(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 386 461**

(51) Int. CI.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07D 475/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06777220 .2**
(96) Fecha de presentación: **12.05.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1881834**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

(54) Título: **Pteridinas, útiles como inhibidores del VHC, y métodos para su preparación**

(30) Prioridad:
12.05.2005 US 680393 P
07.07.2005 EP 05106212
06.04.2006 EP 06075854

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.08.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2012

(73) Titular/es:
Janssen R&D Ireland
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE

(72) Inventor/es:
RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard;
SURLERAUX, Dominique Louis Nestor Ghislain;
LIN, Tse-I;
LENZ, Oliver y
SIMMEN, Kenneth Alan

(74) Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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

Pteridinas, útiles como inhibidores del VHC, y métodos para su preparación

La presente invención se refiere al uso de pteridinas en calidad de inhibidores de la replicación del VHC (virus de la hepatitis C) así como a su uso en composiciones farmacéuticas dirigidas a tratar o combatir infecciones por el VHC. Además, la presente invención se refiere a compuestos per se y a su uso en calidad de medicinas. La presente invención se refiere también a procedimientos para la preparación de compuestos de este tipo, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a combinaciones de dichos compuestos con otros agentes anti-VHC.

Después de su descubrimiento en 1989 como el agente implicado en la mayoría de las hepatitis virales no-A, no-B (Choo et al., *Science* 244, 359-362, 1989), el virus de la hepatitis C (VHC) se ha convertido en un foco de investigación médica considerables (Lauer, G. M. y Walker, B. D., *New Eng. J Med*. 345, 41-52, 2001). El VHC es un miembro de la familia *Flaviviridae* de virus del género *Hepacivirus*, y está estrechamente relacionado con el género *Flavivirus* que incluye un cierto número de virus implicados en enfermedades humanas tales como el virus dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia de *Pestivirus* animales que incluye que el virus de la diarrea viral bovina (VDVB). El VHC es un virus ARN de sentido positivo, de cadena sencilla, con un genoma de alrededor de 9.600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas tanto 5' como 3' que adoptan estructuras secundarias de ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una sola poliproteína de alrededor de 3.010-3.030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos génicos que son generados a partir de la poliproteína precursora mediante una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y post-traducción, mediadas tanto por proteasas del hospedante como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de la nucleocápsida del núcleo y dos glicoproteínas E1 y E2 de la envoltura. Las proteínas no estructurales (NS – siglas en inglés) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa) así como proteínas de una función desconocida. La replicación del genoma viral es mediada por una ARN polimerasa ARN-dependiente, codificada por la proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la polimerasa, las funciones de helicasa y proteasa virales, ambas codificadas en la proteína NS3 bifuncional, han demostrado ser esenciales para la replicación del ARN de VHC en modelos de infección en chimpancés (Kolykhalov, A. A., Mihalik, K., Feinstone, S.M. y Rice, C. M. *J Virol.* 74, 2046-2051, 2000). Además de la serina proteasa NS3, el VHC codifica también una metaloproteinasa en la región NS2.

El VHC se replica preferentemente en hepatocitos, pero no es directamente citopático, conduciendo a una infección persistente. En particular, la carencia de una respuesta vigorosa a linfocitos T y la alta propensión a mutar del virus parecen fomentar una tasa elevada de infección crónica. Existen 6 genotipos principales del VHC y más de 50 subtipos que están distribuidos de manera diferente por la geografía. El VHC tipo 1 es el genotipo predominante en los Estados Unidos de América y Europa. Por ejemplo, el VHC tipo 1 supone el 70 a 75 por ciento de todas las infecciones por VHC en los Estados Unidos de América. La amplia heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, explicando quizás las dificultades en el desarrollo de vacunas y en la carencia de una respuesta a la terapia. Una estimación de 170 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC). Tras la infección aguda inicial, una mayoría de los individuos infestados desarrollan hepatitis crónica, la cual puede progresar a una fibrosis hepática que conduce a cirrosis, enfermedad del hígado de etapa final y CHC (carcinoma hepatocelular) (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology*, 36, 5 Supl. S3-S20, 2002). La cirrosis hepática debida a una infección por VHC es la responsable de aproximadamente 10.000 fallecimientos al año en los EE.UU. sólo, y es la causa principal de los trasplantes de hígado. La transmisión del VHC puede producirse a través del contacto con la sangre o productos de la sangre contaminados, por ejemplo tras la transfusión de sangre o el uso intravenoso de fármacos. La introducción de ensayos diagnósticos utilizados en el rastreo de la sangre ha conducido a una tendencia descendente en la incidencia del VHC post-transfusión. Sin embargo, dado el lento progreso hasta la enfermedad del hígado de etapa final, las infecciones existentes continuarán presentando una grave carga médica y económica durante décadas (Kim, W. R. *Hepatology*, 36, 5 Supl. S30-S34, 2002).

El tratamiento de esta enfermedad crónica es una necesidad clínica no satisfecha, dado que la actual terapia sólo es parcialmente eficaz y está limitada por efectos secundarios indeseables.

Las actuales terapias del VHC se basan en interferón-alfa (IFN-α) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una respuesta virológica sostenida en más del 40% de pacientes infestados por virus de genotipo 1, y aproximadamente 80% de los infestados por los genotipos 2 y 3. Aparte de la eficacia limitada del VHC tipo 1, la terapia de combinación tiene efectos secundarios importantes y es tolerada de manera deficiente por muchos pacientes. Por ejemplo, en ensayos de registro de interferón pegilado y ribavirina, efectos secundarios importantes dieron como resultado una interrupción del tratamiento en aproximadamente el 10 a 14 por ciento de los pacientes. Efectos secundarios principales de la terapia de combinación incluyen síntomas similares a la gripe, anomalías hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. El desarrollo de tratamientos más eficaces, convenientes y tolerados es un objetivo principal para la salud pública.

Así, existe una elevada necesidad médica de compuestos de bajo peso molecular que conduzcan a una inhibición de la replicación del VHC.

Sorprendentemente, se ha encontrado que derivados de pteridina exhiben una actividad antiviral en mamíferos infestados con el VHC, en particular, estos derivados inhiben la replicación del VHC. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para tratar o combatir infecciones por el VHC.

El documento US 20040038856 describe métodos para tratar trastornos fibroproliferativos asociados con la señalización de TGF-β, administrando inhibidores de moléculas pequeñas no peptídicas de TGF- β que se unen específicamente al receptor de TGF-β tipo I (TGFβ-R1). Los inhibidores son preferiblemente derivados de quinazolina.

El documento WO 04/048930 describe, además, métodos para contrarrestar una pérdida en la sensibilidad β-adrenérgica en la vía de transducción de señales β-adrenérgicas, administrando una cantidad eficaz de un compuesto capaz de inhibir la señalización de TGF- β a través de un receptor de TGF- β.

El documento WO 04/065392 se refiere a piridinas y pirimidinas condensadas y a su uso en calidad de ligandos del receptor ALK-5. En particular, la invención describe compuestos de quinolina y quinazolina sustituidos, terapéuticamente activos, su uso en la terapia, particularmente en el tratamiento o la profilaxis de trastornos caracterizados por una sobre-expresión del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y composiciones farmacéuticas para uso en una terapia de este tipo.

Después de la exposición inicial al virus de la hepatitis C, el ARN del VHC se puede detectar en la sangre al cabo de 1-3 semanas. Dentro de una media de 50 días, virtualmente todos los pacientes desarrollan una lesión en las células del hígado. La mayoría de pacientes son asintomáticos y anictéricos. Sólo el 25-35 por ciento desarrollan malestar, debilidad o anorexia, y algunos se convierten en ictéricos. Anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) se vuelven, casi de manera invariable, detectables durante el curso de la enfermedad. El anti-VHC se puede detectar en el 50-70 por ciento de los pacientes en el brote de los síntomas, y en aproximadamente el 90 por ciento de pacientes 3 meses después del brote de la infección. La infección por VHC está auto-limitada en sólo 15 por ciento de los casos. La recuperación se caracteriza por la desaparición del ARN del VHC de la sangre y el retorno a enzimas del hígado a un estado normal.

Aproximadamente el 85 por ciento de individuos infestados por el VHC fracasan en eliminar el virus en un período de 6 meses y desarrollan hepatitis crónica con viremia persistente, aunque, algunas veces, intermitente. Esta capacidad de producir hepatitis crónica es uno de los rasgos más llamativos de la infección por el VHC. La hepatitis C crónica es típicamente un proceso insidioso que progresa, en todo caso, a una velocidad lenta, sin síntomas ni indicios físicos en la mayoría de los pacientes durante las dos primeras décadas después de la infección. Los síntomas se manifiestan por vez primera en muchos pacientes con hepatitis C crónica en el momento de desarrollo de una enfermedad hepática avanzada.

En la hepatitis crónica, las células inflamatorias se infiltran en los tractos portales y también se pueden acumular en pequeños racimos en el parénquima. Este último caso viene habitualmente acompañado por una necrosis focal de las células del hígado. El borde del parénquima y los tractos portales se puede inflamar, con una necrosis de las células del hígado en este lugar (hepatitis interfaz). En el caso de que la enfermedad progrese y de progresar

cuando, la inflamación y la muerte de las células del hígado pueden conducir a una fibrosis. La fibrosis suave está confinada a los tractos portales y al parénquima inmediatamente adyacente. Una fibrosis más grave conduce a un puenteo entre los tractos portales y entre los tractos portales y las venas hepáticas. Una fibrosis de este tipo puede progresar a cirrosis, definida como un estado de fibrosis difusa, en la que septos fibrosos separan racimos de células del hígado formando nódulos. El grado de fibrosis determina la fase de la enfermedad y puede confirmarse con certeza. Una fibrosis grave y cambios necro-inflamatorios predicen un progreso hacia la cirrosis. Una vez que se ha establecido la cirrosis, pueden producirse complicaciones que son secundarias al fallo hepático y/o a la hipertensión portal, tal como ictericia, ascites, hemorragia varicosa y encefalopatía. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición desde una cirrosis compensada a una descompensada.

La infección de hepatitis C crónica conduce a la cirrosis en al menos el 20 por ciento de pacientes dentro de un espacio de tiempo de 2 décadas desde el brote de la infección. Cirrosis y enfermedad del hígado de etapa final pueden desarrollarse ocasionalmente de forma rápida, especialmente entre pacientes con un uso concomitante del alcohol. La infección crónica por parte del VHC está asociada con un riesgo incrementado al cáncer de hígado. El concepto que prevalece es que el carcinoma hepatocelular (CHC) se produce frente a un fondo de inflamación y regeneración asociado con la hepatitis crónica a lo largo del curso de aproximadamente 3 o más décadas. La mayoría de los casos de CHC relacionado con el VHC se produce en presencia de cirrosis.

La fibrosis hepática es uno de los procesos que se produce cuando el hígado está dañado. Una lesión de este tipo puede ser el resultado de una actividad viral (p. ej., hepatitis crónica tipos B o C) u otras infecciones del hígado (p. ej., parásitos, bacterias); productos químicos (p. ej., productos farmacéuticos, fármacos recreacionales, alcohol excesivo, exposición a contaminantes); procesos inmunes (p. ej., hepatitis autoinmune); trastornos metabólicos (p. ej., trastornos de lípidos, glucógeno o de almacenamiento de metales); o desarrollo de cáncer (cáncer de hígado primario o secundario). La fibrosis es tanto un indicio de un daño del hígado como un contribuyente potencial al fallo del hígado a través de la cirrosis progresiva del hígado.

Se ha descrito que la inhibición de la familia de las TGFβ quinasas es útil en el tratamiento de trastornos fibroproliferativos, incluida la fibrosis del hígado. Sin embargo, tal como se señala arriba, la fibrosis del hígado puede ser provocada por diferentes agentes etiológicos, que incluyen el virus de la hepatitis C. Lo más importante, la fibrosis del hígado es un estado específico del progreso de la enfermedad de pacientes infestados con el VHC.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que los compuestos de la presente invención inhiben la replicación del VHC. Replicación del VHC se refiere al proceso de reproducir o producir copias de ARN del VHC. En la presente invención, la replicación del VHC se refiere tanto a la replicación del virus VHC en su conjunto como a la replicación del genoma del ARN del VHC.

Es importante tratar pacientes infestados por VHC en fases tempranas con el fin de evitar el progreso de la enfermedad, evitando con ello que el paciente desarrolle hepatitis crónica, fibrosis del hígado, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) o la muerte.

