimiento descrito para el I-70 en el ejemplo 5, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 3-yodometil-oxetano por el 52. Se elimina el grupo Boc con HCl 1 M en éter en una solución de DCM/MeOH (a t.amb. durante una noche). Se purifica el producto precipitándolo en una solución de MeOH con Et₂O. El compuesto I-94 se obtiene tratando el I-91 con cloruro de mesilo y TEA en DCM en condiciones estándar y purificando el producto por CCF preparativa en placa de SiO₂ que se eluye con acetona al 5% en DCM.

Ejemplo 14

metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-5-metil-benzofurano-3-carboxílico (I-59)

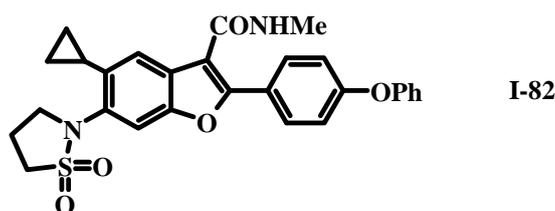


- 5 Se convierte el B-3 en el 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-5-isopropoxi-6-nitro-benzofurano-3-carboxilato de etilo (56) aplicando el procedimiento del paso 5 del ejemplo 2, excepto que se reemplaza el *p*-fluorfenol por el *o*-fluorfenol. La eliminación del éter de isopropilo éter e introducción del éster triflato para obtener el 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-nitro-5-trifluorometanosulfonilo-benzofurano-3-carboxilato de etilo (58) se lleva a cabo del modo descrito en los pasos 6 y 7 del ejemplo 3.
- 10 paso 1 – En un tubo se depositan el compuesto 58 (0,060 g, 0,11 mmoles), Pd(Ph₃)₄ (0,025 g, 0,02 mmoles), K₃PO₄ (0,034 g, 0,11 mmoles), trimetilboroxina (0,02 ml, 0,13 mmoles) y dioxano (2 ml), se sella y se calienta a 100°C durante 2 h con agitación. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con DCM y se filtra en un filtro de vidrio. Se seca el líquido filtrado, se introduce en una columna de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 15% en hexano, obteniéndose 0,020 g del compuesto 54b.
- 15 La reducción del grupo nitro, la sulfonilación y alquilación la sulfonamida resultante se realizan del modo descrito en los pasos de 9 a 11 del ejemplo 3. La hidrólisis del éster de etilo y la introducción de la *N*-metilamida se llevan a cabo del modo descrito en los pasos 12 y 13, obteniéndose el compuesto I-59.

El compuesto I-55 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 1 del presente ejemplo se reemplaza el *o*-fluorfenol por el *p*-fluorfenol. El compuesto I-63 se obtiene del modo descrito para el I-55, excepto que en el paso 11, el agente alquilante es el yoduro de metilo en lugar del 2-bromo-etanol y el disolvente es la acetona.

Ejemplo 15

metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-82)

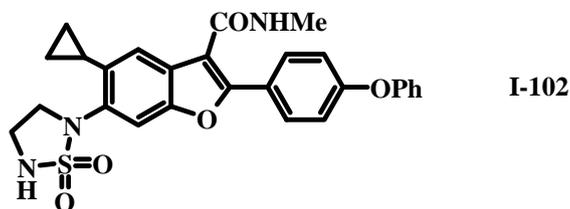


- 25 Se agita durante 5 d una solución del B-5a (0,085 g, 0,21 mmoles, Ar = fenilo), cloruro de 3-cloro-propano-1-sulfonilo (0,02 ml, 0,21 mmoles, CASRN 1633-82-5), TEA (0,06 ml, 0,42 mmoles) en THF (15 ml), se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en EtOH que contiene NaOEt (0,236 g, 3,47 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 35 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 72 mg del 5-ciclopropil-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxilato de etilo (59). La hidrólisis del éster de etilo y la conversión en la amida se realizan del modo descrito anteriormente en los pasos 12 y 13 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto I-82.

El compuesto I-93 se obtiene de modo similar, excepto que se reemplaza el cloruro de 3-cloro-propano-1-sulfonilo por el cloruro de 4-cloro-butyl-sulfonilo (CASRN 1633-84-7).

Ejemplo 16

metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-102)



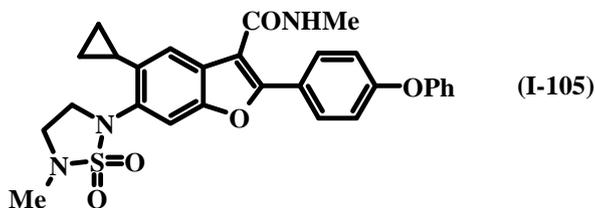
5

Se calienta a 80°C durante una noche una solución del clorhidrato de la 2-cloroetilamina (0,348 g, 3,0 mmoles) y cloruro de sulfuro (18 ml, 18 mmoles) en MeCN (25 ml) y se concentra, obteniéndose el cloruro de N-(2-cloroetil)-sulfamoilo (60) (P.D. Johnson y col., Tetrahedron Lett. 44, 5483, 2003).

Se añade por goteo una solución etérea del 60 a una solución del B-5a (0,500 g, 1,2 mmoles, Ar = fenilo), TEA (0,33 ml, 2,4 mmoles) en éter (100 ml) enfriada a -78°C. Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante 4 h, se lava con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en DMSO, se le añade el K₂CO₃ (0,166 g, 1,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 72 h. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae con EtOAc/Et₂O (1:1). Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en una columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30% en hexano, obteniéndose 0,158 g del 5-ciclopropil-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxilato de etilo (62). La hidrólisis del éster de etilo y la conversión en amida se realizan del modo descrito previamente en los pasos 12 y 13 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto I-102.

