

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 314**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2005 E 05714457 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1718608**

54 Título: **Inhibidores de polimerasa vírica**

30 Prioridad:

20.02.2004 US 546213 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.11.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**CD Patents, Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**TSANTRIZOS, YOULA S.;
CHABOT, CATHERINE;
BEAULIEU, PIERRE;
BROCHU, CHRISTIAN;
POIRIER, MARTIN;
STAMMERS, TIMOTHY A.;
THAVONEKHAM, BOUNKHAM y
RANCOURT, JEAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 314 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de polimerasa vírica

Campo técnico de la invención

5 La invención se refiere a inhibidores de polimerasas de ARN dependientes de ARN, particularmente aquellas polimerasas víricas dentro de la familia *Flaviviridae*, más particularmente a polimerasa de HCV.

Antecedentes de la invención

10 Se estiman que tienen lugar aproximadamente 30.000 casos nuevos de infección por el virus de la hepatitis C (HCV) en los Estados Unidos cada año (Kolykhalov, A. A.; Mihalik, K.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M.; 2000, *J. Virol.*, 74: 2046-2051). El HCV no es fácilmente suprimido por las defensas inmunológicas del hospedante; ya que no menos de 85 % de las personas infectadas por HCV se vuelven crónicamente infectadas. Muchas de estas infecciones persistentes dan como resultado una enfermedad crónica del hígado, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Hoofnagle, J. H.; 1997, *Hepatology*, 26: 15S-20S). Se estima que existen 170 millones de portadores de HCV en todo el mundo, siendo actualmente una enfermedad hepática asociada a HCV de estadio final la causa principal de trasplante de hígado. Solamente en los Estados Unidos, la hepatitis C es responsable de 8.000 a 10.000 muertes anuales. Sin intervención efectiva, se espera que el número se triplique en los próximos 10 a 20 años. No existe ninguna vacuna para prevenir la infección por HCV.

20 En la actualidad, la única terapia aprobada para pacientes infectados crónicamente por HCV es el tratamiento con interferón o una combinación de interferón y ribavirina. Recientemente, han sido aprobadas versiones pegiladas de interferón (peginterferón alfa-2a (Pegasys[®], Roche) y peginterferón alfa-2b (PEG-Intron[®], Schering)) para ser comercializadas en algunos países para el tratamiento de infección de hepatitis C crónica, tanto solas como en combinación con ribavirina. Sin embargo, se ha informado que estas terapias logran una respuesta sostenida en menos del 60 % de los casos.

25 El HCV pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *hepacivirus*, que comprende tres géneros de virus pequeños de ARN de hebra positiva envueltos (Rice, C. M.; 1996; "*Flaviviridae: the viruses and their replication*" [*Flaviviridae: los virus y su replicación*"], páginas 931-960 en *Fields Virology*; Fields, B. N.; Knipe, D. M.; Howley, P. M.; (editores); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia PA). El genoma de 9,6 kb del HCV consiste en un marco de lectura abierto largo (ORF) flanqueado por regiones no traducidas de 5' y 3' (NTR). El 5'NTR de HCV mide 341 nucleótidos de largo y funciona como un sitio de entrada de ribosoma interno para la iniciación de traducción independiente de capuchón (Lemon, S. H.; Honda, M.; 1997; *Semin. Virol.*, 8: 274-288). La poliproteína de HCV es escindida co- y post-traduccionalmente en al menos 10 polipéptidos individuales (Reed, K. E.; Rice, C. M.; 1999, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 242: 55-84). Las proteínas estructurales se originan a partir de peptidasas de señal en la porción N-terminal de la poliproteína. Dos proteasas víricas median corriente abajo escisiones para producir proteínas no estructurales (NS) que funcionan como componentes de la replicasa de ARN de HCV. La proteasa NS2-3 abarca la mitad C-terminal de la NS2 y el tercio N-terminal de la NS3 y cataliza la escisión *cis* del sitio de NS2/3. La misma porción de NS3 codifica también el dominio catalítico de la serina proteasa NS3-4A que se escinde en cuatro sitios corriente abajo. Los dos tercios C-terminales de NS3 se conservan en alto grado entre aislamientos de HCV, con actividades de unión de ARN, de NTPasa estimulada por ARN, y de desenrollado de ARN. Si bien la NS4B y la fosfoproteína NS5A son también componentes probables de la replicasa, sus roles específicos son empero desconocidos. El producto de escisión de poliproteína C-terminal, NS5B, es la subunidad de elongación de la replicasa de HCV que posee actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) (Behrens, S. E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; *EMBO J.*, 15, 12-22; y Lohmann, V.; Körner, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997, *J. Virol.*, 71: 8416-8428). Se ha demostrado recientemente que mutaciones que destruyen la actividad de NS5B anulan la infectividad del ARN en un modelo de chimpancé (Kolykhalov, A. A.; Mihalik, K.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M.; 2000, *J. Virol.*, 74: 2046-2051).

45 El desarrollo de tratamientos anti-HCV nuevos y específicos es una prioridad suprema, y funciones específicas de virus esenciales para replicación son los objetivos más atractivos para el desarrollo de fármacos. La ausencia de polimerasas de ARN dependientes de ARN en mamíferos, y el hecho de que esta enzima parezca ser esencial para la replicación vírica, sugeriría que la polimerasa NS5B es una diana ideal para agentes terapéuticos anti-HCV. Los documentos WO 01/47883, WO 02/04425, WO 03/000254, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/026587, WO 03/101993, WO 04/005286, WO 2004/064925, WO 2004/065367 y WO 2004/087714 dan a conocer inhibidores de NS5B propuestos para tratamiento de HCV.

50 En el documento WO 03/010141 se dan a conocer inhibidores de indol de la polimerasa NS5B de HCV. Sin embargo, los inhibidores de la invención difieren de aquéllos descritos en el documento WO 03/010141 en que éstos exhiben inesperadamente buena actividad en un ensayo de replicación de ARN de HCV en base a células.

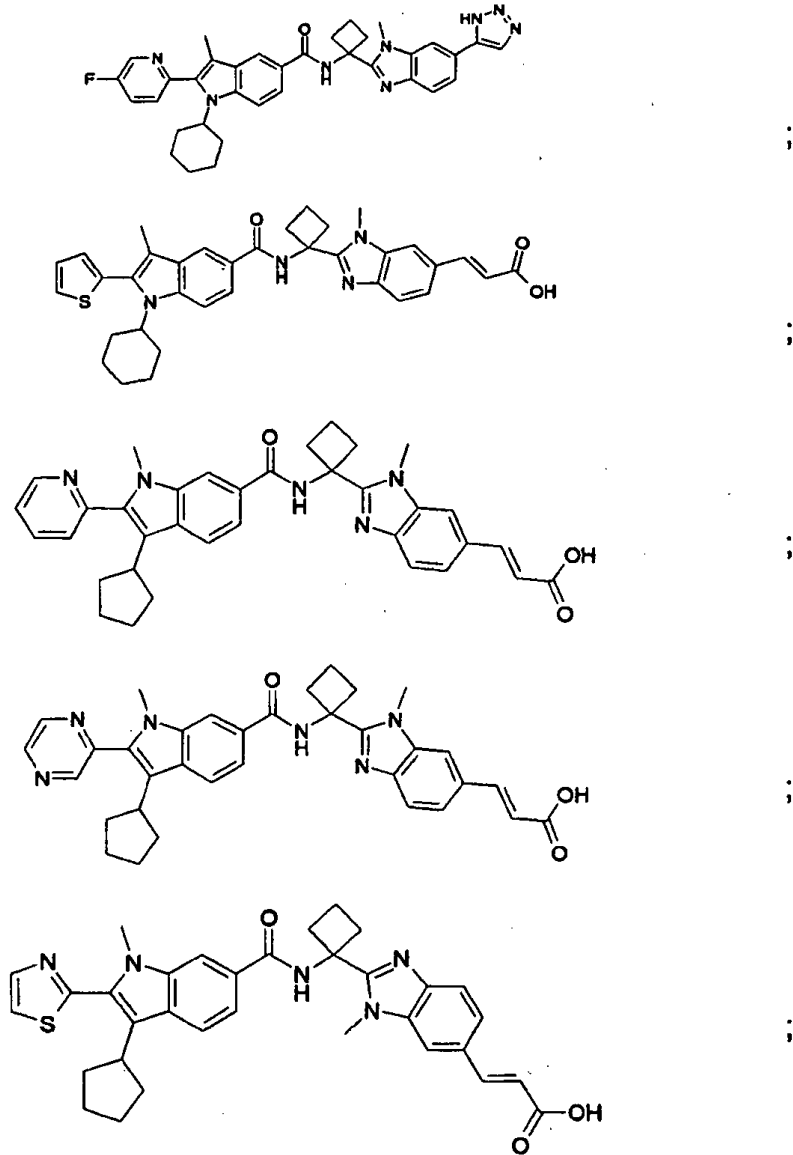
55

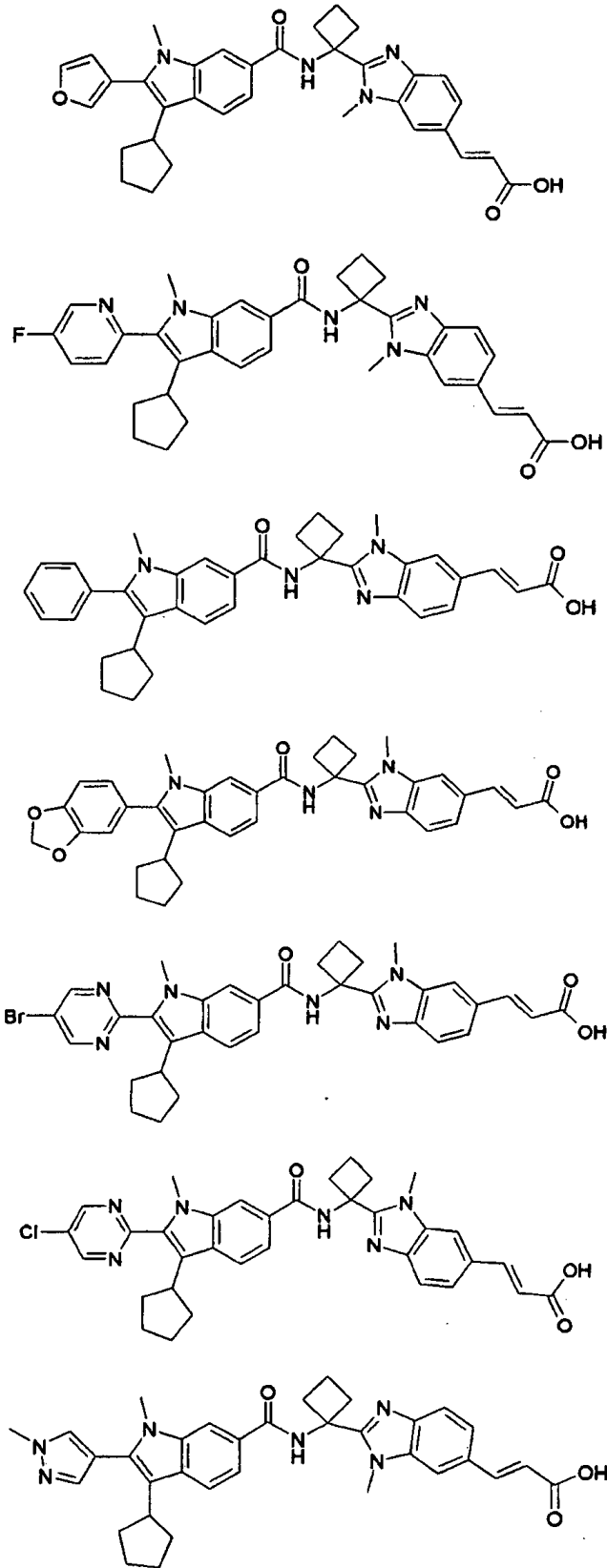
Sumario de la invención

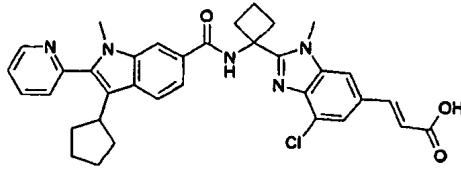
La presente invención proporciona una serie novedosa de compuestos que tienen una actividad inhibidora de buena a muy buena contra polimerasa de HCV y/o inesperadamente buena actividad en un ensayo de replicación de ARN de HCV en base a células.

- 5 Otros objetos de esta invención serán evidentes para alguien con pericia en la especialidad a partir de la siguiente descripción y de los ejemplos.