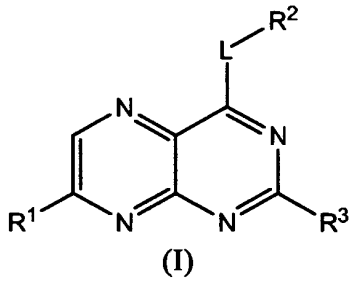
Además, los compuestos de la invención son valiosos debido a que disminuyen la carga viral del VHC de un paciente hasta niveles no detectados.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra las concentraciones medias en plasma y tejido (n = 3) del compuesto nº 21 después de una sola administración por vía oral a razón de 20 mg de base-eq/kg en ratones Swiss SPF (CD1) machos.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dicho compuesto es una pteridina de la fórmula (I):

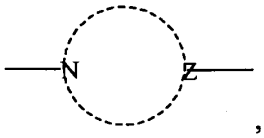


(I)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde

R^1 es independientemente hidrógeno, amino, amino mono- o di-sustituido, en donde el o los sustituyentes del amino se pueden seleccionar de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}- alquilo C_{1-4}, dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, piperidin-1-il-alquilo C_{1-4}, aril-alquilo C_{1-6}, en donde el grupo arilo puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

L es $-NR^8$, $-NR^8$-alcanodiilo C_{1-6}, $-NR^8$-CO-alcanodiilo C_{1-6}, $-NR^8$-SO_2-alcanodiilo C_{1-6}, -O-, -O-alcanodiilo C_{1-6}, -O-CO-, -O-CO-alcanodiilo C_{1-6}, -S-, -S-alcanodiilo C_{1-6}, o



, en donde el anillo en líneas discontinuas, junto con N y Z, forman un ciclo Het^1 con 5 a 8 miembros, que incluyen miembros del anillo N y Z, y en donde dicho anillo L está fijado al anillo de pteridina por el átomo de nitrógeno;

Z representa N o CH;

R^2 representa hidrógeno, hidroxi-alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, Het^1 o Het^2, en donde dicho cicloalquilo C_{3-7}, arilo, Het^1 y Het^2 están sustituidos, cada uno independientemente, con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$, morfolin-4-ilo, fenilo, aminofenilo y aminofenilcarbonilo, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido, además, con $-COOR^7$;

R^3 representa un alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, aril-alquilo C_{1-6}, Het^1, Het^2 o Het^2-alquilo C_{1-6}, cada uno independientemente sustituido de forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; y en donde R^{4a} y R^{4b} pueden formar, opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales;

cada uno de **R^{4a}** y **R^{4b}** es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, Het^1-alquilo C_{1-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano o nitro;

cada uno de **R^5** es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

cada uno de **R^6** es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

cada uno de **R^7** es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, alquil C_{1-10}-carbonilo, amino-alquilo C_{1-10}, arilo, arilcarbonilo, aril-alquilo C_{1-10}, Het^1, Het^1-alquilo C_{1-6} o un grupo protector, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alquil C_{1-4}-carbonilo, fenilo, alquil C_{1-4}-fenilo, fenilcarbonilo, aminofenilo, amino-alquil C_{1-4}-fenilo, aminofenilcarbonilo, halo, $-OR^6$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^5$, $-SOR^5$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SO_2R^5$, $-OCOR^6$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-COOR^6$, $-SO_3R^6$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$, ciano, polihalo-alquilo C_{1-4} y nitro;

Het^1, como un grupo o parte de un grupo, se define como un heterociclo monocíclico,

bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene preferiblemente de 3 a 12 miembros del anillo, más preferiblemente 5 a 10 miembros del anillo y, más preferiblemente, 5 a 8 miembros del anillo, que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo, hidroxi, oxo, amino opcionalmente mono- o di-sustituido, nitro, ciano, polihalo-alquilo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalquilo C_{3-7}, aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido, metilito, metilsulfonilo, arilo y un heterociclo monocíclico,

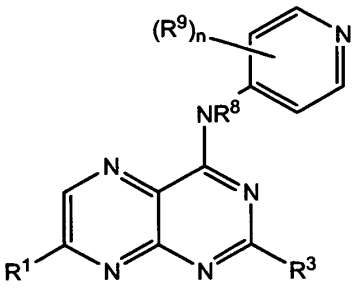
bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 miembros del anillo, que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde los sustituyentes opcionales en cualquier función amino son hidrógeno o alquilo C_{1-4};

Het^2, como un grupo o parte de un grupo, se define como un heterociclo monocíclico,

bicíclico o tricíclico, aromático, que tiene preferiblemente de 3 a 14 miembros del anillo, preferiblemente 5 a 10 miembros del anillo y, más preferiblemente, 5 a 6 miembros del anillo, que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-6} opcionalmente mono- o di-sustituido, hidroxi-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo, hidroxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido, nitro, ciano, polihalo-alquilo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalquilo C_{3-7}, aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido, metilito, metilsulfonilo, arilo Het^1 y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, aromático, que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; en donde los sustituyentes opcionales en cualquier función amino son hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

arilo, como un grupo o parte de un grupo, es fenilo.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de la fórmula (II) para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dicho compuesto es una pteridina de la fórmula (II):



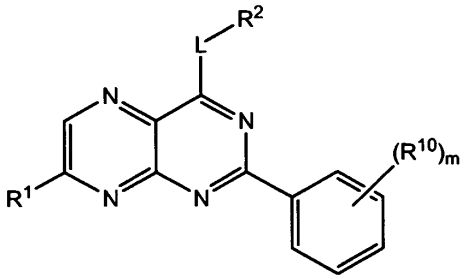
(II)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde R^1, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, Het^1 y Het^2 tienen el significado como el indicado arriba; en donde

R^9 representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; morfolin-4-ilo, fenilo, aminofenilo o aminofenilcarbonilo, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido, además, con $-COOR^7$; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de la fórmula (III) para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dicho compuesto es una pteridina de la fórmula (III):



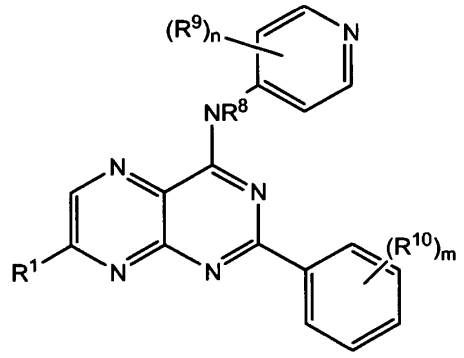
(III)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde R^1, L, R^2, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, Het^1 y Het^2 tienen el significado como el indicado arriba; en donde

R^{10} representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$ y $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de la fórmula (IV) para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dicho compuesto es una pteridina de la fórmula (IV):



(IV)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, Het^1 y Het^2 tienen el significado como el indicado arriba; en donde

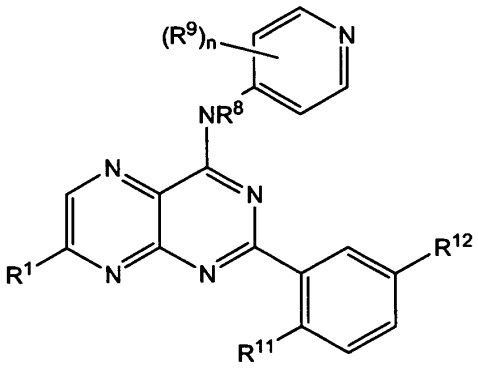
R^9 representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; morfolin-4-ilo, fenilo, aminofenilo o aminofenilcarbonilo, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido, además, con $-COOR^7$;

R^{10} representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$ y $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de la fórmula (V) para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dicho compuesto son pteridinas de la fórmula (V):



(V)

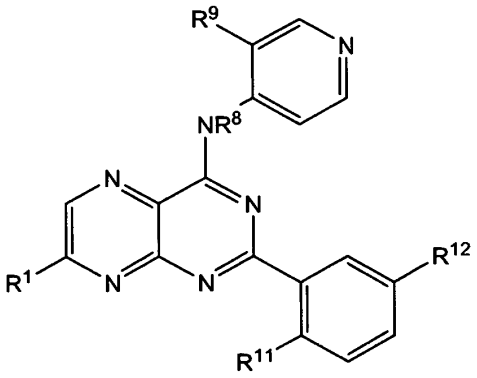
una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de las mismas, en donde
R^1 es hidrógeno o amino;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-4}, fenil-alquilo C_{1-4}, pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo;
cada uno de R^9 representa, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
R^{11} representa hidrógeno, halo o -$NR^{4a}R^{4b}$, en donde R^{4a} y R^{4b} pueden formar opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales;
R^{12} representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o polihalo-alquilo C_{1-4};
R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};
R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y
R^{4a} y **R^{4b}**, independientemente, son hidrógeno, alquilo C_{1-4}, 2-oxo-pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4}.

Una realización se refiere al uso de los compuestos de las fórmulas (II), (IV) o (V) como se especifica arriba, en donde n es 1.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) según se especifica arriba o según se especifica adicionalmente en lo que sigue, En una realización particular, el método de inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC comprende la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de las fórmulas (II), (IV) o (V), en donde n es 1.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratar un mamífero infestado con el VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) según se especifica arriba o según se especifica adicionalmente en lo que sigue, En una realización particular, el método de tratar un mamífero infestado con el VHC comprende la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de las fórmulas (II), (IV) o (V), en donde n es 1.

En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (VI) para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dicho compuesto es una pteridina de la fórmula (VI):



(VI)

una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica del mismo, en donde R^1, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^6 son como se definen arriba.

En una realización adicional, la invención se refiere a un método de inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de la fórmula (VI) según se especifica arriba o según se especifica adicionalmente en lo que sigue.

En una realización adicional, la invención se refiere a un método de tratar un mamífero infestado con el VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de la fórmula (VI) según se especifica arriba o se especifica adicionalmente en lo que sigue.

Todavía realizaciones adicionales de la invención se refieren al uso de los compuestos de las fórmulas (V) o (VI) para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dichos compuestos son pteridinas de las fórmulas (V) o (VI), en donde, en los casos en los que sea aplicable, n es 1, y
R^1 es hidrógeno o amino;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^{11} representa hidrógeno, flúor o pirrolidin-1-ilo;
R^{12} representa halo, alquilo C_{1-4} o polihalo-alquilo C_{1-4};
R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};
R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y
R^{4a} y **R^{4b}**, independientemente, son hidrógeno, alquilo C_{1-4}, 2-oxo-pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4}.

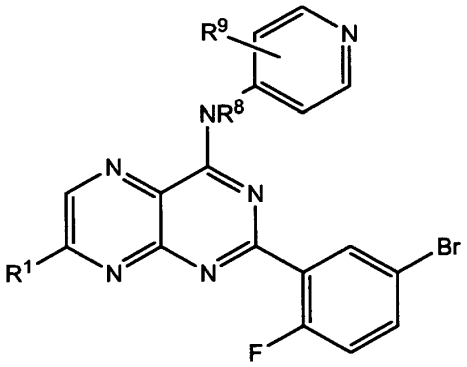
Realizaciones adicionales de la invención se refieren al método de inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC, y al método de tratar un mamífero infestado con el VHC, comprendiendo dichos métodos la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de las fórmulas (V) o (VI), en donde, en los casos en los que sea aplicable, n es 1, y R^1, R^8, R^9, R^{11}, R^{12} son como se definen en el párrafo anterior.

Todavía realizaciones adicionales de la invención se refieren al uso de los compuestos de las fórmulas (V) o (VI) para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC. Dichos compuestos son pteridinas de las fórmulas (V) o (VI), en donde, en los casos en los que sea aplicable, n es 1, y
R^1 es hidrógeno;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o -$COOR^7$;
R^{11} representa flúor o pirrolidin-1-ilo;
R^{12} representa halo o alquilo C_{1-4}; y

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

Así, realizaciones adicionales de la invención se refieren a un método de inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC, y a un método de tratar un mamífero infestado con el VHC, comprendiendo dichos métodos la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de las fórmulas (V) o (VI), en donde, en los casos en los que sea aplicable, n es 1, y R^1, R^8, R^9, R^{11}, R^{12} son como se definen en el párrafo anterior.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VII):



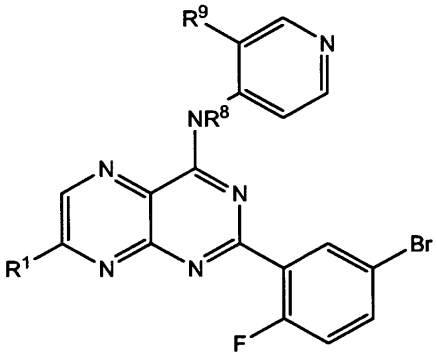
(VII)

una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de la misma, en donde
R^1 es hidrógeno o amino;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^6 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};
cada uno de R^7 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y
cada uno de R^{4a} y **R^{4b}** es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, 2-oxo-pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4};
con la condición de que cuando **R^8** es hidrógeno, **R^9** no sea hidrógeno.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VII), una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de la misma, en donde
R^8 es alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^9** son como se indica en el párrafo previo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VII), una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de la misma, en donde
R^9 representa alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^8** son como se indica en el segundo párrafo previo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VIII):



(VIII)

una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de la misma, en donde
R^1 es, independientemente, hidrógeno o amino;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^6 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};
cada uno de R^7 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y
cada uno de R^{4a} y **R^{4b}** es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, 2-oxo-pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4};
con la condición de que cuando **R^8** es hidrógeno, **R^9** no sea hidrógeno.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VIII), una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de la misma, en donde
R^9 representa alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^8** son como se indica en el párrafo previo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VIII), una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de la misma, en donde
R^8 es alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^9** son como se indica en el segundo párrafo previo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VII) o (VIII) según se recoge antes, en donde
R^1 es hidrógeno;
R^8 es hidrógeno;
R^9 representa alquilo C_{1-4}.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una pteridina de la fórmula (VII) o (VIII) según se recoge antes, en donde
R^1 es hidrógeno;
R^8 es alquilo C_{1-6};
R^9 representa hidrógeno.