Ejemplo 17

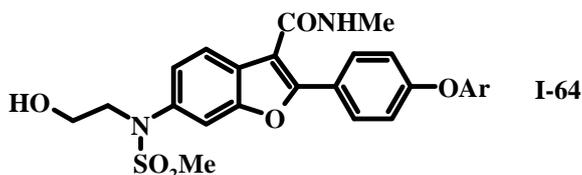
20 metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(5-metil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-105)



A una solución del 62 (0,058 g, 0,11 mmoles) en DMF seca (5 ml) se le añaden sucesivamente el NaH (5 mg, 0,12 mmoles, dispersión al 50% en aceite mineral) y el Mel (0,08 ml, 0,14 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min, después se trata con H₂O y se extrae con EtOAc/Et₂O. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 30 mg del 5-ciclopropil-6-(5-metil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxilato de etilo (64). La hidrólisis del éster de etilo y la conversión en la amida se realizan del modo descrito previamente en los pasos 12 y 13 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto I-105.

Ejemplo 18

30 metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-64)



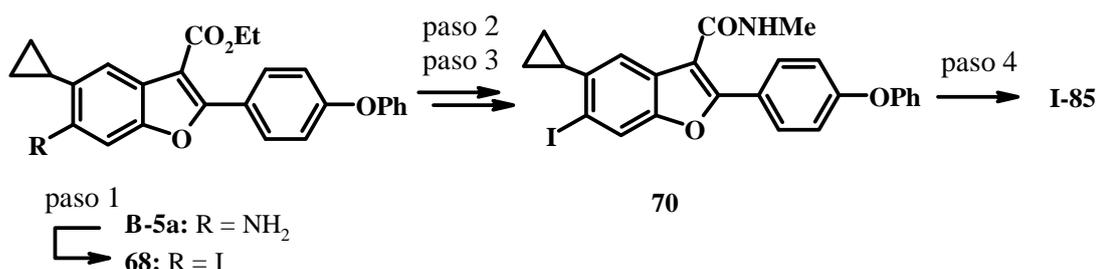
35 Se depositan en un tubo el B-4c (0,600 g, 1,05 mmoles), pinacolborano (0,46, 3,16 mmoles), PdCl₂(dppf) (0,171 g, 0,21 mmoles), TEA (0,44 ml, 3,16 mmoles) y dioxano (10 ml), se sella y se calienta a 110°C durante una noche. Se

enfria el tubo y se diluye la mezcla reaccionante con Et₂O y DCM y se filtra en un embudo con fritada de vidrio. Se lava el líquido filtrado sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 30 % de EtOAc), obteniéndose el 6-amino-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano-3-carboxilato de etilo (66).

La conversión del 66 en el compuesto I-64 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en los pasos de 11 a 13 del ejemplo 3.

Ejemplo 19

metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-85)



10

paso 1 – A una suspensión del B-5a en HCl 6 N (10 ml) enfriada en un baño de hielo se le añade una solución de nitrito sódico (0,100 g) en H₂O (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de KI (1 g) y EtOAc/H₂O y se agita durante 30 min. Se separa la fase orgánica, se lava sucesivamente con una solución acuosa de Na₂S₂O₈ y con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 0,090 g del compuesto 68.

15

pasos 2 & 3 – La conversión del 68 en la correspondiente N-metilamida 70 se lleva a cabo del modo descrito en los pasos 12 y 13 del ejemplo 3.

20

paso 4 - Se calienta a 120°C durante 30 min una mezcla del 70 (0,040 g), ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-il-borónico (0,050 g, CASRN 16114-47-9), Pd(PPh₃)₄ (0,010 g), Na₂CO₃ (40 mg), DCM y MeOH. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se lava sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 30 mg del compuesto I-85.

25

El compuesto I-101 se obtiene de modo similar, excepto que se condensa el 68 con el ácido 3,5-dimetil-pirazol-4-il-borónico (CASRN 851524-99-7) antes de la hidrólisis del éster y la conversión del ácido correspondiente en la N-metilamida I-101. Se purifica el producto tratando en primer lugar el producto en bruto con (Boc)₂O, DMAP y THF, purificando el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 40 % de EtOAc) y tratando el producto con TFA y DCM durante una noche para eliminar el grupo protector Boc.

30 Ejemplo 20

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fenoxi-fenil)-6-(1H-pirrol-2-il)-benzofurano-3-carboxílico (I-89) y metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fenoxi-fenil)-6-pirrolidin-2-il-benzofurano-3-carboxílico (I-90)

35

Se obtiene el compuesto I-89 de modo similar al procedimiento del ejemplo 19, excepto que en el paso 4 se condensa el 70 con el ácido N-Boc-pirrol-2-il-borónico (CASRN 135884-31-0). Por purificación del producto mediante cromatografía a través de SiO₂ con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 30 % de EtOAc) se obtiene el compuesto I-89 y el producto que conserva el grupo Boc (72).