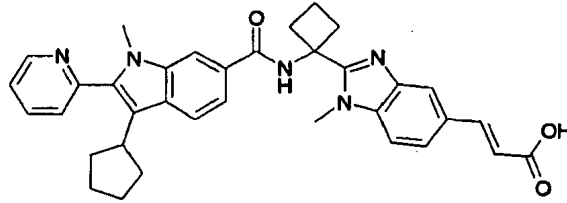
En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre



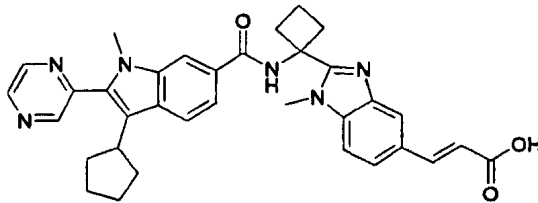




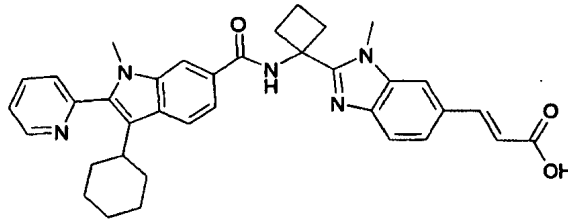
;



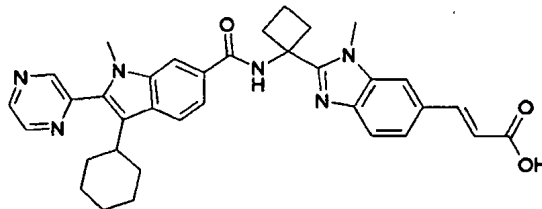
;



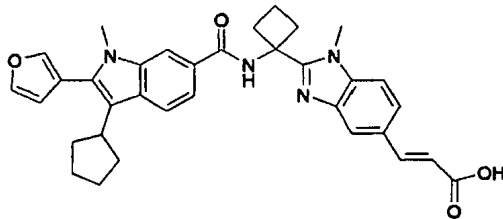
;



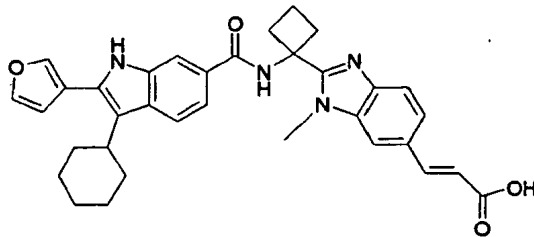
;



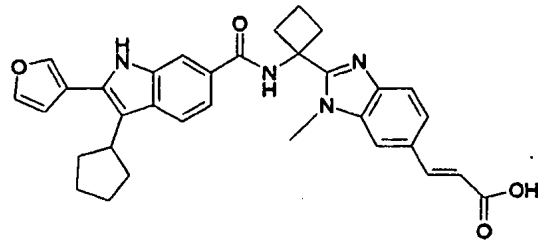
;



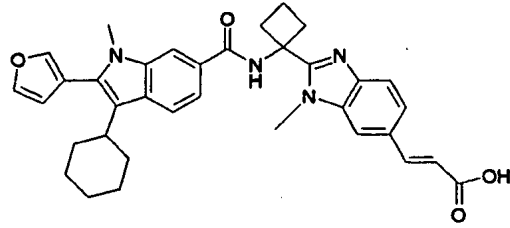
;



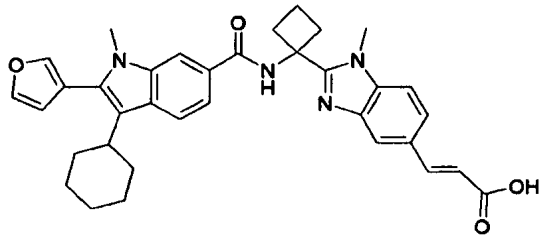
;



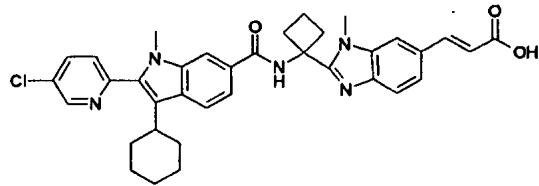
;



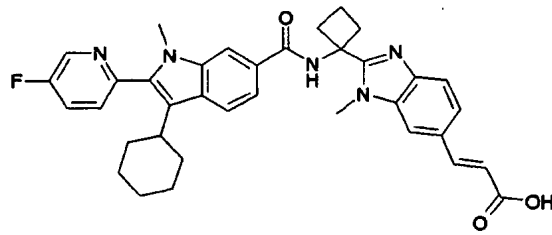
;



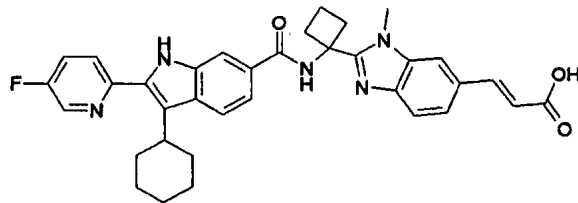
;



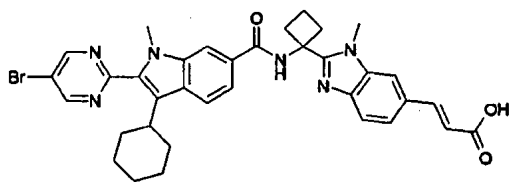
;



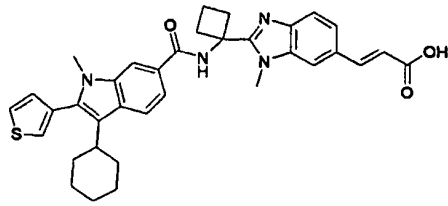
;



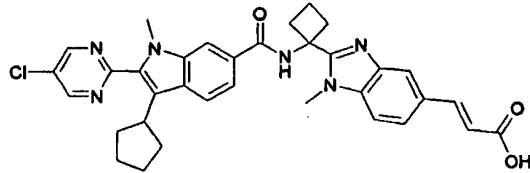
;



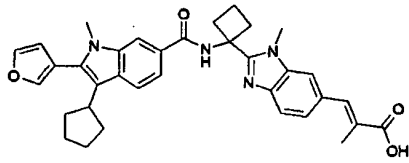
;



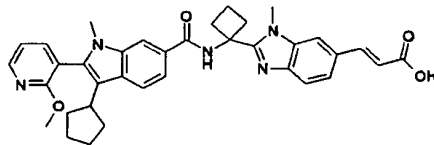
;



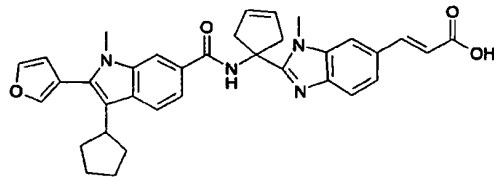
;



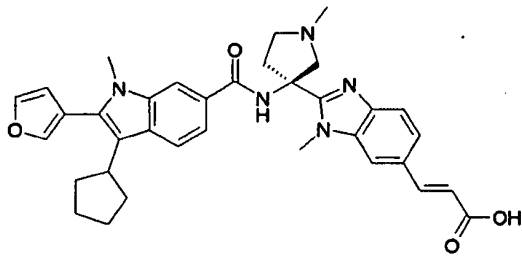
;



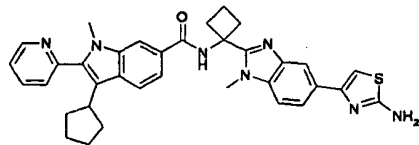
;



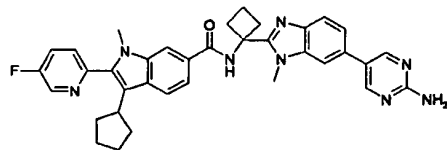
;



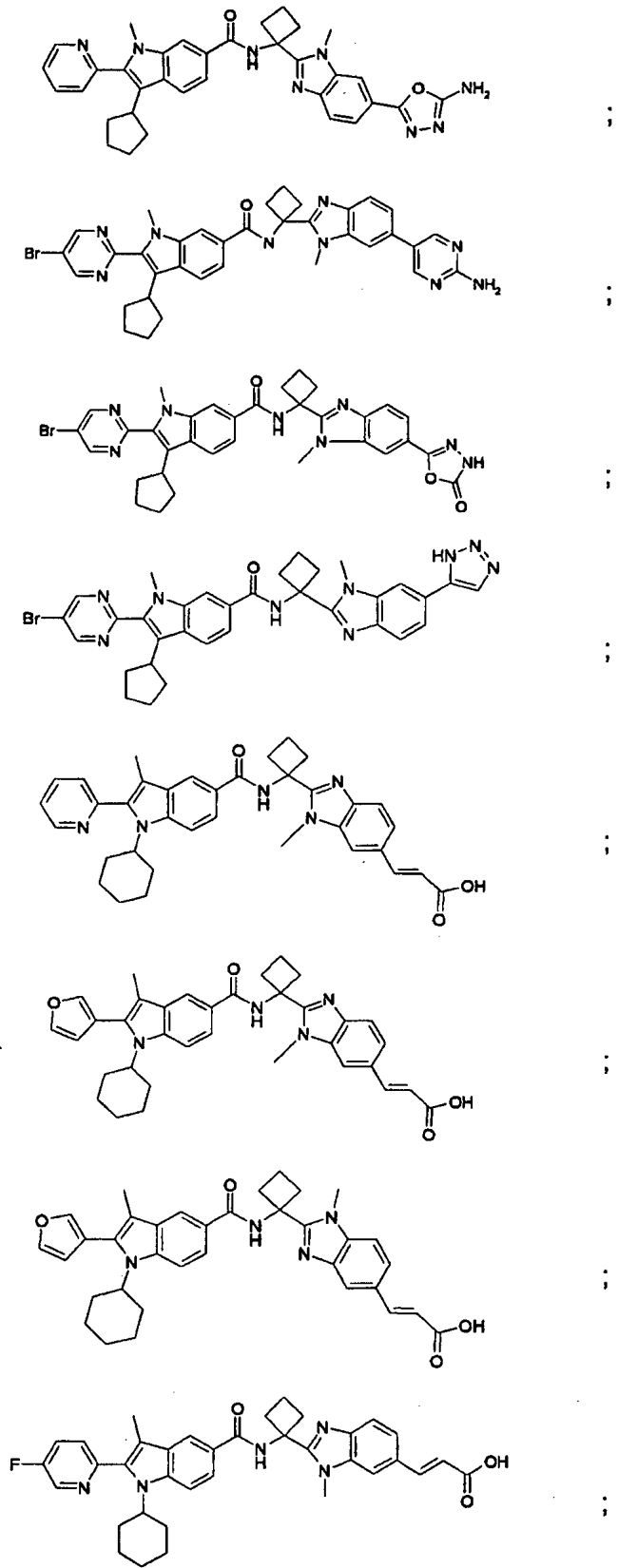
;

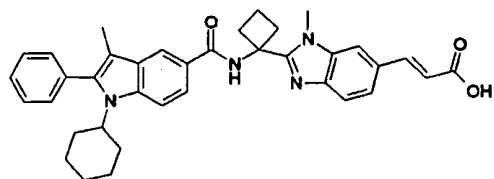


;

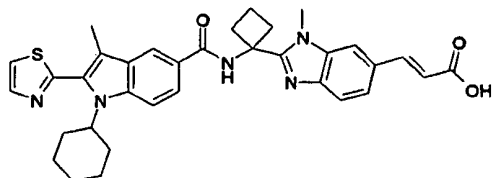


;

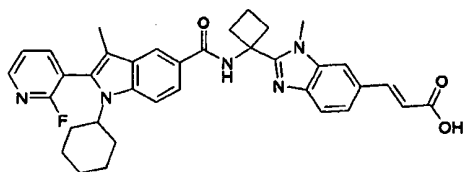




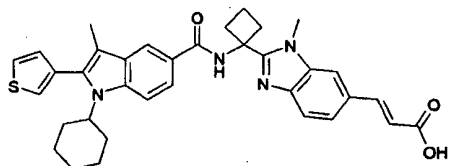
;



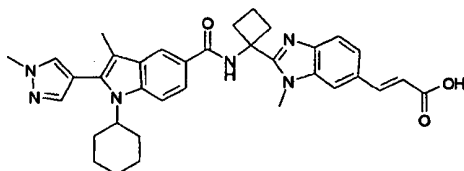
;