Un método de tratar afecciones clínicas relacionadas con una infección por VHC en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad inhibidora eficaz del VHC de un compuesto de la fórmula (V), en donde R^1, R^8, R^9, R^{11}, R^{12} son como se definen aquí en lo que sigue.

Un método como en el párrafo anterior, en donde las afecciones clínicas son distintas de la fibrosis del hígado.

Los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII) muestran actividad contra el virus VHC y, por lo tanto, son útiles como un medicamento y en la fabricación de un medicamento para prevenir, tratar o combatir una infección, afecciones clínicas o una enfermedad asociada con una infección por el VHC.

Los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII) muestran actividad contra el virus VHC y, por lo tanto, son útiles como un medicamento y en la fabricación de un medicamento para prevenir, tratar o combatir afecciones clínicas asociadas con una infección por el VHC distinta de la fibrosis del hígado.

El término “alquilo C_{1-2}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada, saturados, que tienen de 1 a 2 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo y similares.

El término “alquilo C_{1-4}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, saturados, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos definidos para alquilo C_{1-2} y propilo, butilo, 2-metil-propilo y similares.

El término “alquilo C_{1-6}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, saturados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos definidos para alquilo C_{1-4} y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 3-metilpentilo y similares.

El término “alquilo C_{1-10}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, saturados, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos definidos para alquilo C_{1-6} y heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

El término “alquenilo C_{2-4}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo y similares. Se prefieren alquenilos C_{2-4} que tengan un doble enlace.

El término “alquenilo C_{2-6}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos definidos para alquenilo C_{2-4} y pent-1-enilo, pent-2-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, 1-metil-pent-2-enilo y similares. Se prefieren alquenilos C_{2-6} que tengan un doble enlace.

El término “alquenilo C_{2-10}” como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos definidos para alquenilo C_{2-6} y hept-1-enilo, hept-2-enilo, 2-metil-hept-1-enilo, oct-3-enilo, non-4-enilo, 1-metil-non-2-enilo y similares. Se prefieren alquenilos C_{2-10} que tengan un doble enlace.

El término “alquinilo C_{2-4}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo y similares. Se prefieren alquinilos C_{2-4} que tengan un triple enlace.

El término “alquinilo C_{2-6}”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos definidos para alquinilo C_{2-4} y pent-1-inilo, pent-2-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, 1-metil-pent-2-inilo, pent-2-en-4-inilo y similares. Se prefieren alquinilos C_{2-6} que tengan un triple enlace.

El término “alquinilo C_{2-10}”, como un grupo parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada, que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos definidos para alquinilo C_{2-6} y hept-1-inilo, hept-2-inilo, 2-metil-hept-1-inilo, oct-3-inilo, non-4-inilo, 1-metil-non-2-inilo y similares. Se prefieren alquinilos C_{2-10} que tengan un triple enlace.

El término “alcano C_{1-6}-diilo”, como un grupo o parte de un grupo, define hidrocarburos bivalentes, lineales y de

cadena ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metanodiilo, 1,2-etanodiilo o 1,1-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,3-butanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,3-pentanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,4-hexanodiilo, 1,6-hexanodiilo y similares.

El término “cicloalquilo C_{3-7}” es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “arilo” como un grupo o parte de un grupo quiere dar a entender que incluye fenilo o naftilo. En una realización preferida, el término “arilo” como un grupo o parte de un grupo es fenilo.

El término “halo” es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se utiliza en lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria, “polihalo-alquilo C_{1-4}”, como un grupo o parte de un grupo, se define como alquilo C_{1-4} mono- o poli-halosustituido, por ejemplo 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1-difluoro-etilo, los grupos polihalometilo mencionados aquí en lo que sigue, y similares. Un subgrupo preferido de polihalo-alquilo C_{1-4} es polihalometilo, en donde este último, como un grupo o parte de un grupo, se define como metilo mono- o poli-halosustituido, en particular metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté fijado a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalometilo o polihalo-alquilo C_{1-4}, éstos pueden ser iguales o diferentes.

La expresión “grupo protector” se refiere a un grupo protector de amino tal como alcoxi C_{1-10}-carbonilo, aril-alcoxi C_{1-10}-carbonilo tales como benzoilo, anisoil-, isobutiroil-, acetil- o terc-butil-benzoilo (Breipohl et al. (1997) Tetrahedron 53, 14671-14686). El grupo protector puede ser también un grupo protector lábil frente a los ácidos tal como dimetoxitritilo.

Debe señalarse también que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones, a menos que se indique de otro modo, puede encontrarse en cualquier parte en dicho resto, siempre que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable (*p. ej.* halógeno o alquilo C_{1-4}) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada una de las definiciones es independiente.

Las formas *N*-óxido de los presentes compuestos quieren dar a entender que comprenden uno cualquiera de los compuestos de la presente invención, en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en el así denominado *N*-óxido.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención son aquellas en donde el ion antagonista es farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales con un ion antagonista farmacéuticamente inaceptable, por ejemplo en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de la presente invención. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las formas de sal por adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que son capaces de formar los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente utilizando los ácidos apropiados tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido hidrohálicos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, benzoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares.

Inversamente, dichas formas de sal por adición de ácidos se pueden convertir, mediante tratamiento con una base apropiada, en la forma de base libre.

Los compuestos de la presente invención que contienen un protón de carácter ácido también pueden convertirse en

su forma de sal de metales no tóxicos o de bases por adición de aminas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, *p. ej.* las sales benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Alternativamente, cuando un resto carboxilo está presente en un compuesto de la presente invención, el compuesto también puede ser suministrado como una sal con un catión farmacéuticamente aceptable.

Inversamente, dichas formas de sal por adición de bases pueden convertirse, mediante tratamiento con un ácido apropiado, en la forma de ácido libre.

El término “sales” comprende también los hidratos y las formas de adición de disolventes que son capaces de formar los compuestos de la presente invención. Ejemplos de formas de este tipo son, *p. ej.,* hidratos, alcoholatos y similares.

En el caso de que cualquiera de los sustituyentes de los compuestos de la presente invención contengan centros quirales, como los tienen de hecho algunos, los compuestos de la presente invención incluyen todas las formas estereoisoméricas de los mismos, tanto en forma de estereoisómeros aislados como de mezclas de estas formas estereoisoméricas.

La expresión formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de la presente invención, tal como se utiliza antes en esta memoria, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de la presente invención. A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura como en mezcla uno con otro, pretenden estar abarcados dentro del alcance de la presente invención.

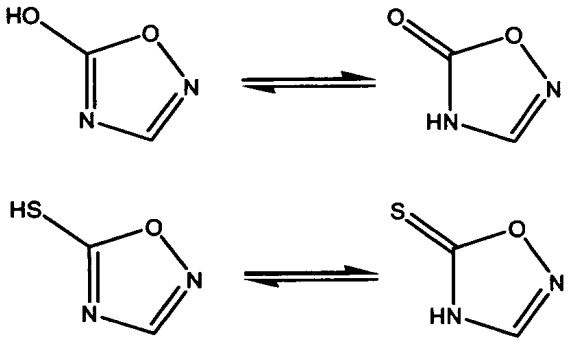
Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios tal como se mencionan en esta memoria se definen como isómeros esencialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura básica molecular de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión “estereoisoméricamente puro” concierne a compuestos o compuestos intermedios con un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómero y un máximo del 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y ninguno de los otros), más en particular, compuestos o compuestos intermedios que tengan un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tengan un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y, lo más particular, que un tengan un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deberían entenderse de un modo similar, pero entonces con respecto al exceso enantiomérico, respectivamente, el exceso estereoisomérico de la mezcla en cuestión.

Formas esteroisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar uno de otro mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido ditoluiltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden derivar de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida puros en cuanto a los enantiómeros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de la presente invención se pueden obtener por separado por

métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

Los presentes compuestos también pueden existir en sus formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, dentro de la definición de Het^2, por un ejemplo un 1,2,4-oxadiazol puede estar sustituido con un grupo hidroxi o un grupo mercapto en la posición 5, estando así en equilibrio con su forma tautomérica respectiva tal como se representa más abajo.



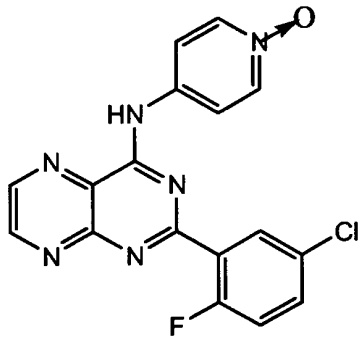
El término “profármaco” tal como se utiliza a lo largo de este texto, significa los derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de modo que el producto de biotransformación *in vivo* resultante del derivado es el fármaco activo según se define en los compuestos de la presente invención. La referencia por parte de Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”, p 13-15) que describe profármacos en general se incorpora con ello. Profármacos de un compuesto de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se escinden ya sea por manipulación rutinaria o in vivo, para formar el compuesto parental. Por ejemplo, un sustituyente que contiene sulfhidrílo podría acoplarse a un soporte que hace que el compuesto sea biológicamente inactivo hasta que se separe por parte de enzimas endógenas o, por ejemplo, por parte de enzimas dirigidas a un receptor o lugar particular en el sujeto.

Los profármacos se caracterizan por una solubilidad en agua excelente, una biodisponibilidad incrementada y se metabolizan fácilmente en los inhibidores activos *in vivo*.

La presente invención pretende también incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de un ejemplo general y sin limitación, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Siempre que se utilice en lo que sigue en esta memoria, la expresión “compuestos de fórmula (I)”, “compuestos de fórmula (II)”, “compuestos de fórmula (III)”, “compuestos de fórmula (IV)”, “compuestos de fórmula (V)”, “compuestos de fórmula (VI)”, “compuestos de fórmula (VII)”, “compuestos de fórmula (VIII)”, “compuestos de fórmulas (V) a (VIII)” o “los compuestos de la presente invención” o un término o expresión similar quiere dar a entender que incluyen los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), sus *N*-óxidos, sales, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, profármacos, ésteres y metabolitos, así como sus análogos de nitrógeno cuaternizados. Un subgrupo interesante de los compuestos de la fórmula (V) o cualquier subgrupo de los mismos son *N*-óxidos, sales y todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (V).

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquiera de los subgrupos de los mismos, en donde el 4-piridilo forma un N-óxido, por ejemplo el N-óxido del compuesto nº 24.



N-óxido de compuesto nº 24

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquiera de los subgrupos de compuestos de la presente invención en donde el compuesto se produce en forma de una sal por adición de ácidos, en donde la sal se selecciona preferiblemente de hidrocloruro, hidrobromuro, trifluoroacetato, fumarato, cloroacetato, metanosulfonato, oxalato, acetato y citrato.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R**^{1} es, independientemente, hidrógeno, amino, amino mono- o di-sustituido, en donde el o los sustituyentes del amino se pueden seleccionar de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, piperidin-1-il-alquilo C_{1-4}, aril-alquilo C_{1-6}, en donde el grupo arilo puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R**^{1} es, independientemente, hidrógeno, amino, amino mono- o di-sustituido, en donde el o los sustituyentes del amino se pueden seleccionar de alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, piperidin-1-il-alquilo C_{1-4}, aril-alquilo C_{1-6}, en donde el grupo arilo puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C_{1-4} o alcoxi.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R**^{1} es, independientemente, hidrógeno, amino, amino mono- o di-sustituido, en donde el o los sustituyentes del amino se pueden seleccionar de alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-2}-alquilo C_{1-2}, di-alquil C_{1-2}-amino-alquilo C_{1-2}, piperidin-1-il-alquilo C_{1-2}, aril-alquilo C_{1-2}, en donde el grupo arilo puede estar sustituido adicionalmente con alcoxi C_{1-2}.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R**^{1} es, independientemente, hidrógeno, amino, amino mono- o di-sustituido, en donde el o los sustituyentes del amino se pueden seleccionar de metilo, metoxietilo, dimetilaminoetilo, piperidin-1-iletilo, bencilo, en donde el grupo fenilo puede estar adicionalmente sustituido con metoxi.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R**^{1} es, independientemente, hidrógeno, amino o amino monosustituido, en donde el sustituyente del amino se puede seleccionar de metoxietilo, dimetilaminoetilo, piperidin-1-iletilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está adicionalmente sustituido con metoxi.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R**^{1} es, independientemente, hidrógeno o amino.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R**^{8} es hidrógeno, alquilo C_{1-10}, amino-alquilo C_{1-10}, aril-alquilo C_{1-10}, Het^{1}-alquilo C_{1-6}, o un grupo protector, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-carbonilo, halo, $-OR^{6}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{5}$ y polihaloalquilo- alquilo C_{1-4}.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R^8** es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-6}, aril-alquilo C_{1-6}, Het^1-alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde **R^8** es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-4}, fenil-alquilo C_{1-4}, pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde cada uno de **R^9** representa, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$ o morfolin-4-ilo, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar adicionalmente sustituido con $-COOR^7$.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde cada uno de **R^9** representa, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-COR^6$, $-COOR^7$ o $-CONR^{4a}R^{4b}$, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar adicionalmente sustituido con $-COOR^7$.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos, en donde cada uno de **R^9** representa, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-COR^6$, $-COOR^7$ o $-CONR^{4a}R^{4b}$.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de las fórmulas (V), (VI) o cualquiera de los subgrupos de las mismas, en donde **R^{11}** representa hidrógeno, flúor o pirrolidin-1-ilo.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de las fórmulas (V), (VI) o cualquiera de los subgrupos de las mismas, en donde **R^{11}** representa hidrógeno o flúor.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de las fórmulas (V), (VI) o cualquiera de los subgrupos de las mismas, en donde **R^{12}** representa halo, alquilo C_{1-4} o polihalo-alquilo C_{1-4}.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de las fórmulas (V), (VI) o cualquiera de los subgrupos de las mismas, en donde **R^{12}** representa halo o polihalo-alquilo C_{1-4}.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de las fórmulas (V), (VI) o cualquiera de los subgrupos de las mismas, en donde **R^{12}** representa cloro, bromo, flúor o trifluorometilo.

Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de las fórmulas (V), (VI) o cualquiera de los subgrupos de las mismas, en donde **R^{11}** representa flúor y **R^{12}** representa cloro o bromo.

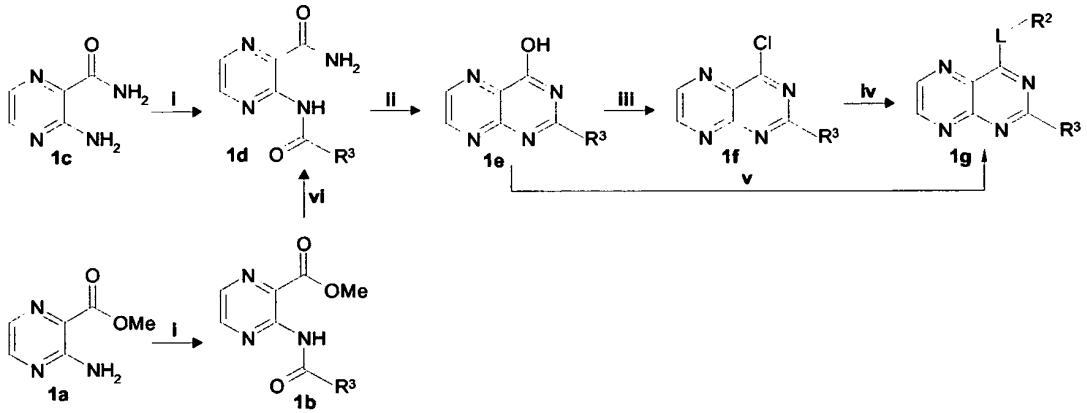
Realizaciones adicionales de la presente invención son aquellos compuestos de las fórmulas (V), (VI) o cualquiera de los subgrupos de las mismas, en donde **R^{11}** representa hidrógeno y **R^{12}** representa cloro, bromo, flúor o trifluorometilo.

Compuestos de particular interés son aquellos compuestos de la fórmula (V) listados en la Tabla 1 que figura más abajo, en particular los compuestos número 1, número 7, número 21, número, 23, número 24 y número 25, y sus N-óxidos, sales y estereoisómeros.

Se puede emplear un cierto número de vías de síntesis para producir los compuestos de la invención. En general, éstos se pueden sintetizar utilizando reacciones conocidas en la técnica. Se puede emplear cualquier método de síntesis conocido en la técnica. Sin embargo, para la preparación de los compuestos de la invención son convenientes las siguientes vías de síntesis.

Los compuestos de la fórmula (V) se pueden sintetizar siguiendo un proceso adaptado de Wamhoff, H.; Kroth, E. *Synthesis*, 1994, 405-410 según se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



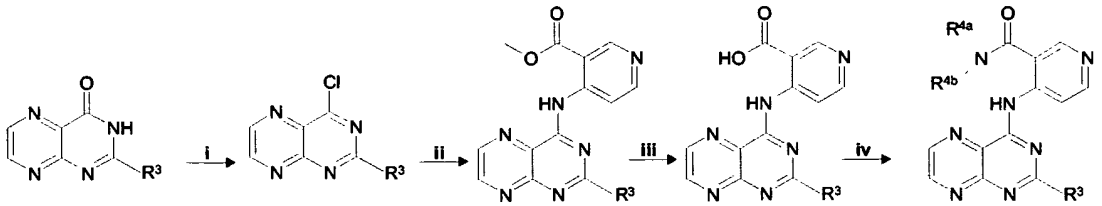
Básicamente, un 3-amino-2-pirazincarboxilato de metilo (1a) se hace reaccionar con cloruro de acilo en presencia de un disolvente adecuado tal como cloroformo o piridina para proporcionar 3-acilaminopirazin-2-carboxilatos (1b). Dichos 3-acilamino-pirazin-2-carboxilatos (1b) se convierten, por ejemplo con hidróxido de amonio, en 3-acilaminopirazin-2-amidas (1d). Opcionalmente, 3-acilaminopirazin-2-carboxamidas (1d) se pueden ya obtener mediante acilación de 3-amino-2-pirazincarboxamida (1c).

Las 3-acilaminopirazin-2-amidas (1d) se ciclan luego mediante la adición de una base para formar derivados de pteridin-4-ol de fórmula (1e). Luego, el alcohol se puede reemplazar por un halógeno con ayuda de un agente halogenante tal como cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como cloroformo, dicloroetano o tetrahidrofurano (THF) en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida (DMF). Seguidamente, se realiza una sustitución nucleofílica en el compuesto (1f) con una amina o un alcohol de fórmula HLR^2, junto con una base adecuada tal como TEA o DIPEA en un disolvente orgánico tal como DCM, THF o DMF, proporcionando los compuestos de pteridina de la fórmula (1g).

Alternativamente, el pteridin-4-ol se puede convertir, en un proceso en un solo recipiente, en las pteridinas de fórmula (V), haciendo reaccionar compuestos de fórmula (1e) con una amina o alcohol de la fórmula HLR^2 junto con una base adecuada tal como TEA o DIPEA, en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP). En la fórmula HLR^2, H es hidrógeno, y L y R^2 tienen los significados arriba indicados en la definición de los sustituyentes del compuesto de fórmula (V).

Esquema 2

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar a partir de las correspondientes pteridinonas como materiales de partida, seguido de su conversión en los iminocloruros y el subsiguiente desplazamiento del átomo de cloro con una amina apropiada tal como una 4-aminopiridina, tal como se muestra a continuación en el Esquema 2.

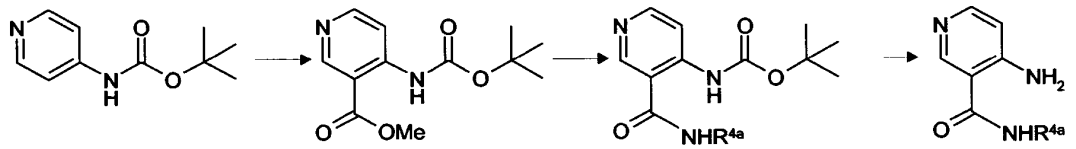


(i) cloruro de tionilo, DMF; (ii) éster metílico del ácido 4-aminonicotínico, TEA; (iii) NaOH; (iv) PyBOP, TEA, $HNR^{4a}R^{4b}$.

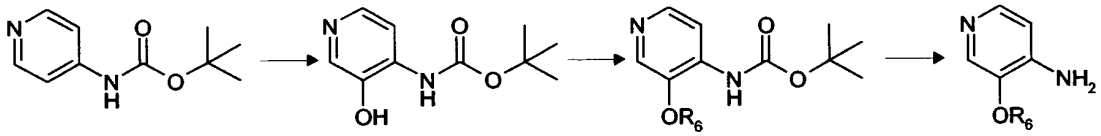
Los Esquemas 3 y 4 mostrados a continuación proporcionan vías alternativas al núcleo de piridilo y a sustituciones

adicionales del mismo.

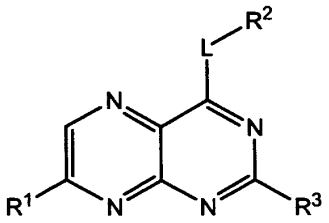
Esquema 3



Esquema 4

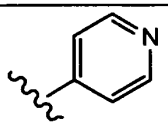
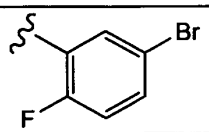
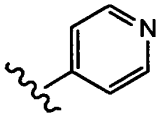
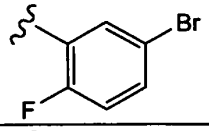
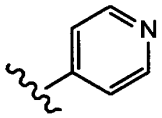
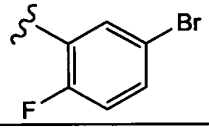
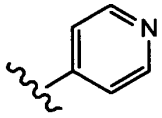
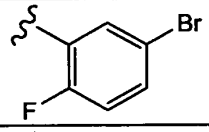
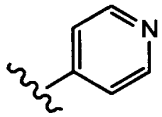
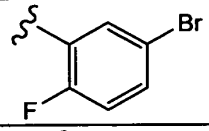
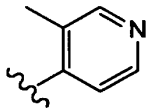
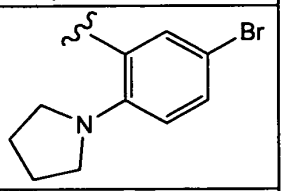
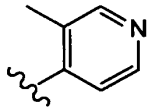
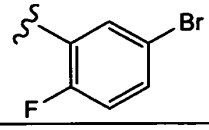
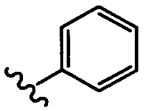
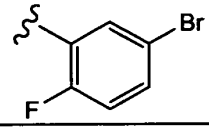
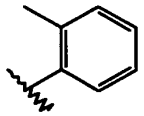
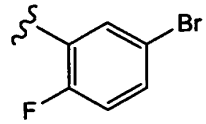
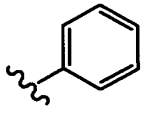
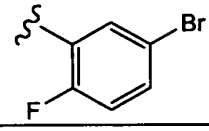
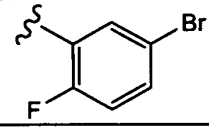


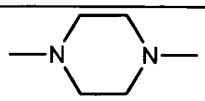
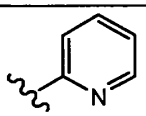
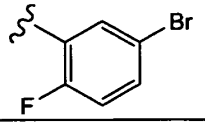
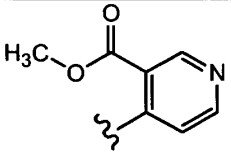
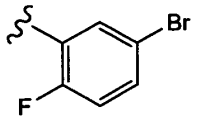
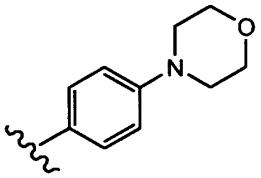
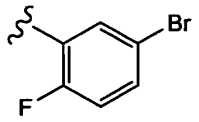
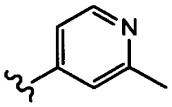
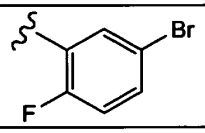
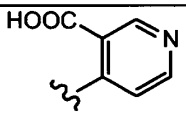
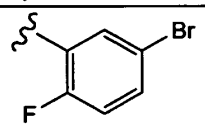
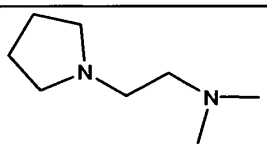
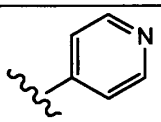
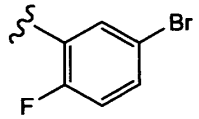
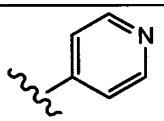
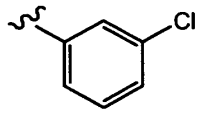
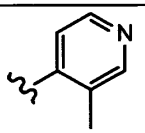
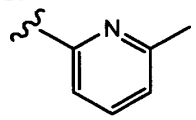
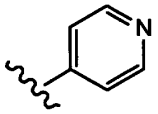
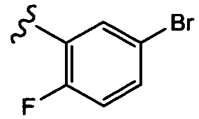
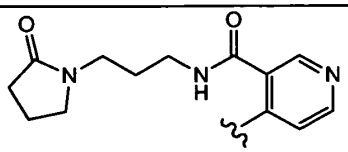
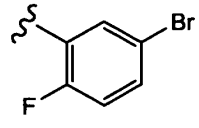
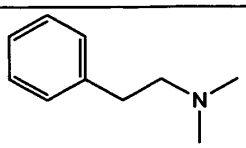
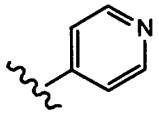
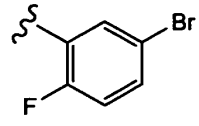
Los compuestos abarcados en la presente invención se muestran a continuación en la Tabla 1:

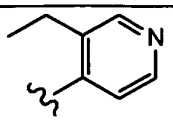
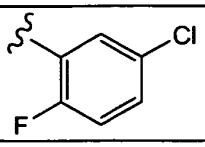
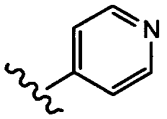
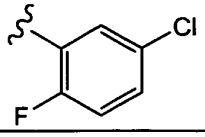
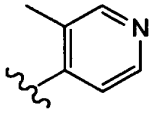
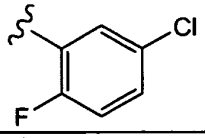
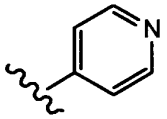
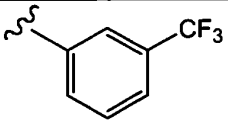
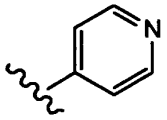
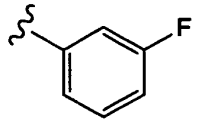