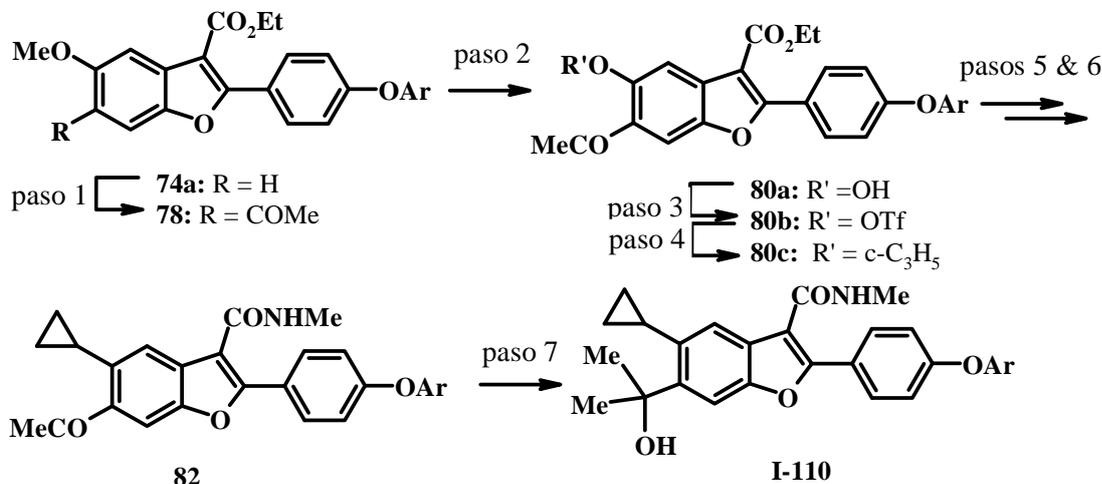
40

paso 1 - Se agita una suspensión del 72 (0,080 g), PdC (15 mg) en EtOAc en atmósfera de hidrógeno (50 psi) a t.amb. durante una noche. Se filtra la suspensión a través de CELITE, se lava el lecho con EtOAc y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 30 % de EtOAc).

Se disuelven las fracciones que contienen el 2-[5-ciclopropil-3-metilcarbamoyl-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofuran-6-il]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en TFA/DCM (2 ml) y se agitan a t.amb. durante una noche. Se eliminan los disolventes con vacío, se diluye el residuo con EtOAc y se lava sucesivamente con H₂O, una solución sat. de NaHCO₃ y con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por

Ejemplo 22

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzofurano-3-carboxílico (I-110)



5 paso 1 – A una solución del 74a (0,5 g, 0,013 mmoles), cloruro de acetilo (0,35 g, 0,026 mmoles) en DCM enfriada 0°C se le añade el AlCl₃ (0,35 g). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min, se le añade otra parte alícuota de AlCl₃ (50 mg) y se continúa la agitación durante 15 min más. Se trata la mezcla reaccionante con agua-hielo, se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 25% de EtOAc), obteniéndose 0,35 g del compuesto 78.

10 paso 2 – A una solución del 78 del paso 1 en DCM (2 ml) se le añade una solución de BCl₃ en DCM (2 ml, solución 1M). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h, se trata con hielo y se diluye con DCM. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto 80a que se emplea directamente para el paso 3.

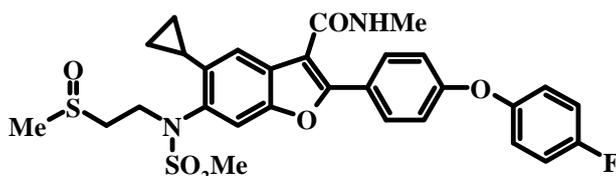
15 Se efectúan los pasos 3-6 por los procedimientos descritos en los pasos 7, 8, 12 y 13 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto 82.

20 paso 7 – A una solución del 82 (50 mg) y THF seco enfriada a -78°C se le añade una solución de MeMgBr en THF (0,20 ml, solución 3M en THF). Se agita la solución durante 20 min, después se trata con una solución sat. de NH₄Cl y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 40 % de EtOAc), obteniéndose 7 mg del compuesto I-110.

25 El compuesto I-86 se obtiene de modo similar, excepto que el material de partida es la metilamida del ácido 6-acetil-5-ciclopropil-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico. Los compuestos I-103 y I-104 se obtienen a partir del A-2c por introducción del p-fluorfenilo mediante una condensación de Suzuki con p-fluor-fenol (ver paso 5 del ejemplo 3), acilación de Friedel-Crafts, hidrólisis del éster de etilo, condensación con la metilamina y adición del bromuro de metil-magnesio que se efectúan del modo descrito en el presente ejemplo.

Ejemplo 23

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-metanosulfinil-etil)-metanosulfonyl-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-120)

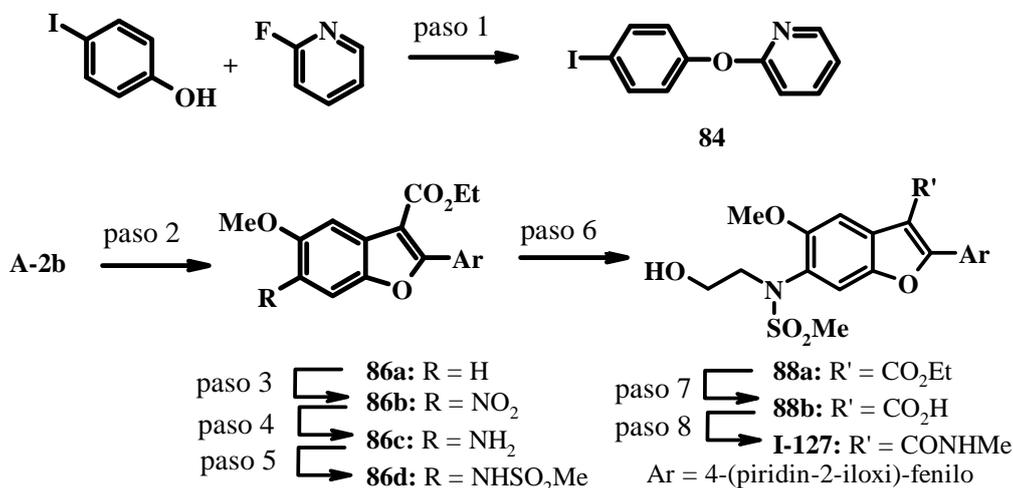


30 A una solución del I-81 (0,086 g, 0,15 mmoles) en MeOH (5 ml) y H₂O (1,7 ml) se le añade el OXONE (0,065 g, 0,11 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre DCM (40 ml) y NaOH 1 M (1 ml). Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO₂ eluyendo con MeOH al 3% en DCM, obteniéndose 30

mg del compuesto I-120 en forma de sólido amarillo. El compuesto I-121 se obtiene de modo similar por oxidación del I-113