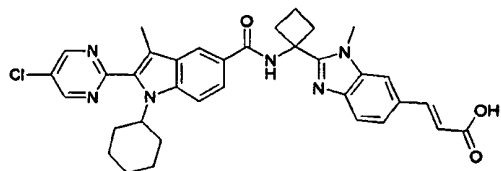
;



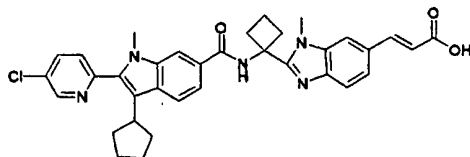
;



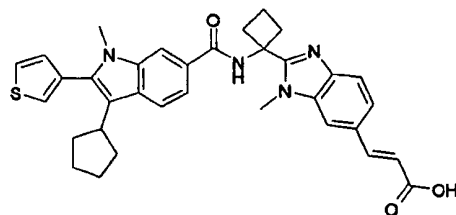
;



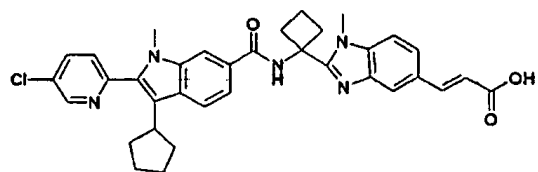
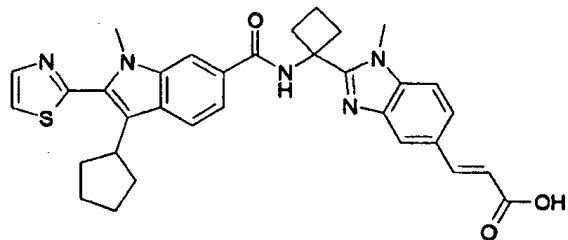
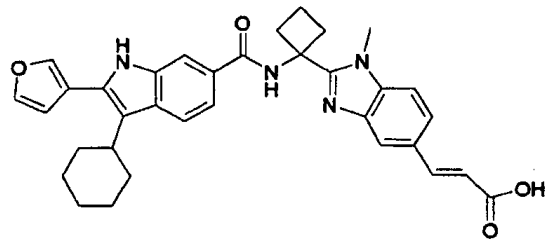
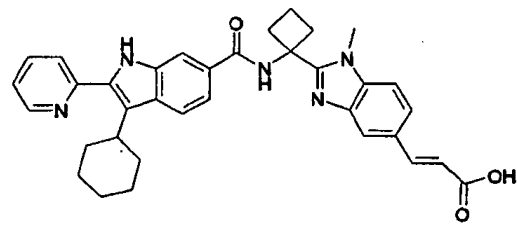
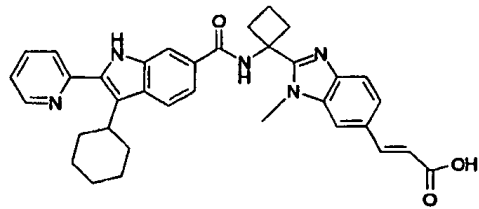
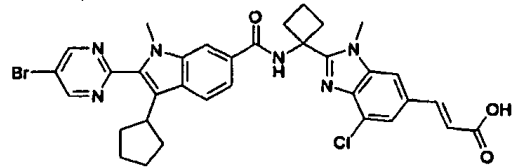
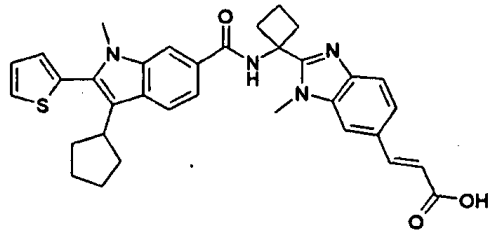
;

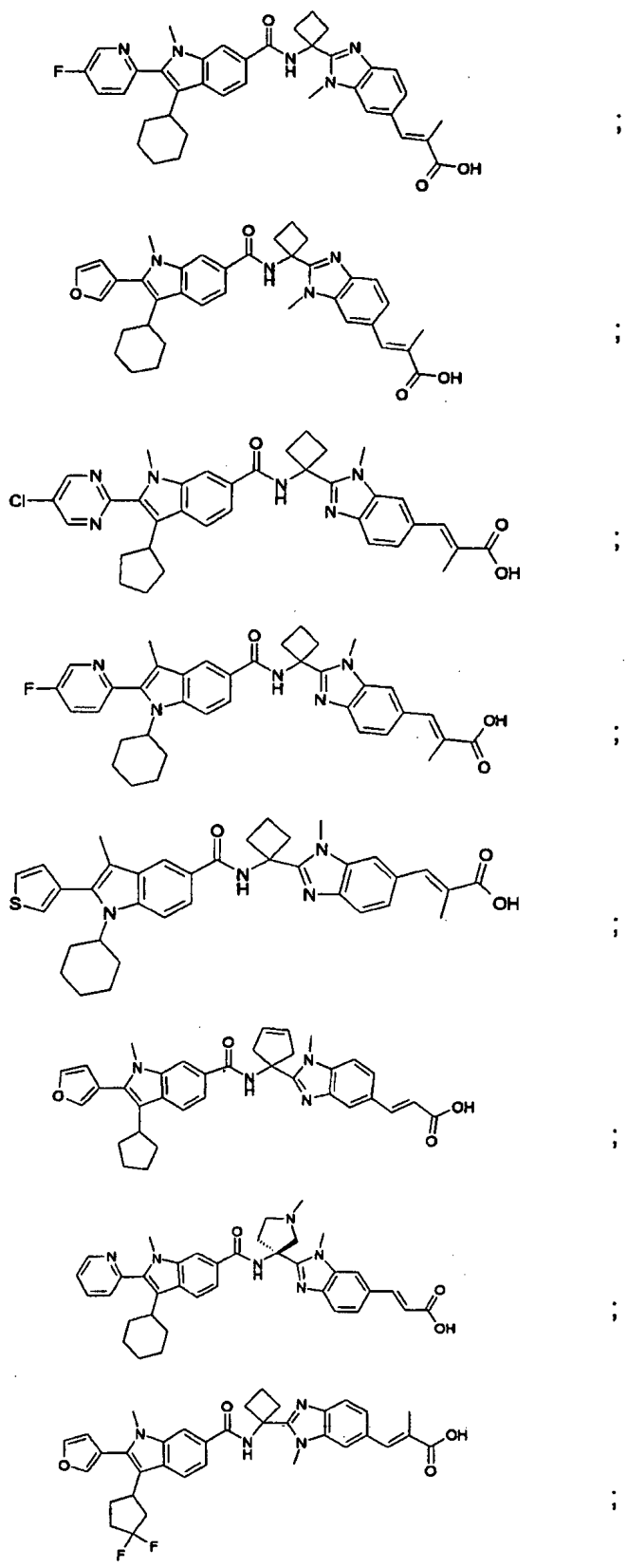


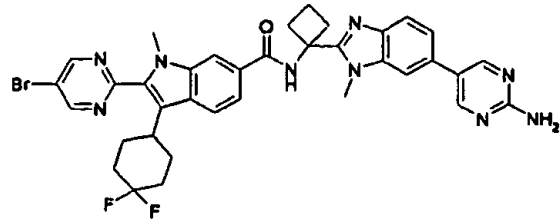
;



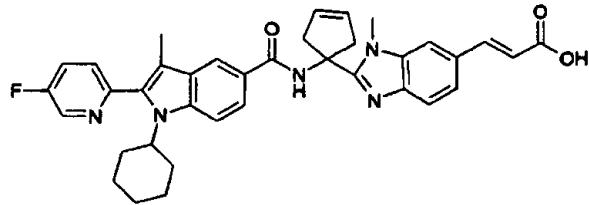
;



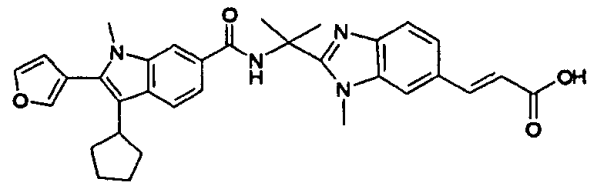




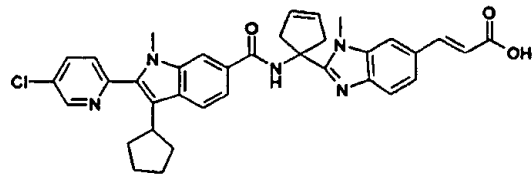
;



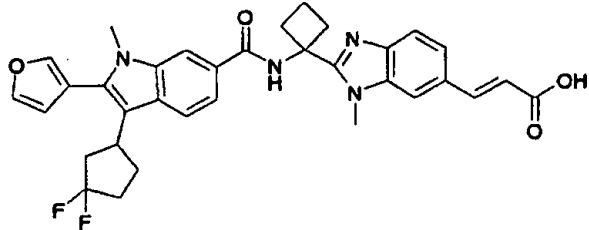
;



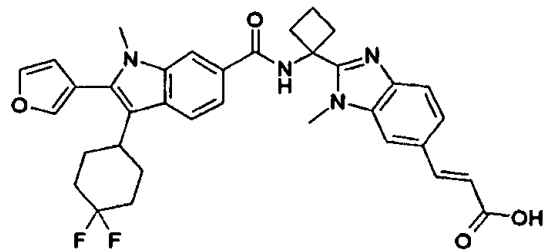
;



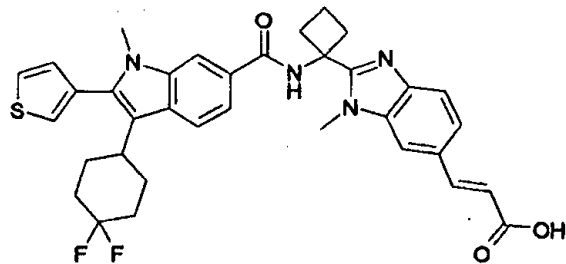
;



;

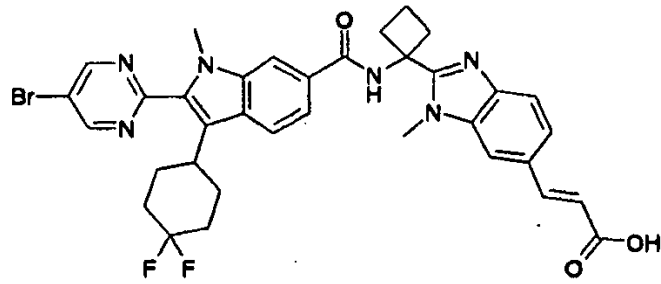


;



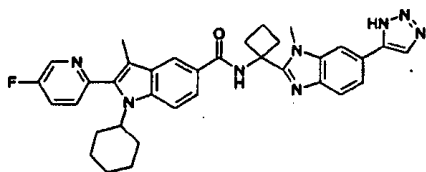
;

y

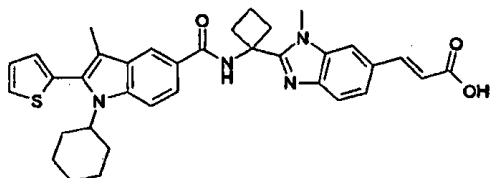


o una de sus sales o ésteres.