(I)

Tabla 1

#	R^1	L	R^2	R^3
1	H	-NH-		
2	H	-N(CH_3)-		
3	H	-N($CH_2CH_2CH_2CH_3$)-		
4	H	-N[$CH_2CH_2C(CH_3)_3$]-		
5	H	-N(CH_2-Ph)-		
6	H	-NH-		
7	H	-NH-		
8	H	-NH-		
9	H	-NH-		
10	H	-N(CH_3)-		
11	H	-NH-	-CH_2-CH_2-OH	

#	R^1	L	R^2	R^3
12	H			
13	H	-NH-		
14	H	-NH-		
15	H	-NH-		
16	H	-NH-		
17	H			
18	H	-NH-		
19	H	-NH-		
20	H	-N($CH_2CH_2CH_2NH_2$)-		
21	H	-NH-		
22	H			

#	R^1	L	R^2	R^3
23	H	-NH-		
24	H	-NH-		
25	H	-NH-		
26	H	-NH-		
27	H	-NH-		

La manera de administración y formulación de los compuestos útiles en la invención y sus compuestos relacionados dependerá de la naturaleza de la afección, de la gravedad de la afección, del sujeto particular a tratar y del juicio del médico; la formulación dependerá del modo de administración. Dado que los compuestos de la invención son moléculas pequeñas, éstos se administran convenientemente por vía oral, combinándolos con excipientes farmacéuticos adecuados con el fin de proporcionar comprimidos, cápsulas, jarabes y similares. Formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden también incluir componentes secundarios tales como tampones, agentes saboreantes y similares. Típicamente, la cantidad de ingrediente activo en las formulaciones se encontrará en el intervalo del 5%-95% de la formulación total, pero se permite una amplia variación en función del soporte. Soportes adecuados incluyen sacarosa, pectina, estearato de magnesio, lactosa, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares.

Los compuestos útiles en la invención también se pueden administrar a través de supositorios u otros vehículos transmucosales. Típicamente, formulaciones de este tipo incluirán excipientes que facilitan el paso del compuesto a través de la mucosa tal como detergentes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos también se pueden administrar por vía tópica, o en formulación destinada a penetrar en la piel. Éstos incluyen lociones, cremas, ungüentos y similares que pueden formularse por métodos conocidos.

Los compuestos también se pueden administrar mediante inyección, incluida la inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Formulaciones típicas para un uso de este tipo son formulaciones líquidas en vehículos isotónicos tales como solución de Hank o solución de Ringer.

Formulaciones alternativas incluyen sprays nasales, formulaciones liposomales, formulaciones de liberación lenta, y similares, según se conocen en la técnica.

Se puede utilizar cualquier formulación adecuada. Un compendio de formulaciones conocidas en la técnica se encuentra en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Company, Easton, PA. La referencia a este manual es una rutina en la técnica.

Las dosificaciones de los compuestos de la invención dependerán de un cierto número de factores que variarán de

un paciente a otro. Sin embargo, se piensa que, generalmente, la dosificación oral diaria utilizará 0,001-100 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de 0,01-50 mg/kg y, con mayor preferencia, aproximadamente 0,01 mg/kg-10 mg/kg. El régimen de dosis variará, sin embargo, en función de las afecciones que estén siendo tratadas y del juicio del médico.

Debe señalarse que los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de ingredientes activos individuales, o como mezclas de varias realizaciones de esta fórmula. Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar como agentes terapéuticos sencillos o en combinación con otros agentes terapéuticos.

Debido a sus favorables propiedades antivirales, tal como resultará evidente a partir de los ejemplos, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de individuos infestados con el VHC y para la profilaxis de estos individuos. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales homeotermos infestados con flavivirus. Afecciones que pueden ser prevenidas o tratadas con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas con el VHC y otros flavivirus patógenos tales como fiebre amarilla, fiebre dengue (tipos 1-4), encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle de Murray, virus del Nilo del Oeste y virus Kunjin. Las afecciones asociadas con el VHC incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a la cirrosis, enfermedad hepática de fase terminal y CHC; y para los otros flavivirus patógenos, las afecciones incluyen fiebre amarilla, fiebre dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse, por lo tanto, como medicinas contra las afecciones arriba mencionadas. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infestados con VHC de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VHC y otros flavivirus patógenos. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento útil para tratar afecciones asociadas con el VHC y otros flavivirus patógenos.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (V) o cualquier subgrupo del mismo según se define en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para tratar o combatir infecciones o enfermedades asociadas con una infección por el VHC en un mamífero. La invención se refiere también a un método para tratar una infección flaviviral, o una enfermedad asociada con una infección por flavivirus, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (V) o un subgrupo del mismo tal como se define en esta memoria.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (V) o cualquier subgrupo del mismo según se define en esta memoria, en la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infestado con flavivirus, en particular VHC. En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (V) o cualquier subgrupo de la misma según se define en esta memoria para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero infestado con flavivirus, en donde dicho VHC es inhibido en su replicación.

También, la combinación de un compuesto anti-VHC previamente conocido tal como, por ejemplo, interferón-α (IFN-α), interferón-α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de la presente invención se puede utilizar como una medicina en una terapia de combinación. La expresión “terapia de combinación” se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un compuesto de la presente invención, y (b), opcionalmente, otro compuesto anti-VHC, en forma de un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHC, en particular en el tratamiento de infecciones con el VHC tipo 1. Así, para combatir o tratar infecciones por VHC, los compuestos de esta invención se pueden co-administrar en combinación, por ejemplo, con interferón-α (IFN-α), interferón-α peglilado y/o ribavirina, así como productos terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítopes de VHC, ARN pequeño de interferencia (Si ARN), ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido, antagonistas de moléculas pequeñas de, por ejemplo, NS3 proteasa, NS3 helicasa y NS5B polimerasa.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (V) o cualquier subgrupo del mismo según se define arriba, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un

mamífero infestado con virus VHC, en donde dicho medicamento se utiliza en una terapia de combinación, comprendiendo preferiblemente dicha terapia de combinación un compuesto de fórmula (V) e IFN-α (pegilado) y/o ribavirina.

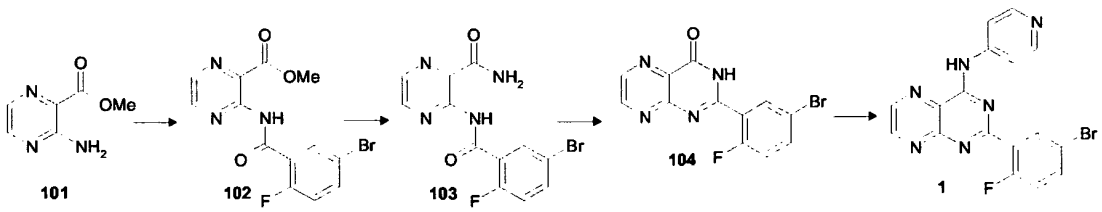
Se apreciará por parte de la persona experta en la técnica que los compuestos de fórmula (V) se pueden someter a ensayo en un sistema de replicón del VHC celular basado en Lohmann et al. (1999) Science 285:110-113, con las modificaciones ulteriores descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75:4614-4624 (incorporado en esta memoria como referencia) que se ejemplifica adicionalmente en la sección de ejemplos. Este modelo, aunque no es un modelo de infección completo para el VHC se acepta ampliamente como el modelo más robusto y eficaz de la replicación de ARN del VHC autónoma actualmente disponible. Compuestos que exhiben una actividad anti-VHC en este modelo celular se consideran candidatos para el desarrollo ulterior en el tratamiento de infecciones por VHC en mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con funciones del VHC de los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo del replicón del VHC y, como consecuencia, determinan una disminución en la concentración de ARN del VHC o de la enzima informadora enlazada. En el campo de la evaluación de la citotoxicidad celular se conocen ensayos basados, por ejemplo, en la actividad de enzimas mitocondriales que utilizan colorantes redox fluorogénicos tales como resazurina. Además de ello, existen sistemas celulares de cribado para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen informador enlazado, tal como luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados pueden ser equipados mediante transfección estable con un gen informador de luciferasa, cuya expresión depende de un promotor del gen constitutivamente activo, y células de este tipo se pueden utilizar como un sistema de cribado para eliminar inhibidores no selectivos.
Todas las patentes, solicitudes de patente y artículos a los que se hace alusión antes o en lo que sigue se incorporan en esta memoria como referencia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar la invención.

Ejemplo 1

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 1



Éster metílico del ácido 3-(5-bromo-2-fluorobenzoilamino)pirazina-2-carboxílico 102

Piridina (7,75 g, 98,0 mmol) se añadió a 0ºC, bajo N_2, a una disolución de éster metílico del ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico **101** (1,5 g, 9,80 mmol) y cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoílo (9,45 g, 49,0 mmol) en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC durante 4 h y luego se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 20 mL de etanol, se evaporó, repartió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ 1 N, secó (Na_2SO_4) y evaporó. El material bruto se trituró en EtOH, filtró, lavó con EtOH y éter para dar 2,6 g de éster metílico del ácido 3-(5-bromo-2-fluorobenzoilamino)pirazina-2-carboxílico **102** en forma de un polvo blanco (análisis por LCMS).

3-(5-bromo-2-fluorobenzoilamino)pirazina-2-carboxamida 103

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(5-bromo-2-fluorobenzoilamino)pirazina-2-carboxílico **102** (2,6 g, 7,34 mmol) y NH_4OH (15 mL) en etanol (50 mL) se calentó a reflujo durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol y éter para dar 2,1 g

del producto del título **103** en forma de un polvo blanco (análisis por LCMS).

2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-ona 104

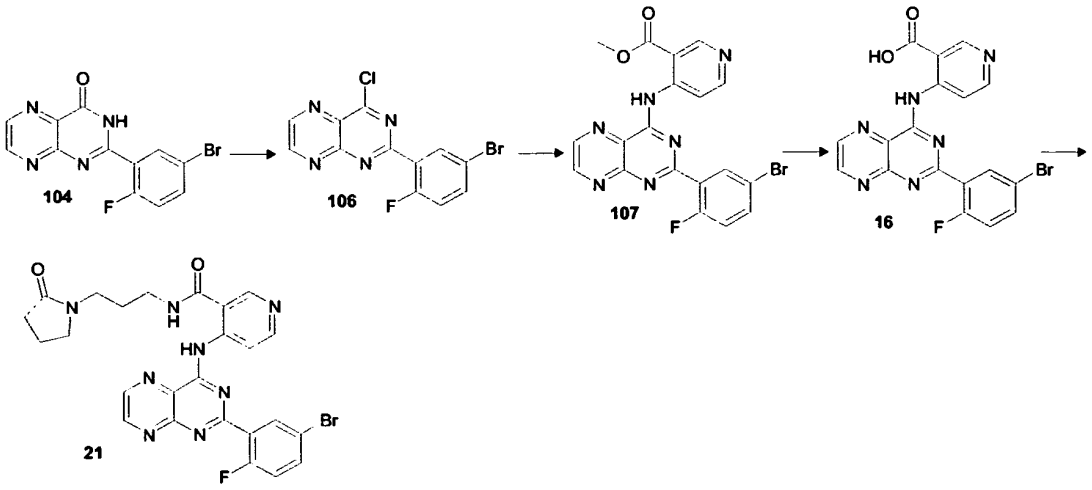
Una mezcla de 3-(5-bromo-2-fluorobenzoilamino)pirazina-2-carboxamida **103** (2,3 g, 6,78 mmol) y KOH (3,81 g, 67,8 mmol) en H_2O (60 mL) y DMSO (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 45 min. La acidificación hasta pH 5 (control por papel de pH) con AcOH, seguido de la adición de 50 mL de agua helada proporcionó un precipitado que se separó por filtración, se lavó con H_2O, acetonitrilo y éter para dar 1,83 g del producto del título **104** en forma de un polvo blanco (análisis por LCMS).

2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 1

Trietilamina (1,04 mL, 7,17 mmol) se añadió a una disolución de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-ona **104** (800 mg, 2,49 mmol), 4-aminopiridina (469 mg, 4,98 mmol) y PyBOP (2,59 g, 4,98 mmol) en CH_2Cl_2. Al cabo de 12 h, la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2/éter de petróleo (2:1, 300 mL) y HCl 1 N helado (300 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 12 con NaOH conc. y se extrajo con AcOEt, secó (Na_2SO_4) y evaporó. El residuo se trituró en CH_2Cl_2/éter de petróleo (2:1, 15 mL), se separó por filtración y se lavó con éter. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/CH_2Cl_2/MeOH, 5:4:1) para dar 325 mg del producto del título **1** en forma de un polvo amarillo (análisis por LCMS).

Ejemplo 2

Síntesis de ácido 4-[[2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-il]amino]nicotínico, compuesto nº 16 y 4-[[2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-il]amino]-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]nicotinamida, compuesto nº 21



2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-cloropteridina 106

Cloruro de tionilo (371 mg, 3,11 mmol) se añadió a la suspensión agitada de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-ona **104** (200 mg, 0,623 mmol) en cloroformo (5 mL) y DMF seca (100 µL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 1 h (material de partida hecho pasar mediante HPLC). El disolvente se separó *en vacío*. Después, el residuo se trituró en Et_2O y se separó por filtración para dar 210 mg del producto del título **106** en forma de un sólido amarillo (análisis por LCMS).