Ejemplo 24

5 metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-127)



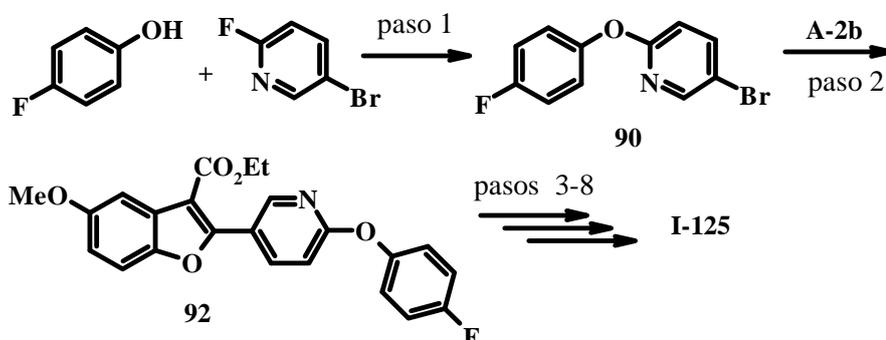
10 paso 1 - Se calienta a 90°C durante una noche una solución de 4-yodo-fenol (1,0 g), 2-fluor-piridina (1,0 g), K₂CO₃ (1 g) en DMSO. Se enfría la mezcla reaccionante, se reparte entre EtOAc y H₂O. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con hexano, obteniéndose 0,49 g del compuesto 84.

15 paso 2 – Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una mezcla del A-2b (1,2 g), el 84 (0,4 g), Pd(PPh₃)₄ (0,100 g), Na₂CO₃ (1,5 g), MeOH (40 ml) y DCM (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de CELITE. Se lava el CELITE con EtOAc y se lava el líquido filtrado sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 0,3 g del compuesto 86b.

Los pasos 3 – 8 pueden efectuarse aplicando los procedimientos descritos en los correspondientes pasos de 3 a 8 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-127.

Ejemplo 25

20 metilamida del ácido 2-[6-(4-fluor-fenoxi)-piridin-3-il]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-125)



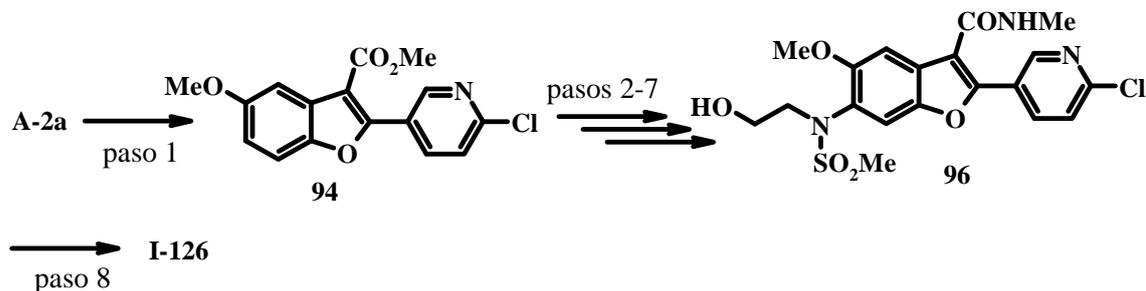
25 paso 1 – Se calienta a 100°C durante una noche una mezcla de 4-fluor-fenol (1,0 g), 5-bromo-2-fluor-piridina (1,5 g), K₂CO₃ (1,0 g) y DMSO (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se diluye con EtOAc. Se lava sucesivamente la solución resultante con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 0 al 5% EtOAc), obteniéndose 1,2 g del compuesto 90.

5 paso 2 – Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla del 90 (1,2 g), el A-2b (2 g), Pd(0)(PPh₃)₄ (200 mg), K₂CO₃ (2,0 g), MeOH (50 ml) y DCM (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra a través de CELITE y se lava bien el lecho con una mezcla 1:1 de EtOAc/hexano y después con EtOAc. Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,3 g del compuesto 92.

La conversión del 92 en el compuesto I-125 (pasos 3-8) se efectúa con arreglo a los procedimientos correspondientes, descritos en el ejemplo 1.

Ejemplo 26

10 metilamida del ácido 2-[6-(4-fluor-fenilamino)-piridin-3-il]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-126)



15 paso 1 – A una solución del A-2a (2 g, 9 mmoles) y borato de trimetilo (1,12 g, 10 mmoles) en THF seco (5 ml), enfriada a -78°C, se le añaden 1,2 equivalentes de una solución 2M de diisopropilamida de litio en THF. Después de 10 min se toma una parte alícuota, se analiza y se observa que contiene material de partida. Se añade más LDA y pasados otros 10 min parece que la reacción ha finalizado. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae la solución con EtOAc. Se acidifica la fase acuosa con HCl 6N y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en MeOH (50 ml) y se le añaden el DCM (10 ml) y 2-cloro-5-yodo-piridina (2,0 g), Pd(0)(PPh₃)₄ (0,200 g) y Na₂CO₃ (2 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, se enfría, se filtra a través de CELITE, se lava el lecho con DCM, se concentra el líquido filtrado, se tritura el sólido resultante con hexano y se recoge por filtración. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 0,2 g del compuesto 94.