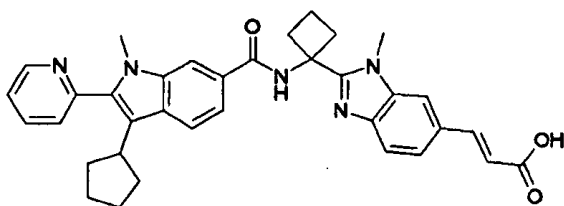
Además, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre:



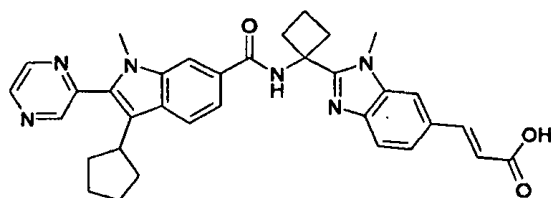
;



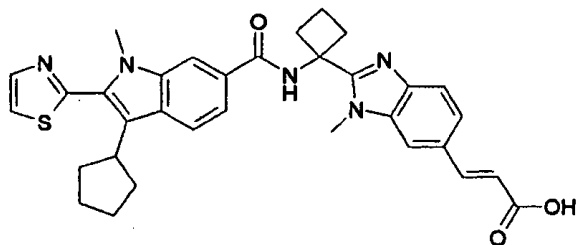
;



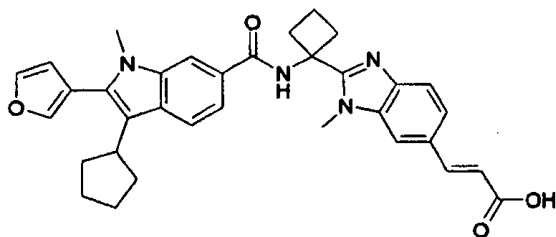
;



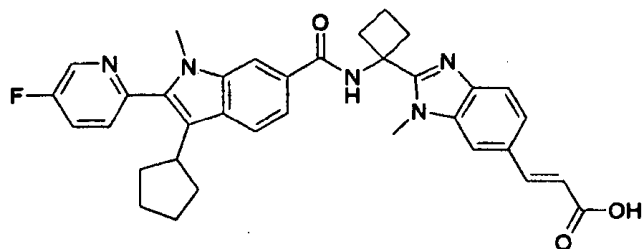
;



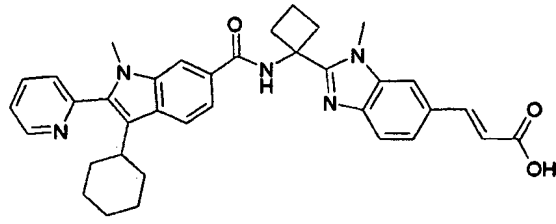
;



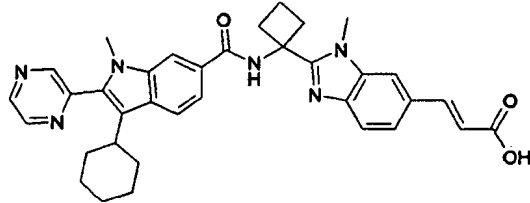
;



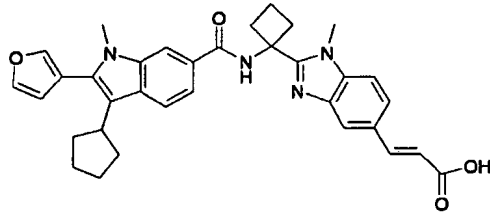
;



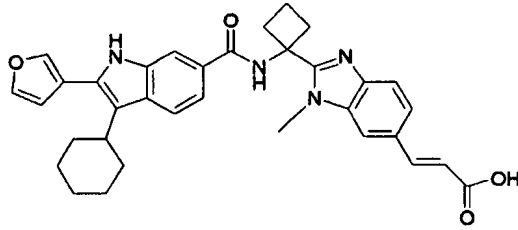
;



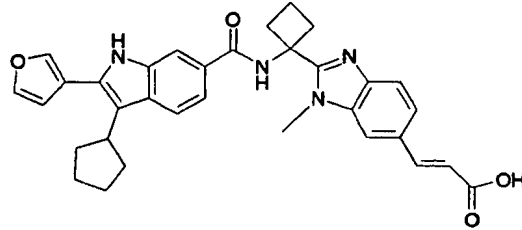
;



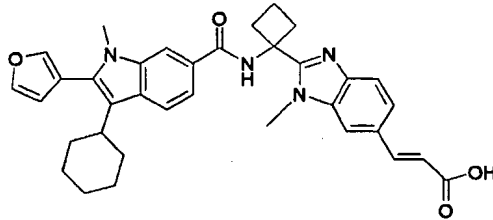
;



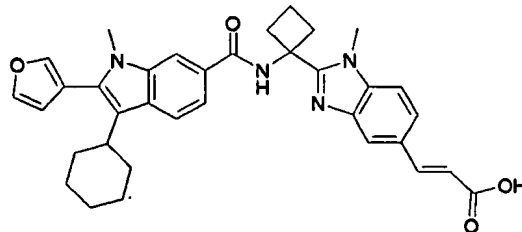
;



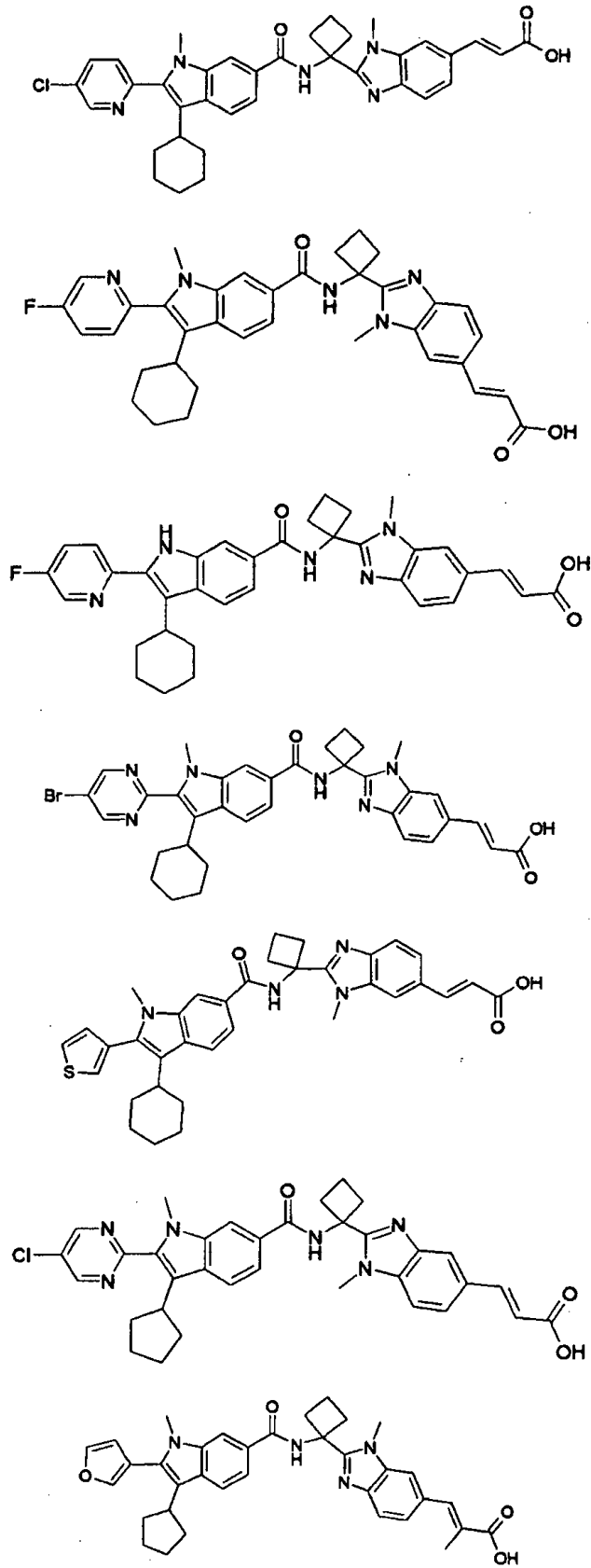
;



;

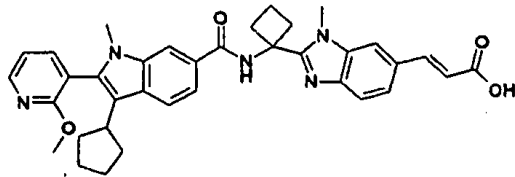


;

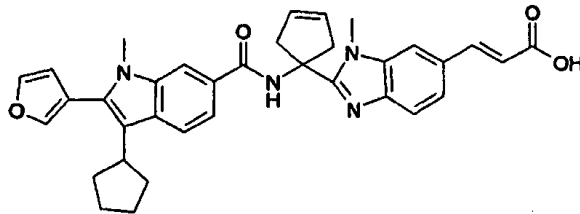


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

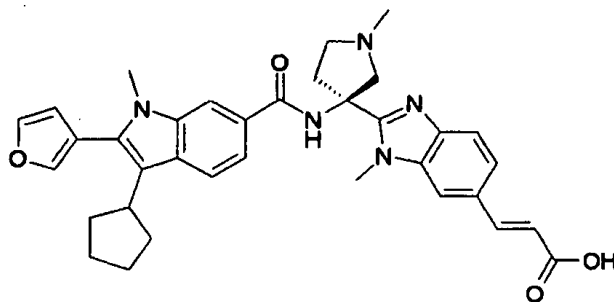
Además, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre:



;



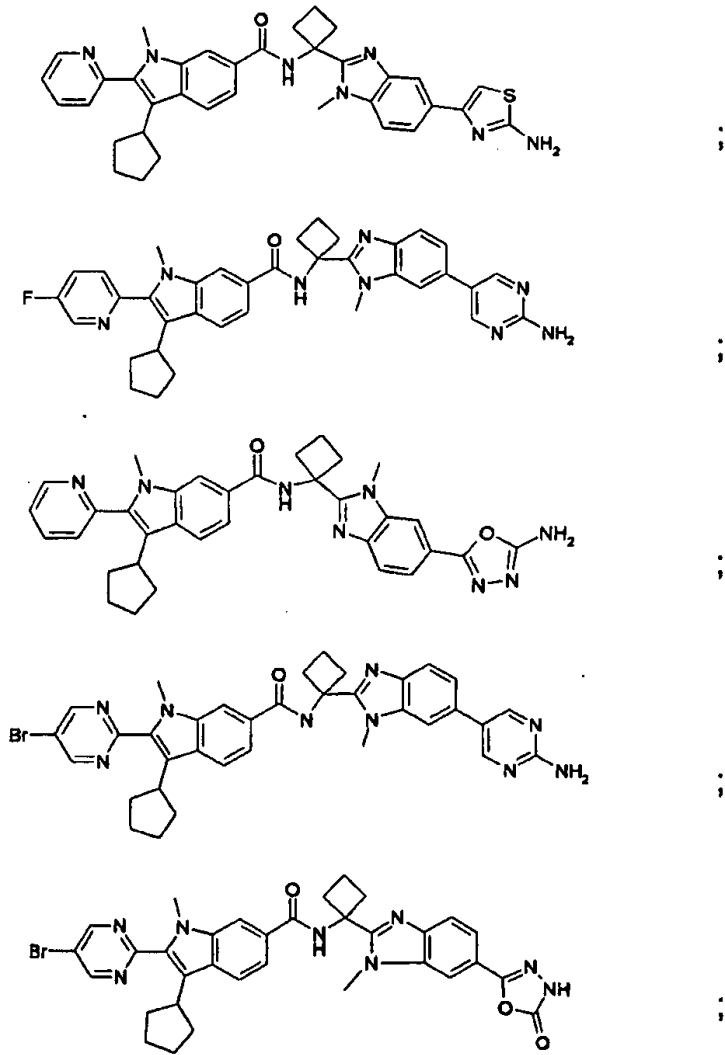
;

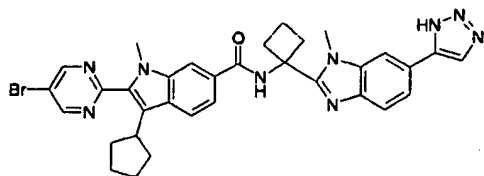


;

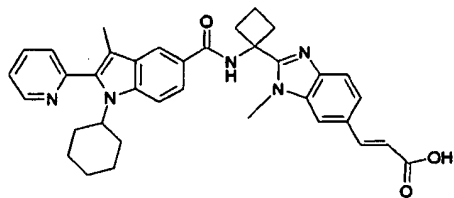
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Además, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre:

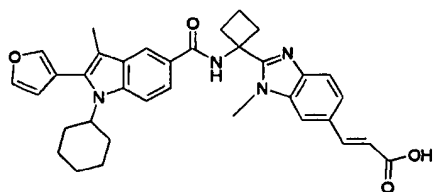




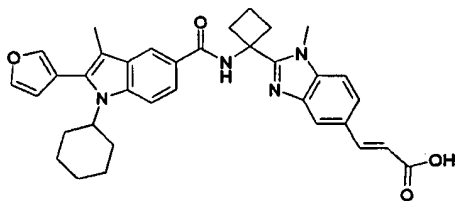
;



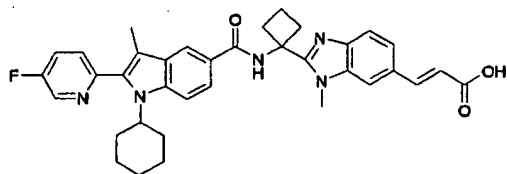
;



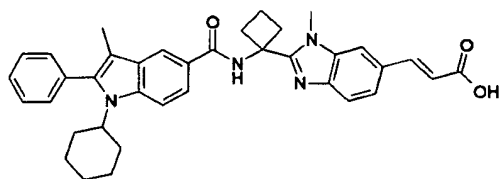
;