Éster metílico del ácido 4-[[2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-il]amino]nicotínico 107

A una disolución de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-cloropteridina **106** (200 mg, 0,589 mmol), éster metílico del ácido 4-aminonicotínico (224 mg, 1,47 mmol) en dicloroetano (5 mL) se añadió gota a gota trietilamina (300 µL, 2,07

mmol). La mezcla resultante se calentó a 70ºC durante 15 min, luego se enfrió bruscamente con sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ($AcOEt/CH_2Cl_2$/trietilamina, 70/19/1). La cristalización en $AcOEt/Et_2O$ proporcionó 200 mg del producto del título **107** en forma de prismas amarillos (análisis por LCMS).

Ácido 4-[[2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-il]amino]nicotínico 16

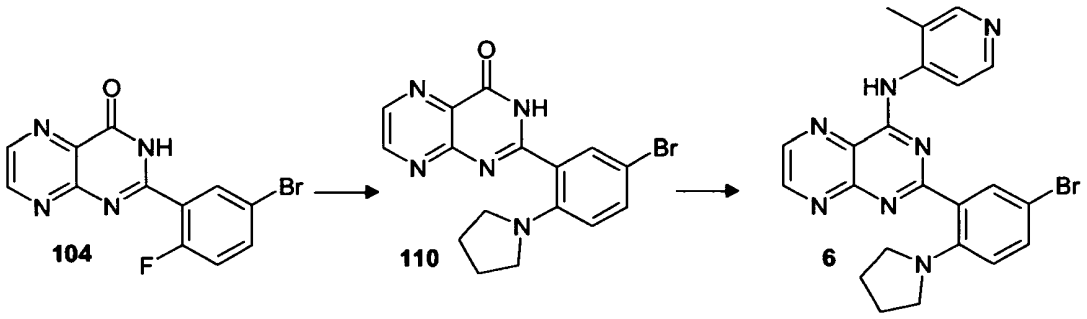
Una disolución de éster metílico del ácido 4-[[2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-il]amino]nicotínico **107** (200 mg, 0,439 mmol) y NaOH (44 mg, 1,10 mmol) en THF/MeOH/H_2O (3:2:1,5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en H_2O, se neutralizó con AcOH, se separó por filtración y se lavó sucesivamente con H_2O, MeOH y éter para dar 160 mg del producto del título **16** en forma de un polvo amarillo (análisis por LCMS).

4-[[2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-il]amino]-*N*-[3-(2-oxopirrodidin-1-il)-propil]nicotinamida 21

Trietilamina (140 µL, 1,00 mmol) se añadió lentamente a una disolución de ácido 4-[[2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-il]amino]nicotínico **16** (150 mg, 0,340 mmol), PyBOP (0,350 mg, 0,68 mmol) y 1-(3-aminopropil)pirrolidinona (97 mg, 0,68 mmol en CH_2Cl_2 (10 mL). Después de 15 min a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($AcOEt/CH_2Cl_2$, 2:1 + trietilamina al 1% a $AcOEt/CH_2Cl_2$/MeOH, 7:2:1 + trietilamina al 1%). El polvo amarillo se recristalizó en EtOH para dar 58 mg del producto del título **21** en forma de prismas amarillos (análisis por LCMS).

Ejemplo 3

Síntesis de 2-(5-bromo-2-pirrolidin-1-ilfenil)-4-(3-metil-4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 6



2-(5-bromo-2-pirrolidin-1-ilfenil)pteridin-4-ona 110

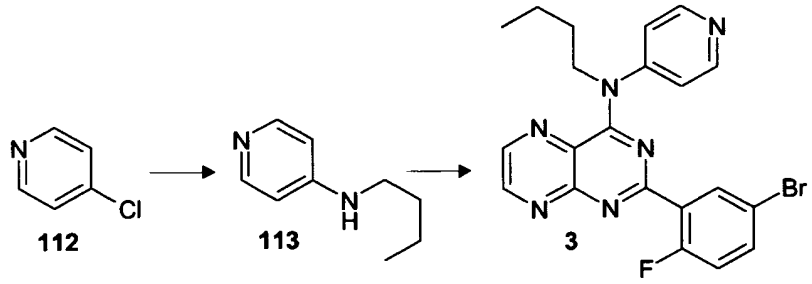
Una disolución de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridin-4-ona **104** en pirrolidina se calentó en un microondas (potencia = 270 W, Temp = 110ºC) durante 12 min. La pirrolidina se evaporó y luego el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ 0,5 N y CH_2Cl_2, secó (Na_2SO_4) y evaporó. La trituración en Et_2O proporcionó el producto del titulo **110** en forma de un polvo amarillo (análisis por LCMS).

2-(5-bromo-2-pirrolidin-1-ilfenil)-4-(3-metil-4-piridilamino)pteridina 6

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-pirrolidin-1-ilfenil)pteridin-4-ona **110** y 4-amino-3-metilpiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-(4-piridilamino)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **1** (análisis por LCMS).

Ejemplo 4

Síntesis de 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina, compuesto nº 3



4-butilaminopiridina 113

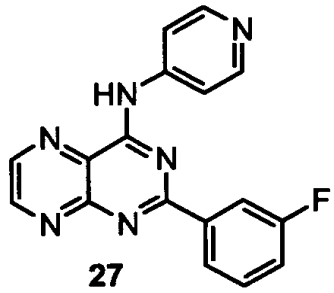
Una disolución de 4-cloropiridina (2,0 g, 17,6 mmol), butilamina al 50% en agua (30 mL) se calentó a 150ºC en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó, se repartió entre NaOH 0,1 N y CH_2Cl_2, secó (Na_2SO_4) y evaporó. La cristalización en éter/éter de petróleo 4:1 proporcionó 2,4 g del producto del título **113** en forma de un polvo blanco (análisis por LCMS).

4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina 3

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-butilaminopiridina **113**, siguiendo el proceso descrito para 4-(4-piridilamino)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **1** (análisis por LCMS).

Ejemplo 5

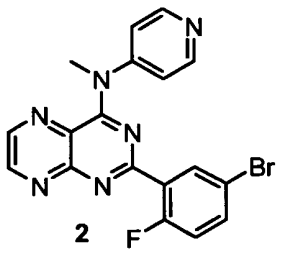
Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 27



El producto del titulo se sintetizó mediante reacción de la 2-(3-fluorofenil)pteridin-4-ona con 4-aminopiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 6

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-[(metil)(4-piridil)amino]pteridina, compuesto nº 2

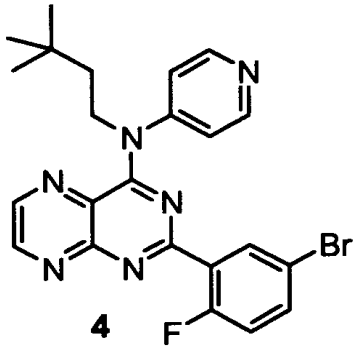


El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-

(metilamino)piridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 7

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-[(3,3-dimetilbutil)(4-piridil)amino]pteridina, compuesto nº 4

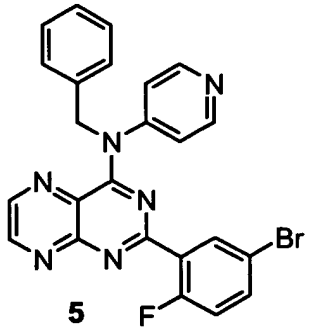


4

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-(3,3-dimetilbutilamino)piridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 8

Síntesis de 4-[(bencil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina, compuesto nº 5

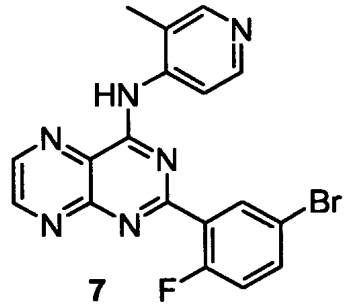


5

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-(bencilamino)piridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 9

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(3-metil-4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 7

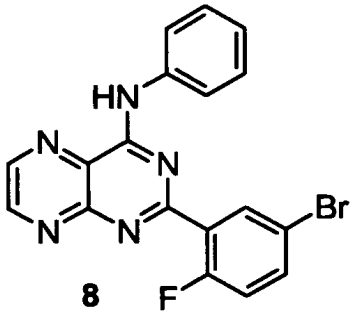


7

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-amino-3-metilpiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 10

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(fenilamino)pteridina, compuesto nº 8

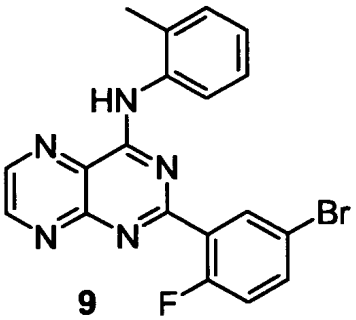


8

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con anilina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 11

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(2-tolilamino)pteridina, compuesto nº 9

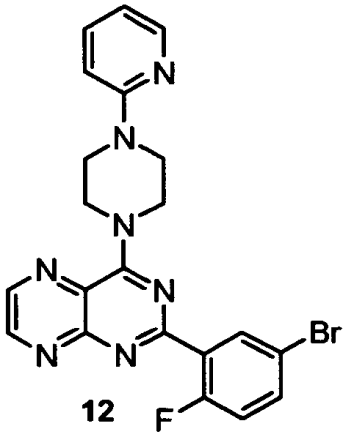


9

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 2-metilanilina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 12

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]pteridina, compuesto nº 12

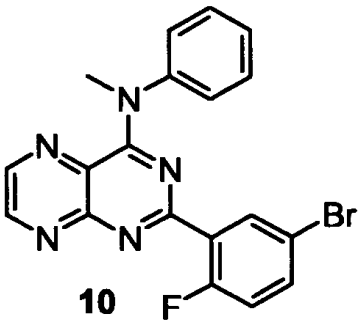


12

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 1-(2-piridil)piperazina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 13

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-[(metil)(fenil)amino]pteridina, compuesto nº 10

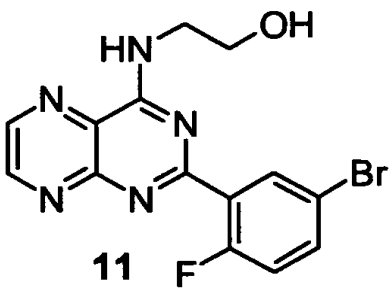


10

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con *N*-metilanilina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 14

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(2-hidroxietilamino)pteridina, compuesto nº 11

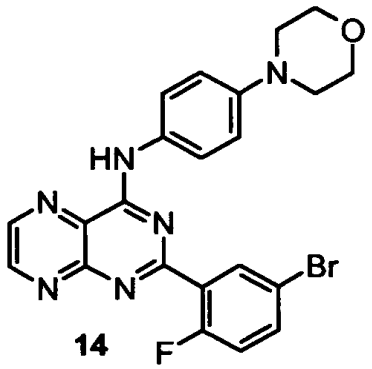


11

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 2-hidroxietilamina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 15

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(4-morfolinofenilamino)pteridina, compuesto nº 14

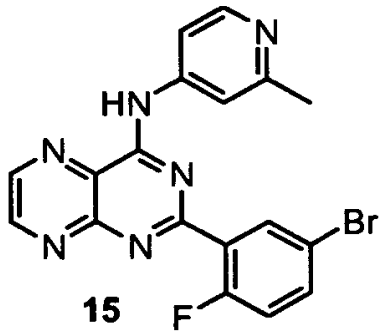


14

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-(4-morfolino)amilina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 16

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(2-metil-4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 15

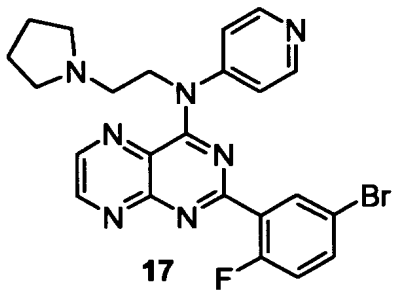


15

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-amino-2-metilpiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 17

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]-(4-piridil)- amino)pteridina, compuesto nº 17



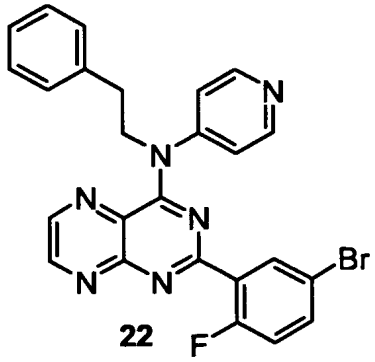
17

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-[2-

(pirrolidin-1-il)etilamino]piridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 18

Síntesis de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-[(fenetil)(4-piridil)amino)pteridina, compuesto nº 22

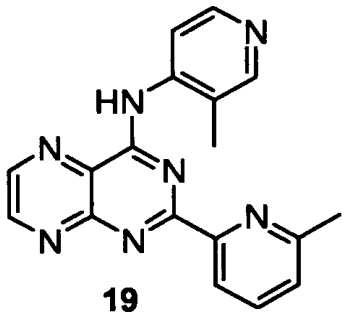


22

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-pteridin-4-ona **104** con 4-(fenetilamino)piridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 19