25 Se llevan a cabo los pasos 2-5 que comprenden la nitración de la posición 6 del compuesto 94, la reducción del grupo nitro, la mesilación y la alquilación de la sulfonamida resultante y los pasos 6 y 7 que comprenden la hidrólisis del éster y la conversión del ácido carboxílico resultante en la N-metilamida del modo descrito en los pasos de 3 a 8 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto 96.

30 paso 8 – La formación de la aril-piridinil-amina se lleva a cabo por condensación del 96 con p-fluor-anilina del modo descrito en el paso 9 del ejemplo 1. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 3% de MeOH), obteniéndose 4 mg del compuesto B-126.

Ejemplo 25

Actividad de polimerasa de RNA NS5B del HCV

35 Se mide la actividad enzimática de la polimerasa de HCV (NS5B570n-Con1) en forma de incorporación de monofosfatos de nucleótidos radiomarcados a productos de RNA insolubles en ácido. Se elimina el filtración el sustrato radiomarcado sin incorporar y se añade un centelleante a la placa de filtro lavada y seca que contiene el producto de RNA radiomarcado. La luz emitida por el centelleante es proporcional a la cantidad de producto de RNA generado por la NS5B570n-Con1 en el punto final de la reacción.

40 La polimerasa de HCV marcada con 6-histidina en el extremo N, derivada de la cepa Con1 de HCV, genotipo 1b (NS5B570n-Con1) contiene una delección de 21 aminoácidos en el extremo C con respecto a la polimerasa de HCV de longitud completa y se purifica a partir de la cepa BL21(DE)pLysS de *E. coli*. Se inserta el constructo, que contiene la secuencia codificadora de NS5B Con1 de HCV (número de acceso al GenBank = AJ242654) en el constructo de plásmido pET17b, después de un cassette de expresión de promotor T7 en constructos de plásmidos y se transforma en *E. coli*. Se cultiva una sola colonia durante una noche en forma de cultivo iniciador y posteriormente se inocula la colonia en 10 l de medio LB suplementado con 100 µg/ml de ampicilina a 37°C. Se induce la expresión de proteína por adición de isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,25 mM, cuando la densidad óptica del cultivo a 600 nm se sitúa entre 0,6 y 0,8 se recolectan las células después de 16-18 h a 30°C. Se

purifica la NS5B570n-Con1 hasta homogeneidad empleando un método de tres pasos que incluye la posterior cromatografía de columna a través de resinas Ni-NTA, SP-Sepharose HP y Superdex 75.

5 Cada 50 µl de reacción enzimática contiene molde de RNA 20 nM derivado de la secuencia complementaria del Internal Ribosome Entry Site (IRES), 20 nM de enzima NS5B570n-Con1, 0,5 µCi de UTP tritiada (Perkin Elmer, nº de catálogo: TRK-412; actividad específica: de 30 a 60 Ci/mmol; concentración de la solución patrón: de $7,5 \times 10^{-5}$ M a $20,6 \times 10^{-6}$ M), 1 µM de cada uno de los siguientes: ATP, CTP y GTP; 40 mM Tris-HCl, pH 8,0, 40 mM NaCl, 4 mM DTT (ditiotreitól), 4 mM MgCl₂ y 5 µl de compuesto perteneciente a series de diluciones en DMSO. Se reúnen las mezclas reaccionantes en placas de filtro de 96 hoyos (nº de cat. MADVN0B de Millipore Co.) y se incuban a 30°C durante 2 h. Se interrumpen las reacciones por adición de ácido tricloroacético del 10% (v/v) y se incuban a 4°C durante 40 min. Se filtran las mezclas reaccionantes, se lavan con 8 volúmenes de reacción de ácido tricloroacético del 10% (v/v), 4 volúmenes de reacción de etanol del 70% (v/v), se secan con aire y se añaden a cada hoyo de reacción 25 µl de centelleante (Microscint 20, Perkin-Elmer).

10 Se convierte la cantidad de luz emitida por cada centelleante en cuentas por minutos (CPM) en un lector de placas Topcount® (Perkin-Elmer, intervalo de energía: bajo, modo de eficacia: normal, tiempo de recuento: 1 min, sus-tracción de base: ninguna, reducción de diafonía: desactivada).

15 Se analizan los datos con Excel® (Microsoft®) y ActivityBase® (idbs®). Se utiliza la reacción en ausencia de enzima para determinar la señal de base, que se resta de las reacciones enzimáticas. Las reacciones de control positivo se realiza en ausencia de compuesto, a partir de ellas se coloca la actividad corregida de base como actividad 100 % de polimerasa. Todos los datos se expresan en forma de porcentaje del control positivo. Se calcula la concentración de compuesto en la que la proporción de la síntesis de RNA catalizada por enzima queda reducida al 50 % (IC₅₀) ajustando la ecuación (i)

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

25 a los datos, en los que “Y” corresponde a la actividad enzimática relativa (en %), “%Min” es la actividad enzimática relativa residual en la concentración saturadora de compuesto, “%Max” es la actividad enzimática relativa máxima comparada con el control positivo, X corresponde a la concentración del compuesto y “S” es el coeficiente de Hill (o pendiente).