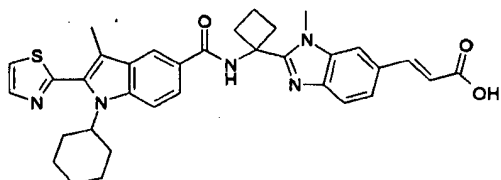
;



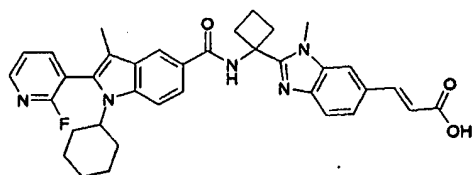
;



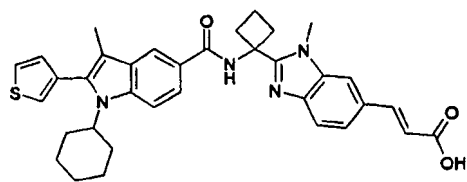
;



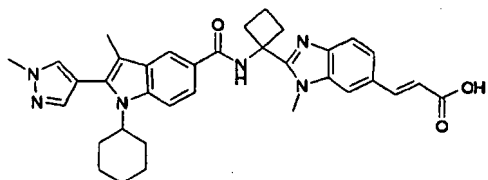
;



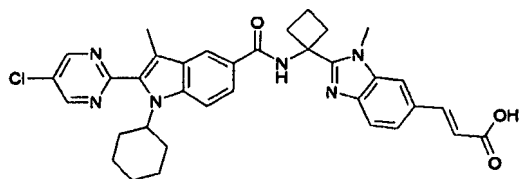
;



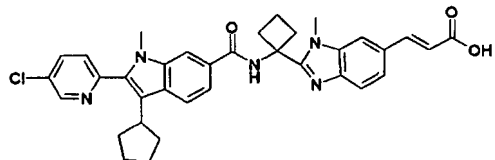
;



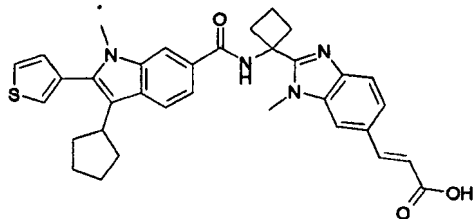
;



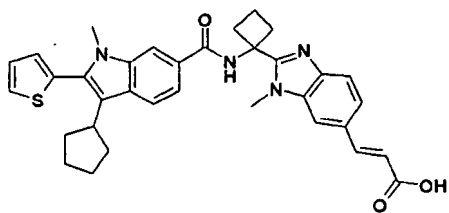
;



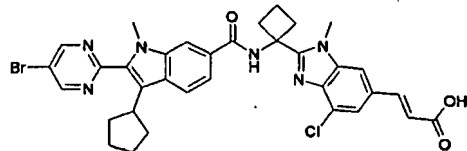
;



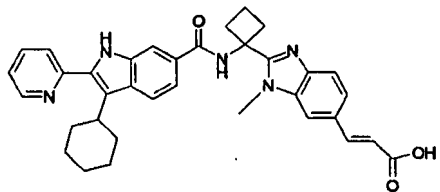
;



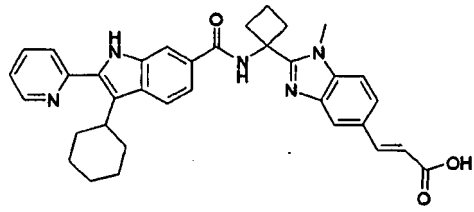
;



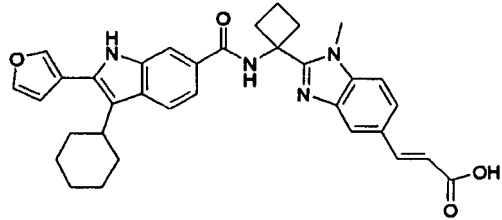
;



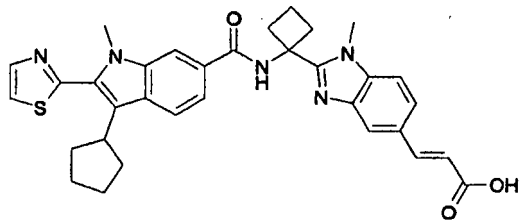
;



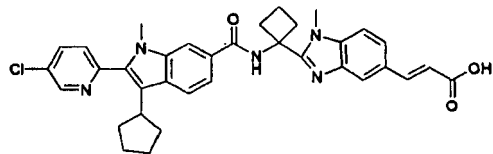
;



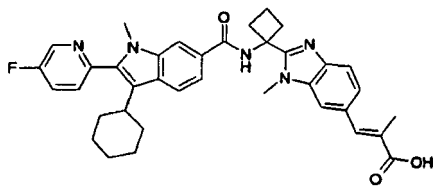
;



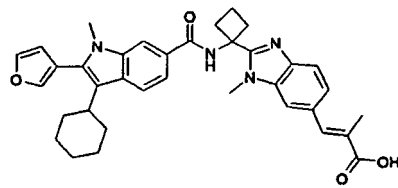
;



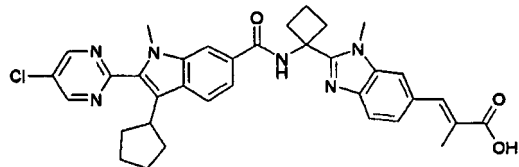
;



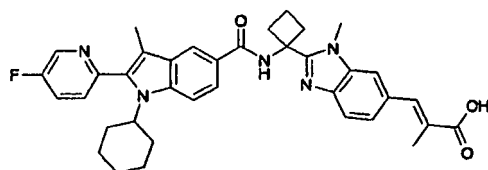
;



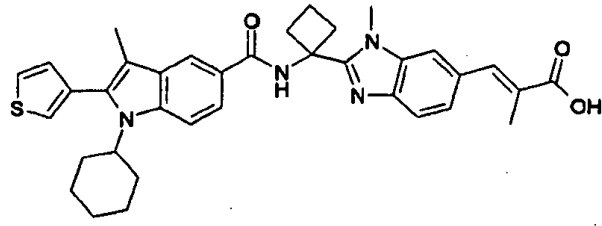
;



;

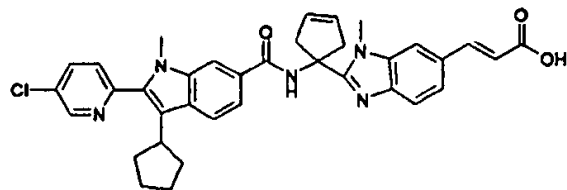
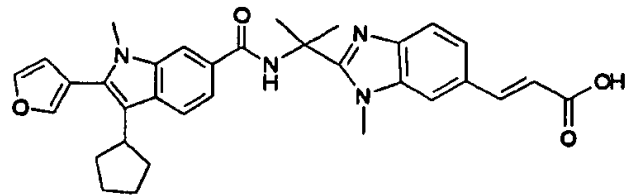
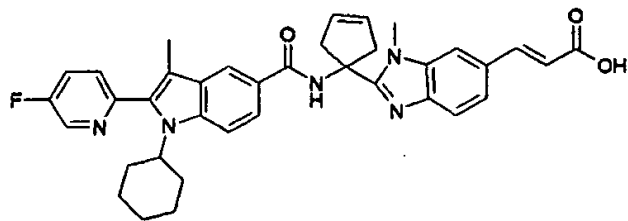
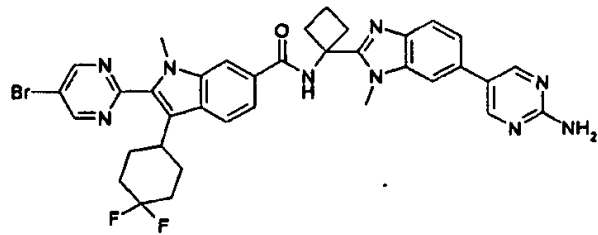
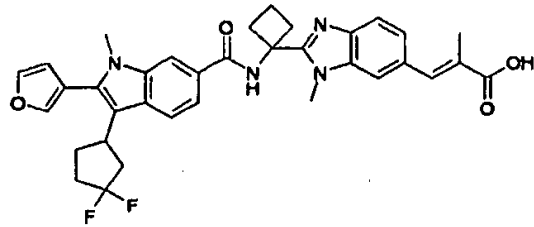
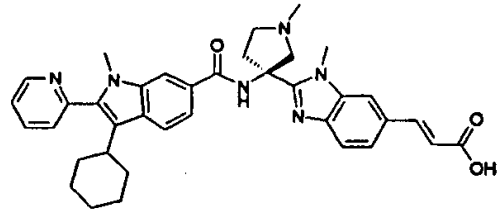
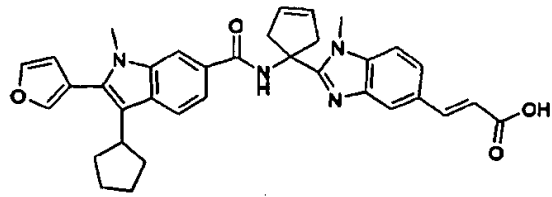


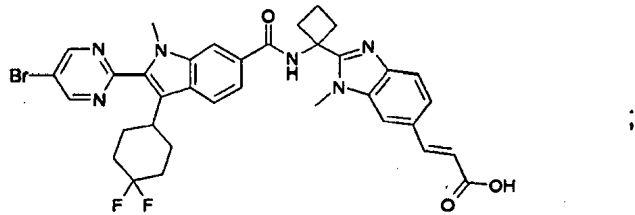
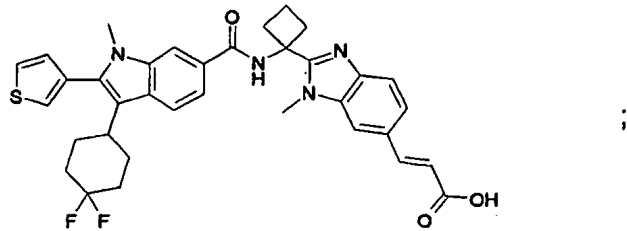
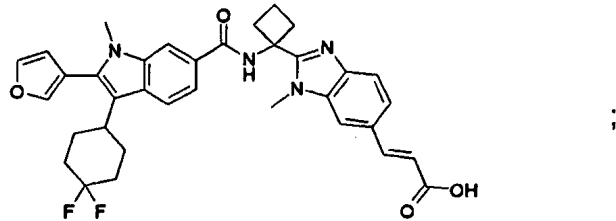
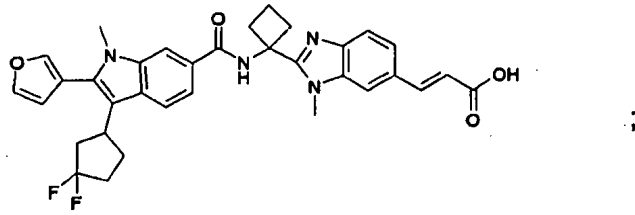
;



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

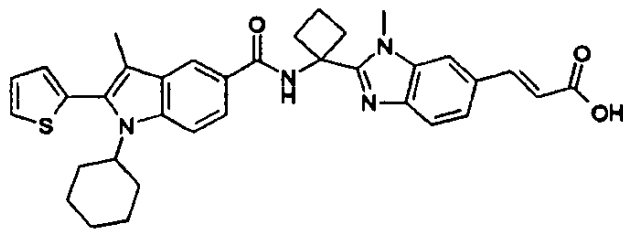
Además, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre:





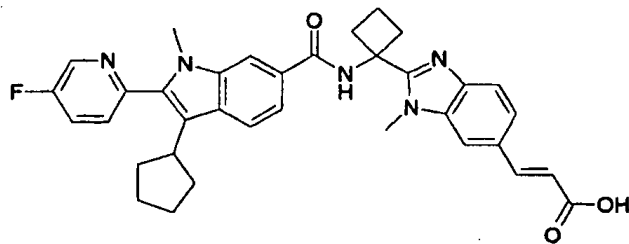
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura



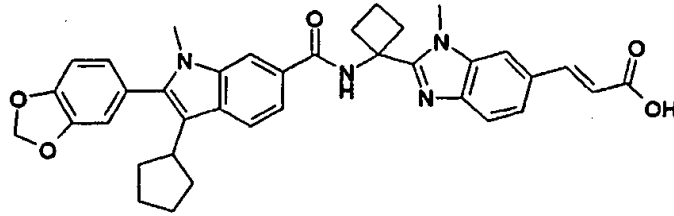
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura



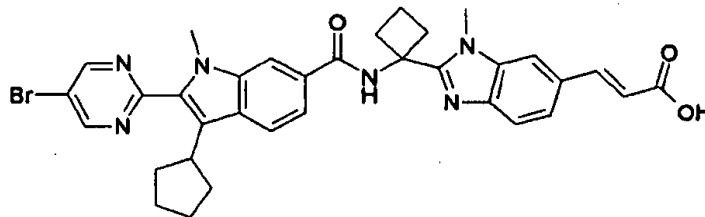
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura



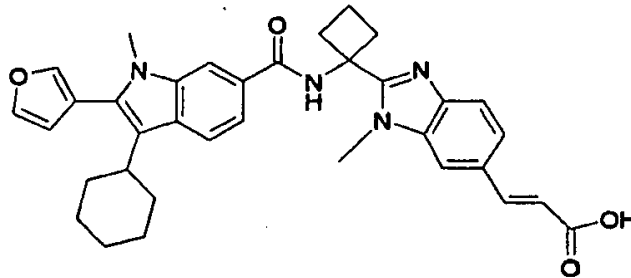
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Además, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura



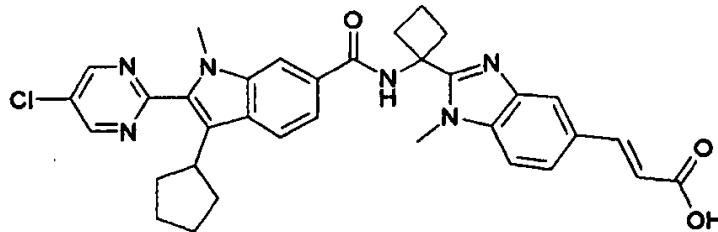
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura



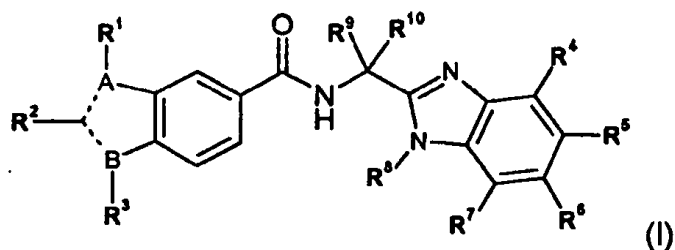
10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Además, se provee un compuesto representado por la fórmula I, o un enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo, incluyendo una sal o éster del mismo:



en la cual:

o bien A o B es N y el otro de B o A es C, en donde - - - entre dos átomos de C representa un doble enlace y - - - entre un átomo de C y un átomo de N representa un enlace sencillo;

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

R^2 se selecciona de halógeno, ciano, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}); cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y Het; pudiendo estar dichos arilo y Het opcionalmente sustituidos con R^{21} ,

en donde R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de $-OH$, $-CN$, $-N(R^{N2})R^{N1}$, halógeno, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-tio, Het y $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$,

10 en donde dichos alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio están opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres átomos de halógeno;

R^3 es cicloalquilo (C_{5-6}) opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R^4 y R^7 se seleccionan independientemente en cada caso de H, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-tio, $-NH_2$, $-NH$ alquilo (C_{1-6}), $-NH$ (alquilo (C_{1-6}))₂ y halógeno;

15 uno de R^5 y R^6 se selecciona de $-COOH$, $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$, arilo, Het y alquenilo (C_{2-6}), en donde arilo, Het, alquenilo (C_{2-6}) y R^{N1} o cualquier heterociclo formado entre R^{N2} y R^{N1} están opcionalmente sustituidos en cada caso con R^{50} ;

en donde R^{50} es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de alquilo (C_{1-6}), $-COOH$, $-OH$, oxo, $-N(R^{N2})R^{N1}$, $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ y halógeno, en donde el alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con arilo o $N(R^{N2})R^{N1}$;

20 y el otro de R^5 y R^6 se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-tio y $N(R^{N2})R^{N1}$;

R^8 es alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}) o cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6});

en donde dichos alquilo, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo están sustituidos opcionalmente en cada caso con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio;

25 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente en cada caso de alquilo (C_{1-6}); o R^9 y R^{10} están unidos conjuntamente con el átomo de carbono con el cual están vinculados para formar cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}) o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente en cada caso de O, N y S;

en donde dichos cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo están sustituidos opcionalmente en cada caso con alquilo (C_{1-4});

30 R^{N1} se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), $-CO$ -alquilo (C_{1-6}), $-CO$ -O-alquilo (C_{1-6}) y Het;

en donde las porciones de alquilo y cicloalquilo de cada uno de dichos alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), $-CO$ -alquilo (C_{1-6}) y $-CO$ -O-alquilo (C_{1-6}) están sustituidas opcionalmente en cada caso con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio; y

R^{N2} es H o alquilo (C_{1-6}); o

35 R^{N2} y R^{N1} pueden estar unidos conjuntamente con el átomo de N al cual están vinculados para formar un heterociclo que contiene N saturado, no saturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterobociclo que contiene N saturado, no saturado o aromático de 8, 9, 10 u 11 miembros, teniendo cada uno opcionalmente de modo adicional de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente en cada caso de O, N y S;

en donde el heterociclo o heterobicyclo formado por R^{N2} y R^{N1} está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio;

5 en donde Het se define como un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, no saturado o aromático, o un heterobicyclo de 8, 9, 10 u 11 miembros que tiene, siempre que sea posible, de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente en cada caso de O, N y S, que puede ser saturado, no saturado o aromático,

10 Se encuentran incluidos en el ámbito de esta invención compuestos de la fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, al cual está unido al menos un "marcador detectable", un "rótulo de afinidad" y un "grupo fotorreactivo".

15 Los compuestos de acuerdo con esta invención exhiben en general una actividad inhibidora contra polimerasa de HCV. Los compuestos de esta invención inhiben en particular la síntesis de ARN por medio de la polimerasa de ARN dependiente de ARN del HCV, especialmente de la enzima NS5B codificada por el HCV. Además, los compuestos de acuerdo con esta invención muestran una actividad inesperadamente buena en un ensayo de replicación de ARN de HCV en base a células. Otra ventaja de los compuestos provistos por esta invención es su actividad baja o muy baja o incluso no significativa contra otras polimerasas.

20 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso como un inhibidor de polimerasa de HCV, preferentemente como un inhibidor de actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN de la enzima NS5B, codificada por el HCV.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso como un inhibidor de la replicación de HCV.

25 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de infección por HCV en un mamífero.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de infección por HCV en un mamífero, en combinación con otro agente antivírico.

30 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona un método *in vitro* para inhibir la actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN de la enzima NS5B, codificada por el HCV, que comprende exponer la enzima NS5B a una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención bajo condiciones en las cuales se inhibe la actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN de la enzima NS5B.

35 En un sexto aspecto de la invención, se proporciona un método *in vitro* para inhibir la replicación del HCV, que comprende exponer una célula infectada con HCV a una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención bajo condiciones en las cuales se inhibe la replicación de HCV.

40 En un séptimo aspecto de la invención, se proporciona una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con esta invención, o una composición del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir una infección por HCV en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva de la sal o éster farmacéuticamente aceptables, o de la composición.

45 En un octavo aspecto de la invención, se proporciona una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con esta invención, o una composición del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir una infección por HCV en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva de la sal o éster farmacéuticamente aceptables, o de la composición, en combinación con por lo menos algún otro agente antivírico.

En un noveno aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de infección por HCV, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 De acuerdo con una realización específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes antivíricos. Ejemplos de agentes antivíricos incluyen, pero no se limitan a, ribavirina y amantadina

De acuerdo con una realización específica adicional, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos algún otro agente anti-HCV como un agente antivírico.

5 De acuerdo con una realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende un agente inmunomodulador adicional como otro agente anti-HCV. Ejemplos de agentes inmunomoduladores adicionales incluyen, pero sin limitarse a, α -, β -, δ -, γ -, τ - y ω -interferones y formas pegiladas de los mismos.

De acuerdo con otra realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos otro inhibidor de polimerasa de HCV como otro agente anti-HCV.

De acuerdo con otra realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos un inhibidor de proteasa NS3 de HCV como otro agente anti-HCV.

10 De acuerdo con otra realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos un inhibidor de proteasa NS3 de HCV como otro agente anti-HCV.

De acuerdo con otra realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos un inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del HCV como otro agente anti-HCV. Ejemplos de tales inhibidores de otras dianas incluyen, pero sin limitarse a, agentes que inhiben una diana seleccionada de helicasa de HCV, proteasa NS2/3 de HCV e IRES de HCV y agentes que interfieren con la función de otras dianas víricas incluyendo, pero sin limitarse a, una proteína NS5A.

En un décimo aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de acuerdo con esta invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una infección vírica de *Flaviviridae*, preferentemente una infección por HCV.

Un undécimo aspecto de esta invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende una composición efectiva para tratar o prevenir una infección por HCV o para inhibir una polimerasa NS5B de HCV y material de envasado que comprende un rótulo que indica que la composición puede ser utilizada para tratar la infección por el virus de la hepatitis C, comprendiendo dicha composición un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Son aplicables las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario:

30 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "alquilo (C_{1-n})", en el cual n es un número entero, tanto solo como en combinación con otro radical, tiene como propósito designar radicales alquilo acíclicos de cadena recta o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono respectivamente. Ejemplos de tales radicales incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, 1-metilpropilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetiletilo (*ter*-butilo), *n*-pentilo, etc. En lo sucesivo, el término Me denota un grupo metilo.

35 Si un grupo alquilo está sustituido con halógeno, se encuentra preferentemente mono-, di- o trisustituido con flúor o monosustituido con cloro o bromo.

40 Tal como se lo utiliza aquí, el término "alquenilo (C_{2-n})", en el cual n es un número entero, tanto solo como en combinación con otro radical, tiene como propósito designar un radical acíclico de cadena recta o ramificada no saturado que contiene de dos a n átomos de carbono, dos de los cuales al menos están unidos entre sí por medio de un doble enlace. Ejemplos de tales radicales incluyen, pero sin limitarse a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, etc. Los isómeros *cis* y *trans*, y mezclas de los mismos, de los radicales alquenilo (C_{2-n}) están comprendidos dentro del término. Un radical alquenilo (C_{2-n}) puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del mismo, que en caso contrario llevaría un átomo de hidrógeno.

45 Tal como se lo utiliza aquí, el término "alquinilo (C_{2-n})", en el cual n es un número entero, tanto solo como en combinación con otro radical, significa un radical acíclico de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a n átomos de carbono, dos de los cuales al menos están unidos entre sí por medio de un triple enlace. Ejemplos de tales radicales incluyen, pero sin limitarse a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1-butinilo. Un radical alquinilo (C_{2-n}) puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del mismo, que en caso contrario llevaría un átomo de hidrógeno.

50 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "cicloalquilo (C_{3-n})", en el cual n es un número entero, tanto solo como en combinación con otro radical, significa un radical cicloalquilo que contiene de 3 a n átomos de

carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "cicloalquenilo (C_{5-n})", en el cual n es un número entero, tanto solo como en combinación con otro radical, significa un radical cíclico no saturado que contiene de cinco a n átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen, pero sin limitarse a, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

10 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "cicloalquil (C_{3-m})-alquilo (C_{1-n})", en el cual n y m son números enteros, tanto solo como en combinación con otro radical, significa un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a n átomos de carbono al cual está unido covalentemente un radical cicloalquilo que tiene de tres a m átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales cicloalquil (C_{3-m})-alquilo (C_{1-n}) incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, etc.

15 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "grupo protector" define grupos protectores que pueden ser utilizados durante la transformación de síntesis, ejemplos de los cuales se mencionan en Greene "Protective Groups in Organic Chemistry" ["Grupos Protectores en Química Orgánica"], John Wiley & Sons, Nueva York, (1981) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology" [Los Péptidos: Análisis, Síntesis, Biología], Vol. 3, Academic Press, Nueva York, (1981).

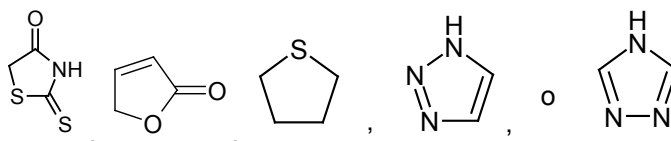
20 Un grupo carboxilo es usualmente protegido como un éster que puede ser escindido para dar el ácido carboxílico. Los grupos protectores que se pueden usar incluyen, pero sin limitarse a, 1) ésteres de alquilo tales como metilo, etilo, trimetilsililetilo, y *tert*-butilo, 2) ésteres de aralquilo tales como bencilo y bencilo sustituido, o 3) ésteres que pueden ser escindidos mediante tratamiento con base débil o medios de reducción suaves tales como ésteres de tricloroetilo y fenacilo.

Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "arilo", tanto solo como en combinación con otro radical, significa arilo de 6 o 10 miembros, es decir, un radical aromático que contiene seis o diez átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo.

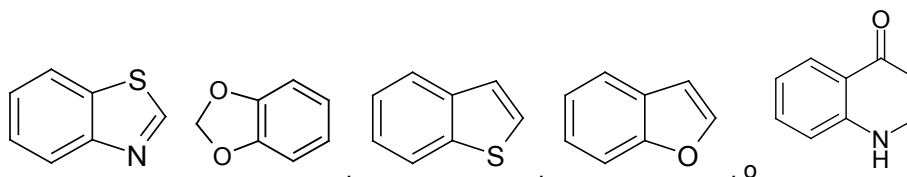
25 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "Het" define un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, no saturado o aromático, o un heterobiciclo de 8, 9, 10 u 11 miembros que tiene, siempre que sea posible, de 1 a 5 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, no saturado o aromático, a menos que se especifique lo contrario.

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

35 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "heterociclo", tanto solo como en combinación con otro radical, significa un radical monovalente derivado por remoción de un hidrógeno de un heterociclo de cinco, seis, o siete miembros, saturado o no saturado (incluyendo aromático) que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero sin limitarse a, azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, tiofeno, hidantoína, diazepina, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, piperazina, homopiperidina, homo-piperazina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, N-óxido de piridina o pirimidina, o los siguientes heterociclos:



40 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "heterobiciclo de 9 o 10 miembros" o "heterobiciclo", tanto solo como en combinación con otro radical, significa un heterociclo como se definió anteriormente condensado a uno o más ciclos distintos, pudiendo ser un heterociclo o cualquier otro ciclo. Ejemplos de tales heterobiciclos incluyen, pero sin limitarse a, indol, bencimidazol, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina, o cumarina, o los siguientes:



Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término “halo” o “halógeno” significa un átomo de halógeno e incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 Tal como se lo utiliza en la presente memoria, el término “OH” se refiere a un grupo hidroxilo. Es un hecho bien conocido para alguien con experiencia en la especialidad que los grupos hidroxilos pueden ser sustituidos por equivalentes de grupos. Ejemplos de tales equivalentes de grupos funcionales que están contemplados por esta invención incluyen, pero sin limitarse a, éteres, sulfhidrilos, tioéteres y aminas primarias, secundarias o terciarias.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término “SH” hace referencia a un grupo sulfhidrilo. Se pretende, dentro de los alcances de la presente invención, que siempre que esté presente un grupo “SH” o “SR”, pueda ser también sustituido con cualquier otro estado de oxidación apropiado tal como SOR, SO₂R, o SO₃R.

- 10 Tal como se lo utiliza aquí, el término “alcoxilo (C_{1-n})” se refiere a un átomo de oxígeno unido adicionalmente a un radical alquilo (C_{1-n}). Ejemplos de alcoxilo (C₁₋₆) incluyen, pero sin limitarse a, metoxi (CH₃O-), etoxi (CH₃CH₂O-), *n*-propoxi (CH₃CH₂CH₂O-), 1-metiletoxi (*iso*-propoxi, (CH₃)₂CH₂O-), 1,1-dimetiletoxi (*terc*-butoxi, (CH₃)₃CO-), etc. Cuando un grupo alcoxi (C_{1-n}) se encuentra sustituido, se sobreentiende que está sustituido en la porción de alquilo (C_{1-n}) del mismo.



- 15 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término “alquil (C_{1-n})-tio” se refiere a un átomo de azufre unido adicionalmente a un radical alquilo (C_{1-n}). Ejemplos de alquil (C₁₋₆)-tio incluyen, pero sin limitarse a, metiltio (CH₃S-), etiltio (CH₃CH₂S-), *n*-propiltio (CH₃CH₂CH₂S-), 1-metileltio (*iso*-propiltio, (CH₃)₂CHS-), 1,1-dimetileltio (*terc*-butiltio, (CH₃)₃CS-), etc. Cuando un grupo alquil (C_{1-n})-tio se encuentra sustituido, se sobreentiende que está sustituido en la porción de alquilo (C_{1-n}) del mismo.

- 20 El término “oxo” tal como se lo utiliza aquí significa un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono como un sustituyente mediante un doble enlace (=O).

Se pretende que cuando se aplica el término “sustituido” en conjunción con un radical que tiene más de un resto tal como cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), tal sustitución se aplica a ambos restos, es decir, cada uno o ambos restos de alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con los sustituyentes definidos.

- 25 Tal como se lo emplea aquí, el término “COOH” se refiere a un grupo de ácido carboxílico. Se conoce en la técnica que los grupos de ácido carboxílico pueden estar sustituidos por equivalentes de grupos funcionales. Ejemplos de tales equivalentes de grupos funcionales que están contemplados por esta invención incluyen, pero sin limitarse a, ésteres, amidas, imidas, ácidos borónicos, ácidos fosfónicos, ácidos sulfónicos, tetrazoles, triazoles, N-acilsulfonildiamidas (RCONHSO₂NR₂), y N-acilsulfonamidas (RCONHSO₂R).

- 30 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término “equivalente de grupo funcional” tiene por propósito significar un elemento o grupo o un derivado sustituido del mismo, que es reemplazable por otro elemento o grupo que tiene propiedades electrónicas, de hibridación o de unión similares.

Los signos siguientes  y  se usan de modo intercambiable en subfórmulas para indicar el enlace, o en el caso de un grupo espirocíclico el átomo, que está unido al resto de la molécula según se definió.

- 35 Tal como se lo utiliza aquí, el término “marcador detectable” significa cualquier grupo que puede ser unido a la polimerasa o a un compuesto de fórmula I de modo tal que cuando el compuesto es asociado con la diana de la polimerasa, tal marcador permita el reconocimiento, ya sea directa o indirectamente, del compuesto de modo que pueda ser detectado, medido y cuantificado. Se pretende que ejemplos de tales “marcadores” incluyan, pero sin limitarse a, marcadores fluorescentes, marcadores quimioluminiscentes, marcadores colorimétricos, marcadores enzimáticos, isótopos radiactivos y rótulos de afinidad tales como biotina. Tales marcadores se unen al compuesto o a la polimerasa mediante métodos bien conocidos.

- 45 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término “rótulo de afinidad” significa un ligando (que puede ser unido a la polimerasa o a un compuesto de la fórmula I) cuya fuerte afinidad hacia un receptor puede ser usada para extraer de una solución la entidad a la cual el ligando está unido. Ejemplos de tales ligandos incluyen, pero sin limitarse a, biotina o un derivado de la misma, un polipéptido de histidina, una poliarginina, un resto de azúcar de amilosa o un epítipo definido reconocible por anticuerpos específicos. Tales rótulos de afinidad se unen al compuesto o a la polimerasa mediante métodos bien conocidos.

- 50 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término “grupo fotorreactivo” significa un grupo que es transformado después de activación por medio de luz, de un grupo inerte en una especie reactiva, tal como un radical libre. Tal grupo puede ser usado como, por ejemplo, una marcador de fotoafinidad. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitarse a, benzofenonas, azidas y similares.

El término “sal del mismo” significa cualquier sal de adición de ácido y/o de base de un compuesto de acuerdo con la invención, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

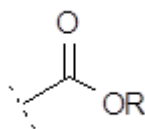
El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal de un compuesto de acuerdo con la invención que es, dentro de los alcances de un criterio médico responsable, adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, etc., impropias en proporción con una relación beneficio / riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y efectiva para su uso pretendido. El término incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales adecuadas se encuentran, por ejemplo, en S. M. Birge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, páginas 1-19.

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o por alguna otra razón, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfónico, ácido hemisulfúrico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenil-propiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico, y similares.

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o por alguna otra razón, formadas con bases inorgánicas tales como amoníaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, compuestos de amina cuaternarios, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de existencia natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetil-aminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabramina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etilen-diamina, resinas de poliamina, y similares. Bases no tóxicas orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

El término “éster del mismo” significa cualquier éster de un compuesto en el cual cualquiera de las funciones de carboxilo de la molécula está reemplazada por una función de alcóxicarbonilo incluyendo, pero sin limitarse a, ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término “éster farmacéuticamente aceptable” tal como se lo emplea aquí, ya sea solo o en combinación con otro sustituyente, significa ésteres del compuesto de acuerdo con la invención en el cual cualquiera de las funciones de carboxilo de la molécula, pero preferentemente el término carboxi, está reemplazado por una función de alcóxicarbonilo:



en el cual el resto R del éster se selecciona de alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *terc*-butilo, *n*-butilo); alcóxialquilo (por ejemplo, metoximetilo); alcóxiacilo (por ejemplo, acetoximetilo); aralquilo (por ejemplo, bencilo); ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo); arilo (por ejemplo, fenilo), opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcóxi (C₁₋₄). Otros ésteres adecuados pueden encontrarse en Design of Prodrugs [“Diseño de Pro-drogas”], Bundgaard, H.; Elsevier editor, (1985). Tales ésteres farmacéuticamente aceptables son usualmente hidrolizados *in vivo* cuando son inyectados en un mamífero y transformados en la forma de ácido del compuesto de acuerdo con la invención. Con respecto a los ésteres descritos anteriormente, a menos que se indique lo contrario, cualquier resto de alquilo presente contiene ventajosamente de 1 a 16 átomos de carbono, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono. Cualquier resto de arilo presente en tales ésteres comprende ventajosamente un grupo fenilo. En particular

los ésteres pueden ser ésteres de alquilo (C₁₋₁₆), un éster de bencilo sin sustituir, o un éster de bencilo sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), nitro o trifluorometilo.

El término “agente antivírico” tal como se lo emplea aquí significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren con los mecanismos tanto del hospedante como víricos necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Los agentes antivíricos incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, amantadina, VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), VX-498 (Vertex Pharmaceuticals), levovirin, viramidina, ceplene (maxamina), XTL-001 y XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals).

El término “otro agente anti-HCV” tal como se lo utiliza en la presente memoria significa aquellos agentes que son efectivos para disminuir o evitar el progreso de los síntomas de enfermedad relacionados con la hepatitis C. Tales agentes pueden ser seleccionados de: agentes inmunomoduladores, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, otros inhibidores de polimerasa de HCV o inhibidores de otra diana en el ciclo vital del HCV.

El término “agente inmunomodulador” tal como se lo emplea aquí significa aquellos agentes (compuestos o sustancias biológicas) que son efectivos para intensificar o potenciar la respuesta del sistema inmune en un mamífero. Agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin limitarse a, interferones clase I (tales como α -, β -, δ -, y ω -interferones, τ -interferones, interferones de consenso e interferones de asialo), interferones de clase II (tales como γ -interferones) y formas pegiladas de los mismos.

El término “Inhibidor de proteasa NS3 de HCV” tal como se lo utiliza aquí significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es efectivo para inhibir la función de la proteasa NS3 de HCV en un mamífero. Inhibidores de proteasa NS3 de HCV incluyen, pero sin limitarse a, aquellos compuestos descritos en los documentos WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 02/060926, US 2002/0177725, WO 03/053349, WO 03/062265, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 03/099316, WO 03/099274, WO 2004/032827, WO 2004/037855, WO 2004/043339, WO 2004/072243, WO 2004/093789, WO 2004/094452, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996, el candidato clínico de Boehringer Ingelheim identificado como BILN 2061 y el candidato clínico de Vertex identificado como VX-950.