Síntesis de 2-(2-metil-6-piridil)-4-[(3-metil-4-piridil)amino)pteridina, compuesto nº 19

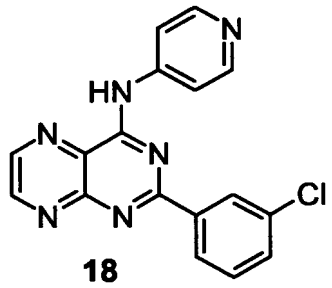


19

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(2-metil-6-piridil)pteridin-4-ona con 4-amino-3-metilpiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 20

Síntesis de 2-(3-clorofenil)-4-(4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 18

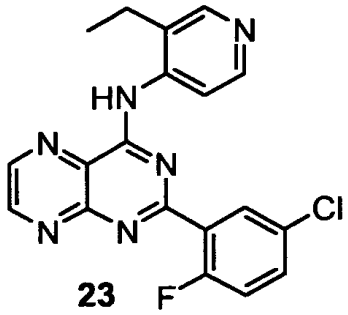


18

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(3-clorofenil)pteridin-4-ona con 4-aminopiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 21

Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(3-etil-4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 23

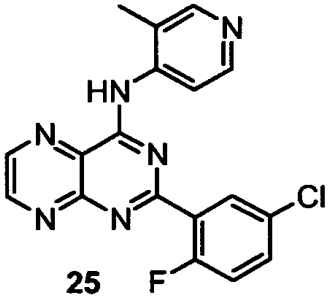


23

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-cloro-2-fluorofenil)pteridin-4-ona con 4-amino-3-etilpiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 22

Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(3-metil-4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 25

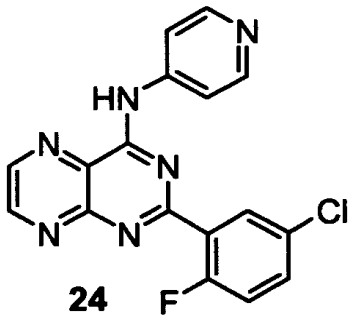


25

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-cloro-2-fluorofenil)pteridin-4-ona con 4-amino-3-metilpiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 23

Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 24

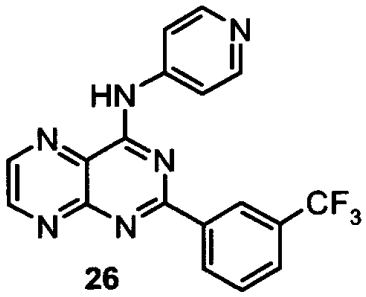


24

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(5-cloro-2-fluorofenil)pteridin-4-ona con 4-aminopiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

Ejemplo 24

Síntesis de 2-(3-trifluorometilfenil)-4-(4-piridilamino)pteridina, compuesto nº 26



26

El producto del título se sintetizó mediante reacción de la 2-(3-trifluorometilfenil)pteridin-4-ona con 4-aminopiridina, siguiendo el proceso descrito para 4-[(butil)(4-piridil)amino]-2-(5-bromo-2-fluorofenil)pteridina **3**.

En la Tabla 2 que figura a continuación se muestran los datos de la LCMS para los compuestos sintetizados:

Compuesto número	Datos de LCMS
1	m/z: 397, 398, 399, 400, RT: 2,30
13	m/z: 455, 456, 457, 458, RT: 4,06
21	m/z: 565, 566, 567, 568, RT: 3,12
6	m/z: 462, 463, 464, 465, RT: 2,73
3	m/z: 453, 454, 455, 456, RT: 3,45
2	m/z: 411, 412, 413, 414, RT: 2,49
4	m/z: 481, 482, 483, 484, RT: 4,23
5	m/z: 487, 488, 489, 490, RT: 3,49
7	m/x: 411, 412, 413, 414, RT: 2,49
8	m/z: 396, 397, 398, 399, RT: 4,52
9	m/z: 410, 411, 412, 413, RT: 4,59
12	m/z: 466, 467, 468, 469, RT: 3,31
10	m/z: 410, 411, 412, 413, RT: 4,70
11	m/z: 364, 365, 366, 367, RT: 2,67
14	m/z: 419, 420, RT: 4,27
15	m/z: 411, 412, 413, 414, RT: 2,49
22	m/z: 501, 502, RT: 3,50
19	m/z: 330, RT: 1,40
18	m/z: 335, 336, 337, RT: 2,37
25	m/z: 367, 368, 369, RT: 2,44
24	m/z: 353, 354, 355, RT: 2,29

m/s es la relación masa a carga
RT es el tiempo de retención

Ejemplo 25

Actividad de compuestos de la fórmula (V) en ensayos de replicón del VHC

Ensayos informadores de células de replicón estables:

Los compuestos de la presente invención se examinan en cuanto a su actividad en la inhibición de la replicación del ARN del VHC en un ensayo celular. El ensayo demuestra que los presentes compuestos exhiben actividad frente a replicones del VHC funcionales en un cultivo de células. El ensayo celular se basa en una construcción de expresión bicistrónica, según se describe por Lohmann et al. (1999), Science vol. 285 págs. 110-113 con modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, en una estrategia de rastreo de múltiples dianas. En esencia, el método es como sigue.

El ensayo utiliza la línea de células transfectada de modo estable Huh-7 luc/neo (a la que se alude de aquí en lo que sigue como Huh-Luc). Esta línea de células alberga un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones NS3-NS5B de tipo salvaje del VHC tipo 1b traducidas a partir de un sitio de entrada al ribosoma interno (IRES – siglas en inglés) del virus de la encefalomiocarditis (VEMC), precedido por una porción informadora (FfL-luciferasa) y una porción de marcador seleccionable (neo®, neomicina fosfotransferasa). La construcción está delimitada por NTRs (regiones no traducidas) 5' y 3' del VHC tipo 1b. El cultivo continuado de las células con replicón en presencia de G418 (neo®) depende de la replicación del ARN del VHC. Las células con replicón establemente transfectadas que expresan ARN del VHC, que se replican autónomamente y a altos niveles, y que codifican, entre otros, luciferasa, se utilizan para el rastreo de los compuestos antivirales.

Método experimental del ensayo celular:

Las células con replicón se extienden en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y testigo que se añaden en diversas concentraciones. Tras una incubación de tres días, la replicación del VHC se mide ensayando la actividad de luciferasa (utilizando sustratos y reactivos de ensayo de luciferasa estándares y un dispositivo de representación en imágenes de microplacas ViewLux™ ultra HTS de Perkin Elmer). Células con replicón en los cultivos testigos tienen una elevada expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se vigila en las células Huh-Luc, permitiendo una curva de dosis-respuesta para cada uno de los compuestos de ensayo. Se calculan luego valores CE50, valor que representa la cantidad del compuesto requerida para disminuir en un 50% el nivel de la actividad de luciferasa detectada o, más específicamente, la capacidad de replicar el ARN con replicón del VHC enlazado genéticamente.

Se encontró que los compuestos ensayados tenían las actividades como sigue:

Tabla 3

Compuesto número	Actividad del replicón en VHC (μM)
1	0,352
13	4,9
21	0,058
6	18
3	2,2
27	3,0
2	3,65
4	0,48
5	0,99
7	0,95
8	> 32
9	11
12	> 32
10	11
11	> 32
14	8,7
15	3,56
22	1,96
19	12
18	1,5
23	0,52
25	0,48
24	0,78
26	2,0

Ejemplo 26

Perfil farmacocinético del compuesto nº 21 en ratones Swiss SPF (CD1) machos

El compuesto nº 21 se disolvió en una disolución de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP- β-CD) al 10% a una concentración final de 1 mg de base-eq/ml, pH 4,36.

A tres animales se les administró por vía oral la disolución del compuesto nº 21 para obtener una dosis de 20 mg de base-eq-/kg. Se tomaron muestras de sangre a los 30 min, 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la administración de la dosis oral. El plasma se obtuvo después de centrifugación a 4ºC durante 10 minutos a aproximadamente 1900 x g.

A partir de cada uno de los animales a los que se les dosificó por vía oral se diseccionaron y pesaron muestras del corazón e hígado. Las muestras de tejido se homogeneizaron en agua desmineralizada.

Muestras de plasma y tejido se analizaron para el compuesto nº 21 utilizando un método de investigación cualificado de LC-MS/MS.

Se realizó un análisis farmacocinético limitado utilizando WinNonlin™ Professional (versión 4.0.1). Para todos los datos se utilizó un análisis no compartimental utilizando la regla trapezoidal lin/log con interpolación de lin/log. La variabilidad entre animales se indica por la desviación estándar (st dev).

En la Tabla 4 y en la Figura 1 se puede encontrar una panorámica de las concentraciones medias en plasma y tejido y algunos parámetros farmacocinéticos básicos.

Conclusión: la concentración analizada de la formulación oral era 1,0 mg de base-eq/ml, que resulta en una dosis exacta de 20 mg de base-eq/kg por vía oral. No se observaron problemas de estabilidad el día de la dosificación.

Plasma

Después de una administración oral única del compuesto nº 21 a razón de 20 mg de base-eq./kg, los niveles eran cuantificables hasta 8 h post-dosis (Tabla 4 y Figura 1). La concentración en plasma máxima media ($C_{máx}$) era 220 ng/ml observada a 0,5 h post-dosis ($T_{máx}$), indicando una rápida absorción del compuesto. La semivida media ($t_{1/2\ (2\text{-}8\ h)}$) era 2,9 h. La exposición, calculada mediante $AUC_{0\text{-}inf}$, era 332 ng.h/ml.

Tejido

Como se puede observar en la Figura 1, los tejidos estudiados junto con el plasma tenían perfiles de concentración – tiempo bastante similares, indicando un equilibrio en la distribución entre el plasma y los tejidos ensayados. Las concentraciones en tejidos máximas medias ($C_{máx}$) se alcanzaron al mismo tiempo que en el plasma a 0,5 h post-dosis, indicando un rápido equilibrio. La concentración más elevada se observó en el hígado (4057 ng/g) seguido del corazón (678 ng/g) con relaciones de tejido a plasma de 24 y 3,8, respectivamente (Tabla 4 y Figura 1). La semivida media ($t_{1/2\ (2\text{-}8\ h)}$) estimada para el hígado era de 3,5 h y de 3,4 h para el corazón, que era equiparable con la del plasma (2,9 h). Niveles en tejidos disminuyeron de un modo similar al plasma y a las 8 h post-dosis solamente seguían siendo detectables bajos niveles del compuesto, indicando ninguna evidencia principal para la retención.

Tabla 4: Niveles medios en plasma y tejidos (n = 3) junto con algunos parámetros farmacocinéticos básicos del compuesto nº 21 después de administración oral única a razón de 20 mg de base-eq./kg en ratones Swiss SPF (CD1) machos

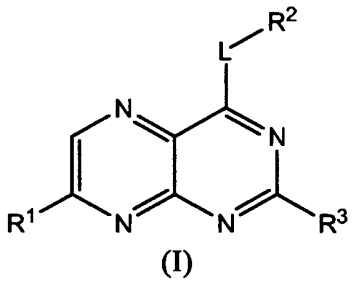
Compuesto nº 21 (ng/ml o g/ml)						
Tiempo	**Plasma**	**st dev**	**Corazón**	**st dev**	**Higado**	**st dev**
0,5	220	± 100	678	± 258	4057	± 1730
1	166	± 160	557	± 403	2937	± 1852
2	21,7	± 6,7	92,9	± 49,9	611	± 131
4	203	± 5,1	83,6	± 35,9	627	± 189
8	5,52	± 1,20	29,1	± 6,0	201	± 59
24	BQL[1]		BQL[1]		BQL[1]	
$C_{máx}$ (ng/ml)	220		678		4057	
$T_{máx}$ (h)	0,5		0,5		0,5	
$T_{1/2(2\text{-}8\ h)}$ (h)	2,9		3,4		3,5	
$AUC_{(0\text{-}8\ h)}$ (ng.h/ml)	309		1119		6965	
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	332		1262		7973	
Relación tejido/plasma	-		3,8[2)]		24[2)]	

[1)] BQL = por debajo del límite de cuantificación. La LLOQ era de 0,500 ng/ml para el plasma y oscilaba entre 5,00 y 13,16 ng/g para el tejido.