Ejemplo 26

Ensayo del replicón del HCV

30 Con este ensayo se mide la capacidad de los compuestos de la fórmula I para inhibir la replicación del RNA del HCV y por consiguiente su potencial utilidad para el tratamiento de infecciones de HCV. El ensayo utiliza un informante (reporter) como lectura simple del nivel intracelular del RNA replicón de HCV. Se introduce el gen de luciferasa *Renilla* en el primer marco abierto de lectura de un constructo de replicón NK5.1 (N. Krieger y col., J. Virol. **75**(10), 4614, 2001), inmediatamente después de la secuencia del sitio denominado internal ribosome entry site (IRES) y se fusiona con el gen de la fosfotransferasa neomicina (NPTII) mediante un péptido autodestructor 2A obtenido a partir del virus de la glosopeda (M.D. Ryan & J. Drew, EMBO vol. **13**(4), 928-933, 1994). Después de la transcripción “in vitro” se somete el RNA a electroporación en células Huh7 de hepatoma humano y se aíslan y expanden colonias resistentes a G418. La línea celular 2209-23 estable elegida contiene el RNA subgenómico replicativo del HCV y la actividad de la luciferasa de *Renilla* expresada por el replicón refleja su nivel de RNA en las células. El ensayo se realiza en placas duplicadas, una en blanco opaco y otra en transparente, con el fin de medir la actividad antivírica y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo, asegurando que la actividad observada no se debe a una proliferación celular disminuida ni a la muerte celular.

45 Las células de replicón de HCV de luciferasa de *Renilla* (2209-23) cultivadas en medio Dulbecco's MEM (Invitrogen, nº de catálogo: 10569-010) con un 5% de suero fetal bovino (FCS, Invitrogen, nº de catálogo: 10082-147) se introducen en placas de 96 hoyos a razón de 5000 células por hoyo y se incuban durante una noche. Veinticuatro horas después se añaden los compuestos químicos en diferentes diluciones en el medio de cultivo a las células, que a partir de este momento se incuban a 37°C durante tres días. Al término del período de incubación se recolectan las células de las placas blancas y se mide la actividad de luciferasa utilizando un sistema de ensayo llamado R-Luciferase assay system (Promega, nº de catálogo: E2820). Todos los reactivos mencionados en el párrafo siguiente se incluyen en el kit del fabricante y se siguen las instrucciones del fabricante para preparar los reactivos. Se lavan las células una vez con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) (PBS) por hoyo y se lisan con 20 µl de 1x tampón de lisis del ensayo de R-Luciferase antes de la incubación a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se inserta la placa en un luminómetro de microplacas del tipo Centro LB 960 (Berthold Technologies) y se inyectan en cada hoyo 100 µl de del tampón de ensayo de R. Luciferase y se mide la señal utilizando un

programa de demora 2 segundos y medición 2 segundos. La IC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir el nivel de replicón en un 50 % con respecto al valor de control celular no tratado, puede calcularse a partir de la curva de la reducción de la actividad de la luciferasa en porcentaje frente a la concentración de fármaco.

- 5 En el ensayo de citotoxicidad se emplea el reactivo WST-1 de Roche Diagnostics (n° de catálogo: 1644807). Se añaden diez microlitros de reactivo WST-1 a cada hoyo, incluidos los hoyos que solamente contienen medio como hoyos en blanco. Después se incuban las células a 37°C durante 2 h y se mide el valor de la densidad óptica (OD) con un lector de placas del tipo MRX Revelation (Lab System) a 450 nm (filtro de referencia a 650 nm). A su vez, la CC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir la proliferación celular en un 50% en relación con el valor de control de células no tratadas, puede calcularse a partir de la curva de reducción del valor de WST-1 en porcentaje frente a la concentración de fármaco, descrita más arriba.
- 10

Compuesto n°	Ensayo polimerasa, IC50 (µM)	Actividad de replicón de HCV, IC50 (µM)	Actividad citotóxica, CC50 (µM)
I-1	0,005	0,043	30,6
I-69	0,018	0,01	4,6
I-116		0,004	

Ejemplo 27

En este ejemplo se describen las composiciones farmacéuticas de los compuestos objeto de la invención para la administración por diferentes vías.

- 15 Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen aprox. 100 mg cada una; una cápsula contiene aprox. la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

- 20 Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox. 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas.

Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	cantidad
compuesto activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromas	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf.	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	0,25 g
cloruro sódico, cant. sufic.	hasta isotonía
agua para inyección, hasta	100 ml

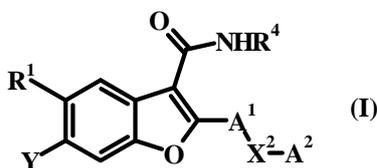
- 5 Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyección. Se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación hasta conseguir una solución isotónica. Se completa el peso de la solución con el resto de agua de para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

- 10 Las características descritas en la descripción precedente o en las reivindicaciones anexas, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para la ejecución de la función o método o proceso descritos para lograr el resultado apetecido, si fuera apropiado, pueden, a título individual o bien en forma de cualquier combinación de dichas características, utilizarse para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.

- 15 Las patentes, solicitudes publicadas y literatura científica aquí referidas establecen el conocimiento de los expertos en el arte. Cualquier conflicto entre una referencia citada y las enseñanzas específicas de esta descripción deberá resolverse en favor de las últimas. De igual manera, cualquier conflicto entre una definición entendida según la técnica de un término o de una frase y la definición de un término o de una frase establecida específicamente en esta descripción deberá resolverse en favor de esta última.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en la que:

A¹ es fenileno o piridinileno;

A² es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos por 1-3 grupos elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano y alcoxi C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀ o halógeno;

10 Y es NR²R³, hidroxialquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ o heteroarilo elegido entre el grupo formado por pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno o pirrolidinilo, en el que el átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido por acilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆;

en la que

15

(i) R² es

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₁₀,

20 (c) alquilo C₁₋₁₀ sustituido de una a cuatro veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, NR^{7b}R^{8b}, alcoxi C₁₋₃, halógeno y ciano;

(d) R¹¹S(=O)_m[C(R⁵)₂]₁₋₆ en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o NR^{7c}R^{8c};