[2)] valor basado en la AUC_{inf}

REIVINDICACIONES

1.- El uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC en un mamífero infestado con el VHC, teniendo dicho compuesto la fórmula (I):

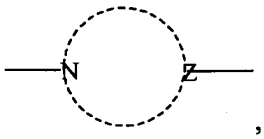


(I)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde

R^1 es independientemente hidrógeno, amino, amino mono- o di-sustituido, en donde el o los sustituyentes del amino se pueden seleccionar de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, dialquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, piperidin-1-il-alquilo C_{1-4}, aril-alquilo C_{1-6}, en donde el grupo arilo puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

L es $-NR^8-$, $-NR^8$-alcanodiilo C_{1-6}, $-NR^8-CO$-alcanodiilo C_{1-6}, $-NR^8-SO_2$-alcanodiilo C_{1-6}, -O-, -O-alcanodiilo C_{1-6}, -O-CO-, -O-CO-alcanodiilo C_{1-6}, -S-, -S-alcanodiilo C_{1-6}, o



, en donde el anillo en líneas discontinuas, junto con N y Z, forman un ciclo Het^1 con 5 a 8 miembros, que incluyen miembros del anillo N y Z, y en donde dicho anillo L está fijado al anillo de pteridina por el átomo de nitrógeno;

Z representa N o CH;

R^2 representa hidrógeno, hidroxi-alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, Het^1 o Het^2, en donde dicho cicloalquilo C_{3-7}, arilo, Het^1 y Het^2 están sustituidos, cada uno independientemente, con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$, morfolin-4-ilo, fenilo, aminofenilo y aminofenilcarbonilo, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido, además, con $-COOR^7$;

R^3 representa un alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, aril-alquilo C_{1-6}, Het^1, Het^2 o Het^2-alquilo C_{1-6}, cada uno independientemente sustituido de forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; y en donde R^{4a} y R^{4b} pueden formar, opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales;

cada uno de **R^{4a}** y **R^{4b}** es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, Het^1-alquilo C_{1-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano o nitro;

cada uno de **R^5** es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

cada uno de **R^6** es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

cada uno de **R^7** es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, alquil C_{1-10}-carbonilo, amino-alquilo C_{1-10}, arilo, arilcarbonilo, aril-alquilo C_{1-10}, Het^1, Het^1-alquilo C_{1-6} o un grupo protector, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo

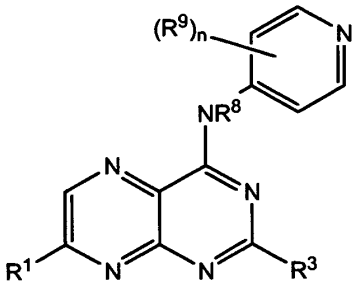
C_{2-4}, alquil C_{1-4}-carbonilo, fenilo, alquil C_{1-4}-fenilo, fenilcarbonilo, aminofenilo, amino-alquil C_{1-4}-fenilo, aminofenilcarbonilo, halo, $-OR^6$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^5$, $-SOR^5$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SO_2R^5$, $-OCOR^6$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-COOR^6$, $-SO_3R^6$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$, ciano, polihalo-alquilo C_{1-4} y nitro;

Het[1], como un grupo o parte de un grupo, se define como un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene preferiblemente de 3 a 12 miembros del anillo, más preferiblemente 5 a 10 miembros del anillo y, más preferiblemente, 5 a 8 miembros del anillo, que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo, hidroxi, oxo, amino opcionalmente mono- o di-sustituido, nitro, ciano, polihalo-alquilo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalquilo C_{3-7}, aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido, metilito, metilsulfonilo, arilo y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 miembros del anillo, que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde los sustituyentes opcionales en cualquier función amino son hidrógeno o alquilo C_{1-4};

Het[2], como un grupo o parte de un grupo, se define como un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, aromático, que tiene preferiblemente de 3 a 14 miembros del anillo, preferiblemente 5 a 10 miembros del anillo y, más preferiblemente, 5 a 6 miembros del anillo, que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-6} opcionalmente mono- o di-sustituido, hidroxi-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo, hidroxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido, nitro, ciano, polihalo-alquilo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalquilo C_{3-7}, aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido, metilito, metilsulfonilo, arilo Het^1 y un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, aromático, que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; en donde los sustituyentes opcionales en cualquier función amino son hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

arilo, como un grupo o parte de un grupo, es fenilo.

2.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula (II)



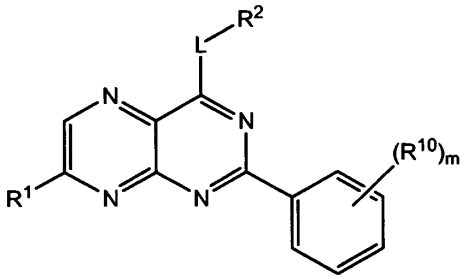
(II)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde R^1, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, Het^1 y Het^2 tienen el significado como el indicado en la reivindicación 1; en donde

R^9 representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; morfolin-4-ilo, fenilo, aminofenilo o aminofenilcarbonilo, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido, además, con $-COOR^7$; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

3.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula (III):



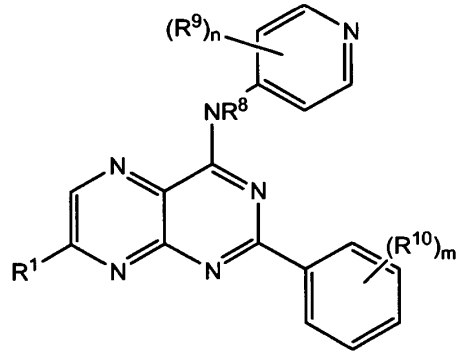
(III)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde R^1, L, R^2, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, Het^1 y Het^2 tienen el significado como el indicado en la reivindicación 1; en donde

R^{10} representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$ y $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

4.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula (IV):



(IV)

un *N*-óxido, sal, forma estereoisomérica, mezcla racémica, profármaco, éster o metabolito del mismo, en donde R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, Het^1 y Het^2 tienen el significado como el indicado en la reivindicación 1; en donde

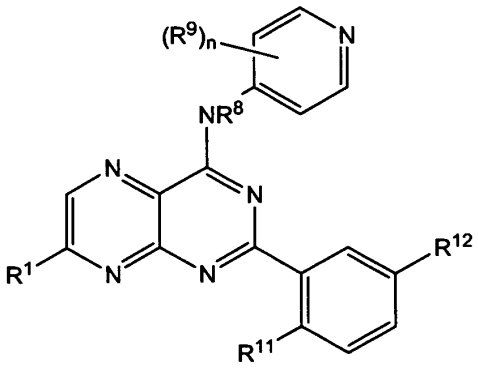
R^9 representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$; morfolin-4-ilo, fenilo, aminofenilo o aminofenilcarbonilo, y en donde el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido, además, con $-COOR^7$;

R^{10} representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, polihalo-alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$ y $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

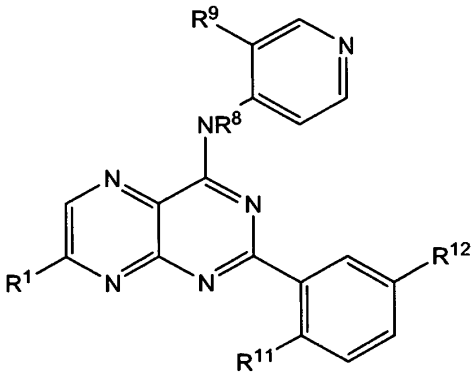
5.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula (V):



(V)

una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de las mismas, en donde
R^1 es hidrógeno o amino;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-4}, fenil-alquilo C_{1-4}, pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo;
cada uno de R^9 representa, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-COR^6$, $-COOR^7$ o $-CONR^{4a}R^{4b}$;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
R^{11} representa hidrógeno, halo o $-NR^{4a}R^{4b}$, en donde R^{4a} y R^{4b} pueden formar opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales;
R^{12} representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o polihalo-alquilo C_{1-4};
R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};
R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y
R^{4a} y **R^{4b}**, independientemente, son hidrógeno, alquilo C_{1-4}, 2-oxo-pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4}.

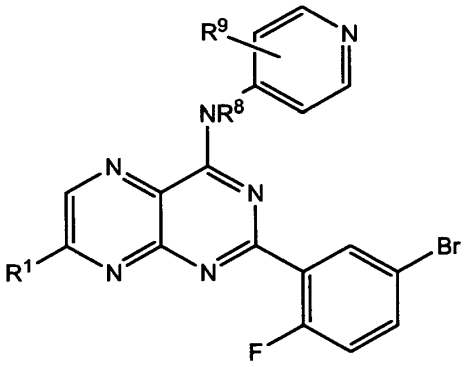
6.- El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto tiene la fórmula (VI):



(VI)

una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica del mismo, en donde R^1, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^6 son como se definen en la reivindicación 5.

7.- Un compuesto de la fórmula (VII):



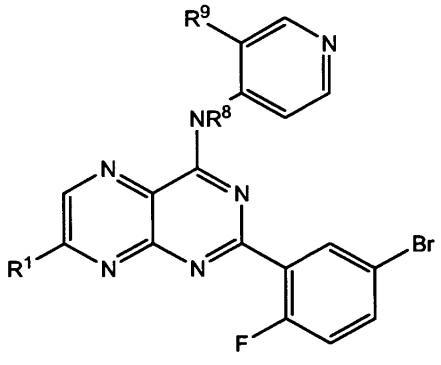
(VII)

una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica del mismo, en donde
R^1 es hidrógeno o amino;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^6 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};
cada uno de R^7 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y
cada uno de R^{4a} y **R^{4b}** es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, 2-oxo-pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4};
con la condición de que cuando **R^8** es hidrógeno, **R^9** no sea hidrógeno.

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
R^8 es alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^8** son como se indica en la reivindicación 7.

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
R^9 representa alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^9** son como se indica en la reivindicación 7.

10.- Un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

una sal, forma estereoisomérica y mezcla racémica de la misma, en donde
R^1 es, independientemente, hidrógeno o amino;
R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -COR^6, -$COOR^7$ o -$CONR^{4a}R^{4b}$;
R^6 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

cada uno de R^7 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y
cada uno de R^{4a} y **R^{4b}** es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, 2-oxo-pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-4};
con la condición de que cuando **R^8** es hidrógeno, **R^9** no sea hidrógeno.

11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde
R^9 representa alquilo C_{1-4}, $-COR^6$, $-COOR^7$ o $-CONR^{4a}R^{4b}$;
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^8** son como se indica en la reivindicación 10.

12.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde
R^8 es alquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-4};
R^1, **R^{4a}**, **R^{4b}**. **R^6**, **R^7** y **R^9** son como se indica en la reivindicación 10.

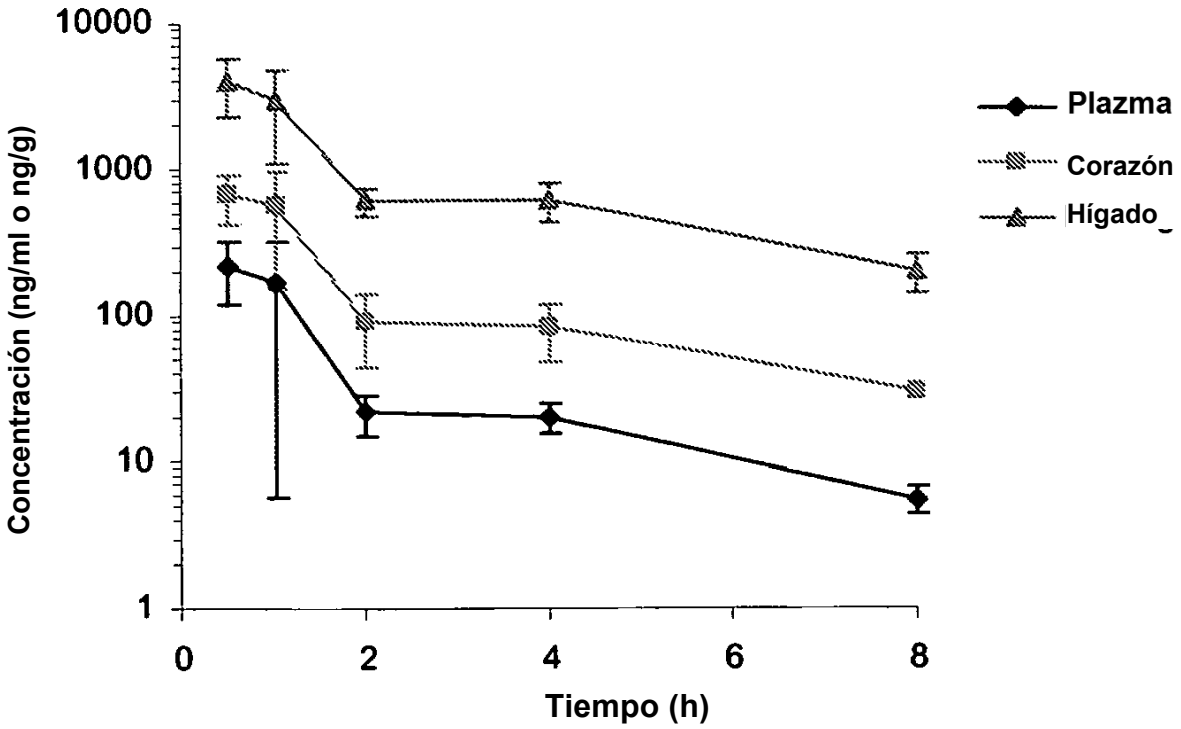
13.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde
R^1 es hidrógeno;
R^8 es hidrógeno;
R^9 representa alquilo C_{1-4}.

14.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde
R^1 es hidrógeno;
R^8 es alquilo C_{1-6};
R^9 representa hidrógeno.

15.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, para uso como un medicamento.

16.- Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14.

17.- Una combinación de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 - 14 con uno o más de otros agentes anti-VHC.


10000
1000
100
10
1
Concentración (ng/ml o ng/g)
0
2
4
6
8
Tiempo (h)
Plazma
Corazón
Hígado