(e) (alquilo C₁₋₃)-S(=O)₂NH-[C(R⁵)₂]₁₋₆;

(f) R^{7b}R^{8b}NC(=O)-[C(R⁵)₂]₁₋₆;

(g) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxi C₁₋₃ o -NR^{7b}R^{8b};

25

(h) heterociclilo;

(i) heterocicilil-alquilo C₁₋₆;

(j) heteroaril-alquilo C₁₋₆;

(k) acilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alquilsulfonilo C₁₋₆;

(l) (CH₂)_pCOX³ en el que p es un número de uno a seis y X³ es hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o NR^{7c}R^{8c};

30

en el que dicho resto heterociclilo es oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo, oxazolidin-2-on-4-ilo y dicho resto heteroarilo es piridinilo o pirimidinilo y dichos grupos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por opcionalmente sustituido por -OH, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ o -NR^{7b}R^{8b};

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, S(=O)₂R⁶, S(=O)₂NR^{7a}R^{8a}, acilo C₁₋₆ o C(=O)NR^{7a}R^{8a};

35 o bien (ii) R² y R³ juntos son (CH₂)₂X¹(CH₂)₂, (CH₂)₃₋₄S(=O)₂, (CH₂)₂₋₃NR¹⁰S(=O)₂;

R⁴ y R⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^{7a} y R^{8a} son

- 5 (i) con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o bien
(ii) R^{7a} y R^{8a} juntos son (CH₂)₂X¹(CH₂)₂;

R^{7b}, R^{8b} y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆,

R^{7c} y R^{8c} son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁹ es hidrógeno, acilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- 10 X¹ es -O-, -NR⁹-, -S(O)_m-, (CH₂)_n;

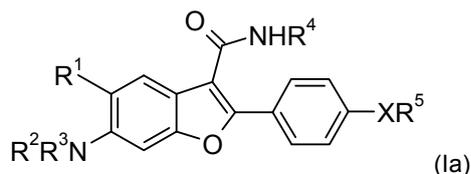
X² es NHR⁵ u O;

m y n son con independencia un número entero de 0 a 2; o,

una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es NR²R³ y A¹ es para-fenileno.

- 15 3. Un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 2



en la que

R¹ es alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆ o halógeno;

- 20 en el que (a) R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₁₀ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₁₀; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, SO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, acilo C₁₋₆ o CONR⁷R⁸; o bien

(b) R² y R³ juntos son (CH₂)₂X¹(CH₂)₂;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 grupos elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y cicloalquilo C₃₋₇;

- 25 R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o haloalquilo C₁₋₆;

R⁷ y R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o (CH₂)₂X¹(CH₂)₂;

R⁹ es hidrógeno, acilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

X es NH u O;

X¹ es -O-, -NR⁹-, -S(O)_m-, (CH₂)_n o X¹ está ausente;

- 30 m y n con independencia son un número entero de 0 a 2; o,

una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que R³ es S(=O)₂R⁶ y R⁶ es alquilo C₁₋₆.

5. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es R¹¹S(=O)_m[C(R⁵)₂]₁₋₆ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o NR⁷NR^{8c}.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆.

- 35 7. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido de una a cuatro veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, NR^{7b}R^{8b}, alcoxi C₁₋₃, halógeno o ciano.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido por un hidroxilo o un NR^{7b}R^{8b}.
9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido por un resto NR^{7b}R^{8b}, en el que R^{7b} es alquilsulfonilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆.
- 5 10. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R² es heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo C₁₋₆.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es NR²R³ y A¹ es meta-fenileno.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es NR²R³ y A² es 2-piridinilo o 3-piridinilo opcionalmente sustituido.
13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es NR²R³ y A¹ es piridinileno.
- 10 14. Un compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:
- metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-(4-fenilamino-fenil)-benzofurano-3-carboxílico; (I-1)
- metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-2);
- 15 metilamida del ácido 2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-3);
- metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-4);
- 20 metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-5);
- metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-2-[4-(4-isopropil-fenilamino)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-6);
- metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-[4-(3-metoxi-fenilamino)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-7);
- 25 metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-8);
- metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-9);
- 30 metilamida del ácido 2-[4-(3,4-difluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-10);
- metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-11); o
- las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
15. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:
- 35 metilamida del ácido 2-[4-(3-ciano-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-12);
- metilamida del ácido 2-[4-(4-ciano-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-13);
- 40 metilamida del ácido 2-[4-(2,4-difluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-14);
- metilamida del ácido 2-[4-(3-cloro-4-fluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-15);
- metilamida del ácido 2-[4-(3,5-difluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-16);

- metilamida del ácido 2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-19);
- metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-(4-p-tolilamino-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-20);
- 5 metilamida del ácido 2-[4-(2,3-difluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-21);
- metilamida del ácido 2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-22);
- 10 metilamida del ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-25);
- metilamida del ácido 2-[4-(3-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-26);
- metilamida del ácido 2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-27);
- 15 metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-2-(4-fenilamino-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-28);
- metilamida del ácido 2-[4-(3-fluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-29);
- 20 metilamida del ácido 2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-30);
- metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-31);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-32);
- 25 metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-33);
- metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-34);
- 30 metilamida del ácido 2-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-38);
- metilamida del ácido 2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-39);
- metilamida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-44);
- 35 metilamida del ácido 2-[4-(3,4-difluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-45);
- metilamida del ácido 2-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-46);
- 40 metilamida del ácido 2-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-47);
- metilamida del ácido 2-[4-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-48);
- metilamida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-49);
- 45 metilamida del ácido 2-[4-(3,4-difluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-isopropoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-50);

- metilamida del ácido 5-etil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-51);
- metilamida del ácido 5-etil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-benzofurano-3-carboxílico (I-52);
- 5 metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metil-benzofurano-3-carboxílico (I-55);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(2-metoxi-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-57);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-58);
- 10 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-61);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenilamino)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-62);
- 15 metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-propil-benzofurano-3-carboxílico (I-65);
- metilamida del ácido 5-cloro-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-benzofurano-3-carboxílico (I-66);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(3-hidroxi-propil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-106); o
- 20 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
16. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:
- metilamida del ácido 6-(etil-metanosulfonil-amino)-2-[4-(4-fluor-fenilamino)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-17);
- 25 metilamida del ácido 6-(etil-metanosulfonil-amino)-2-[4-(2-fluor-fenilamino)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-18);
- metilamida del ácido 6-(etil-metanosulfonil-amino)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-23);
- metilamida del ácido 6-(etil-metanosulfonil-amino)-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-24);
- 30 metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-35);
- metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-36);
- 35 metilamida del ácido 2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-37);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-metanosulfonil-amino-benzofurano-3-carboxílico (I-40);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-benzofurano-3-carboxílico (I-41);
- 40 metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(etil-metanosulfonil-amino)-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-42);
- metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-metanosulfonil-amino-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-43);
- metilamida del ácido 2-[4-(2-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-5-metil-benzofurano-3-carboxílico (I-59);
- 45 metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-metil-amino)-5-metil-benzofurano-3-carboxílico (I-63);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-metanosulfonyl-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-78);

metilamida del ácido 6-[(3-ciano-propil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-96);

- 5 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(3-metilsulfanyl-propil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-113);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(3-metanosulfonyl-propil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-114);

- 10 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(3-metanosulfonylamino-propil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-116);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-{metanosulfonyl-[3-(metanosulfonyl-metil-amino)-propil]-amino}-benzofurano-3-carboxílico (I-117);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(3-sulfamoyl-propil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-118);

- 15 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(2-sulfamoyl-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-119);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-metanosulfonyl-etil)-metanosulfonyl-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-120);

- 20 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(3-metanosulfonyl-propil)-metanosulfonyl-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-121); o

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

metilamida del ácido 6-[(2-amino-etil)-metanosulfonyl-amino]-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico; sal TFA (I-53)

- 25 metilamida del ácido 6-[acetil-(2-amino-etil)-amino]-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico; sal TFA (I-54)

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-56);

- 30 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-60);

metilamida del ácido 6-[(3-amino-propil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-69)

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonyl-oxetan-3-ilmetil-amino)-benzofurano-3-carboxílico (I-70);

- 35 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonyl-piridin-4-ilmetil-amino)-benzofurano-3-carboxílico (I-71);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonyl-(tetrahydro-piran-4-il)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-72);

- 40 metilamida del ácido 6-(carbamoilmetil-metanosulfonyl-amino)-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-73);

metilamida del ácido 6-[(2-amino-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-74)

metilamida del ácido 6-(azetidín-3-il-metanosulfonyl-amino)-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-75)

- 45 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonyl-piperidin-4-il-amino)-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-76)

- metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-morfolin-4-il-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-77);
- metilamida del ácido 6-[(2-acetilamino-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-79);
- 5 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(2-metanosulfonilamino-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-80);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(2-metilsulfanil-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-81);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-82);
- 10 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(2-metanosulfonil-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-83);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(tetrahidro-furan-3-il)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-84);
- 15 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-87);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-pirimidin-5-ilmetil-amino)-benzofurano-3-carboxílico (I-88);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(metanosulfonil-pirrolidin-3-il-amino)-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-91)
- 20 metilamida del ácido 6-[(4-amino-butyl)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-92)
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-93);
- 25 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-94);
- metilamida del ácido 6-[(2-amino-1-metil-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-95)
- metilamida del ácido 6-[(3-amino-2-hidroxi-propil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-97)
- 30 metilamida del ácido 6-[(4-amino-ciclohexil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-98);
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(4-hidroxi-ciclohexil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-99);
- 35 metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(4-hidroxi-ciclohexil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-100);
- metilamida del ácido 6-[(2-amino-3-hidroxi-propil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-107)
- metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[metanosulfonil-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-108);
- 40 metilamida del ácido 6-[(3-amino-2,2-difluor-propil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico; sal HCl (I-115) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
18. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2,
- 45 metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-64); o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

19. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

4-({5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il}-metil-amino)-butirato de metilo (I-67)
metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-[(2-hidroxi-propil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (I-68);

5 metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-85);

metilamida del ácido 6-acetil-5-ciclopropil-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-86);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fenoxi-fenil)-6-(1H-pirrol-2-il)-benzofurano-3-carboxílico (I-89);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fenoxi-fenil)-6-pirrolidin-2-il-benzofurano-3-carboxílico (I-90);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-101);

10 metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-102);

metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-103);

metilamida del ácido 6-acetil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-104);

15 metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(5-metil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (I-105);

metilamida del ácido 6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-109);

metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzofurano-3-carboxílico (I-110);

metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-5-metoxi-6-pirrolidin-2-il-benzofurano-3-carboxílico (I-111);

20 metilamida del ácido 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-5-metoxi-benzofurano-3-carboxílico (I-112);

ácido 4-({5-ciclopropil-2-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il}-metanosulfonil-amino)-butírico (I-128); o

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 20. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-[4-(piridin-3-ilamino)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-122);

metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-123);

30 metilamida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metanosulfonil-amino]-5-metoxi-2-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-benzofurano-3-carboxílico (I-127); o

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

21. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

35 22. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el compuesto se utiliza en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmune y/o por lo menos un agente antivírico que inhiba la replicación de HCV.

23. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 mezclado con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40