El término “otro inhibidor de polimerasa de HCV” tal como se lo emplea en la presente memoria significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es efectivo para inhibir la función de polimerasa de HCV en un mamífero, teniendo en este caso el agente una estructura diferente de los compuestos de acuerdo con esta invención y preferentemente se une a un sitio de la polimerasa de HCV distinto del sitio al que se dirigen los compuestos de acuerdo con esta invención. Otros inhibidores de polimerasa de HCV incluyen no nucleósidos, por ejemplo, aquellos compuestos descritos en: WO 2004/087714 (IRBM), WO 04/005286 (Gilead), WO 04/002977 (Pharmacia), WO 04/002944 (Pharmacia), WO 04/002940 (Pharmacia), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/099824 (Wyeth), WO 03/099275 (Wyeth), WO 03/099801 (GSK), WO 03/097646 (GSK), WO 03/095441 (Pfizer), WO 03/090674 (Viropharma), WO 03/084953 (B&C Biopharm), WO 03/082265 (Fujisawa), WO 03/082848 (Pfizer), WO 03/062211 (Merck), WO 03/059356 (GSK), EP 1321463 (Shire), WO 03/040112 (Rigel), WO 03/037893 (GSK), WO 03/037894 (GSK), WO 03/037262 (GSK), WO 03/037895 (GSK), WO 03/026587 (BMS), WO 03/002518 (Dong Wha), WO 03/000254 (Japan Tobacco), WO 02/100846 A1 (Shire), WO 02/100851 A2 (Shire), WO 02/098424 A1 (GSK), WO 02/079187 (Dong Wha), WO 03/02/20497 (Shionogi), WO 02/06246 (Merck), WO 01/47883 (Japan Tobacco), WO 01/85172 A1 (GSK), WO 01/85720 (GSK), WO 01/77091 (Tularik), WO 00/18231 (Viropharma), WO 00/13708 (Viropharma), WO 01/10573 (Viropharma) WO 00/06529 (Merck), EP 1 256 628 A2 (Agouron), WO 02/04425 (Boehringer Ingelheim) WO 03/007945 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010141 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/064925 (Boehringer Ingelheim) y WO 2004/065367 (Boehringer Ingelheim). Por otra parte, otros inhibidores de polimerasa de HCV incluyen también análogos de nucleósido, por ejemplo, aquellos compuestos descritos en: WO 04/007512 (Merck/Isis), WO 04/003000 (Idenix), WO 04/002999 (Idenix), WO 04/0002422 (Idenix), WO 04/003138 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/093290 (Genelabs), WO 03/087298 (Biocryst), WO 03/062256 (Ribapharm), WO 03/062255 (Ribapharm), WO 03/061385 (Ribapharm), WO 03/026675 (Idenix), WO 03/026589 (Idenix), WO 03/020222 (Merck), WO 03/000713 (Glaxo), WO 02/100415 (Hoffmann-La Roche), WO 02/1094289 (Hoffmann-La Roche), WO 02/051425 (Mitsubishi), WO 02/18404 (Hoffmann-La Roche), WO 02/069903 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.), WO 02/057287 (Merck/Isis), WO 02/057425 (Merck/Isis), WO 01/90121 (Idenix), WO 01/60315 (Shire) y WO 01/32153 (Shire).

El término “inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV” tal como se lo utiliza en la presente memoria significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación de HCV en un mamífero por un camino diferente a la inhibición de polimerasa de ARN dependiente de ARN de HCV. Esto incluye agentes que interfieren con los mecanismos tanto del hospedante como del HCV víricos necesarios para la formación y/o replicación de HCV en un mamífero. Inhibidores de otra diana en el ciclo vital del HCV incluyen, pero sin limitarse a, agentes que inhiben una diana seleccionada de una helicasa de HCV, proteasa NS2/3 de HCV e IRES de HCV y agentes que interfieren con la función de otras dianas víricas incluyendo, pero sin limitarse a, una proteína NS5A.

El término “inhibidor de HIV” tal como se lo utiliza en la presente memoria significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación de HIV en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren con los mecanismos tanto del hospedante como víricos necesarios para la formación y/o replicación de HIV en un mamífero. Inhibidores HIV incluyen, pero sin limitarse a, inhibidores de nucleósido, inhibidores de no nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de fusión e inhibidores de integrasa.

El término “inhibidor de HAV” tal como se lo utiliza en la presente memoria significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación de HAV en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren con los mecanismos tanto del hospedante como víricos necesarios para la formación y/o replicación de HAV en un mamífero. Inhibidores de HAV incluyen, pero sin limitarse a, vacunas de hepatitis A, por ejemplo, Havrix® (GlaxoSmithKline), VAQTA® (Merck) y Avaxim® (Aventis Pasteur).

El término “inhibidor de HBV” tal como se lo emplea aquí significa un agente (compuesto o sustancia biológica) que es efectivo para inhibir la formación y/o replicación de HBV en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren con los mecanismos tanto del hospedante como víricos necesarios para la formación y/o replicación de HBV en un mamífero. Inhibidores de HBV incluyen agentes que inhiben la polimerasa de ADN vírica de HBV o vacunas de HBV. Ejemplos específicos de inhibidores de HBV incluyen, pero sin limitarse a, lamivudina (epivir-HBV®), adefovir dipivoxil, entecavir, FTC (coviracil®), DAPD (DXG), L-FMAU (clevudine®), AM365 (amrad), Ldt (telbivudina), monoval-LdC (valtorcitabine), ACH-126.443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), racivir (RCV), flúor-L y D nucleósidos, robustaflavona, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), imino-azúcares (nonil-DNJ) (Synergy), HepBzyme; y productos inmunomoduladores tales como: interferón alfa 2b, HE2000 (Hollis-Eden), Theradigm (Epimmune), EHT 899 (Enzo Biochem), thymosin alfa-1 (zadaxin®), vacuna de ADN de HBV (PowderJect), vacuna de ADN de HBV (Jefferson Center), antígeno de HBV (OraGen), BayHep B® (Bayer), Nabi-HB (Nabi) y anti-hepatitis B (Cangene); y productos de vacuna de HBV tales como los siguientes: engerix B, recombinax HB, GenHevac B, hepacare, Bio-Hep B, Twin-Rix, comvax, hexavac.

El término “interferón clase I” tal como se lo utiliza en la presente memoria significa un interferón seleccionado de un grupo de interferones que se unen todos al receptor de tipo I. Esto incluye interferones de clase I producidos tanto natural como sintéticamente. Ejemplos de interferones de clase I incluyen, pero sin limitarse a, α -, β -, δ -, ω -interferones, τ -interferones, interferones de consenso e interferones de asialo, y formas pegiladas de los mismos.

El término “interferón clase II” tal como se lo utiliza en la presente memoria significa un interferón seleccionado de un grupo de interferones que se unen todos al receptor de tipo II. Ejemplos de interferones de clase II incluyen, pero sin limitarse a, γ -interferones y formas pegiladas de los mismos.

Como se ha analizado anteriormente, está contemplada la terapia de combinación en la cual un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, es co-administrado con al menos un agente adicional seleccionado de: un agente antivírico, un agente inmunomodulador, un inhibidor de proteasa NS3 de HCV, otro inhibidor de polimerasa de HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, un inhibidor de HIV, un inhibidor de HAV y un inhibidor de HBV. Se suministran ejemplos de estos agentes en la sección anterior de definiciones. Ejemplos específicos preferidos de tales agentes se enumeran seguidamente:

- agentes antivíricos: ribavirina o amantadina;
- agentes inmunomoduladores: interferones clase I, interferones clase II o formas pegiladas de los mismos;
- inhibidores de proteasa NS3 de HCV;
- otros inhibidores de la polimerasa de HCV: inhibidores de nucleósido o de no nucleósido;
- un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV que inhibe una diana seleccionada de: helicasa NS3, proteasa NS2/3 de HCV y sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) o un agente que interfiere con la función de una proteína NS5A;
- inhibidores de HIV: inhibidores de nucleósido, inhibidores de no-nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de fusión o inhibidores de integrasa; o
- inhibidores de HBV: agentes que inhiben polimerasa de ADN vírica de HBV o un agente que es una vacuna de HBV.

Estos agentes adicionales pueden ser combinados con los compuestos de esta invención para generar una forma de dosificación farmacéutica única. Alternativamente estos agentes adicionales pueden ser administrados separadamente al paciente como parte de una forma de dosificación múltiple, por ejemplo, utilizando un kit. Tales agentes adicionales pueden ser administrados al paciente antes de, concurrentemente con, o a continuación de la

administración de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "tratamiento" significa la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar síntomas de hepatitis C y/o para reducir la carga vírica en un paciente.

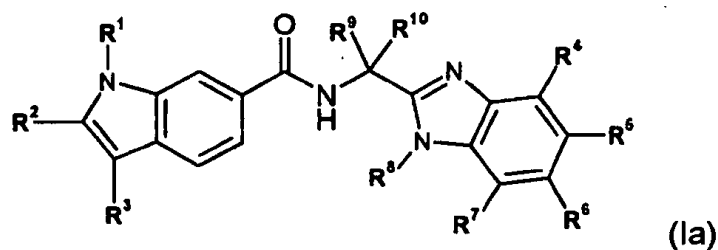
Tal como se lo emplea en la presente memoria, el término "prevención" significa la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

10 **Realizaciones preferidas de la descripción**

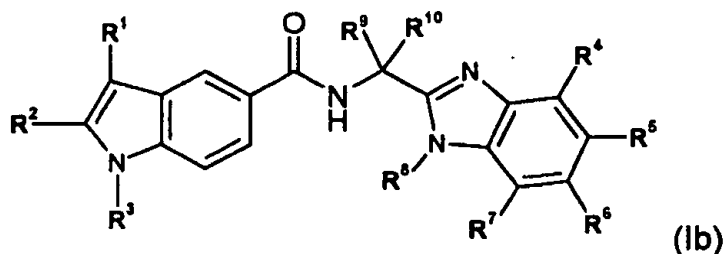
A menos que se especifique lo contrario, todos los grupos y sustituyentes, incluyendo, pero sin limitarse a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R²¹, R⁵⁰, R^{N1}, R^{N2}, A, B, y Het, tienen las definiciones según se ha indicado anteriormente y según se indica en lo que sigue. A continuación, se describen las realizaciones, grupos y sustituyentes preferidos de la descripción.

15 **Núcleo:**

Esta invención comprende compuestos de la fórmula Ia:



Alternativamente, esta invención comprende compuestos de la fórmula Ib:



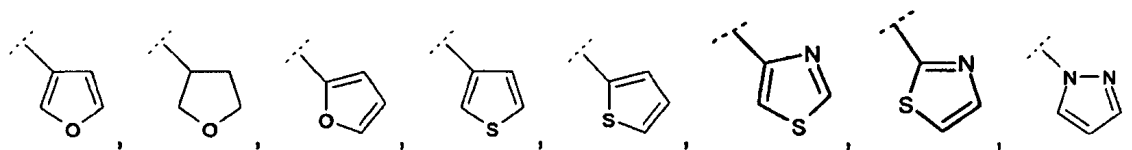
20 **R¹:**

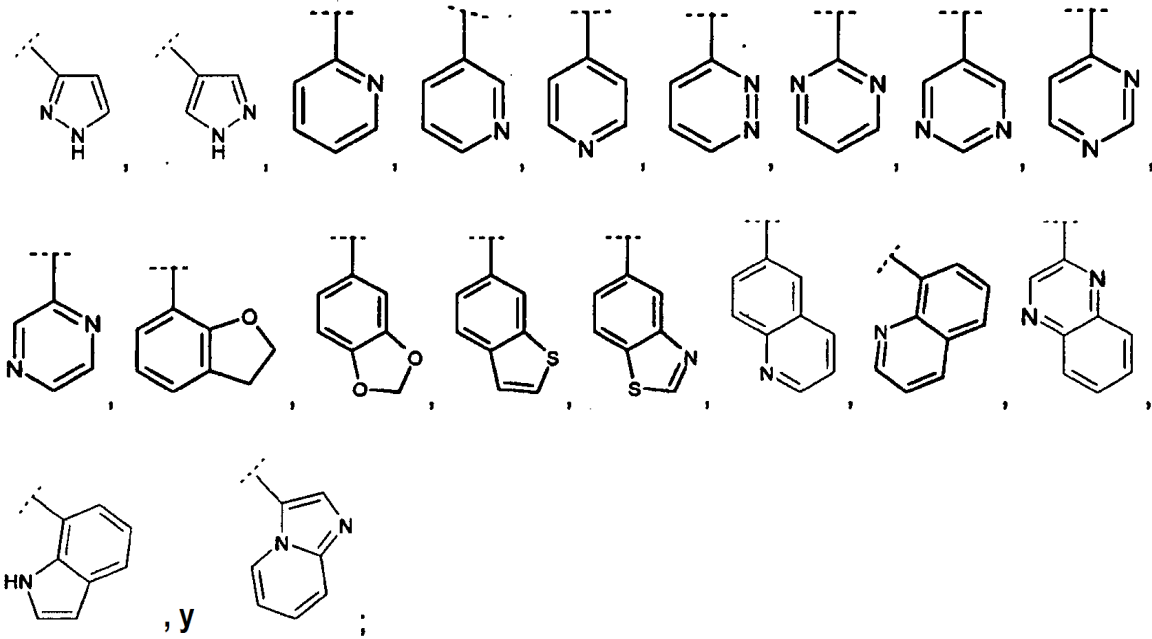
De acuerdo con una realización preferida de esta invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo.

De modo más preferido, R¹ es metilo.

R²:

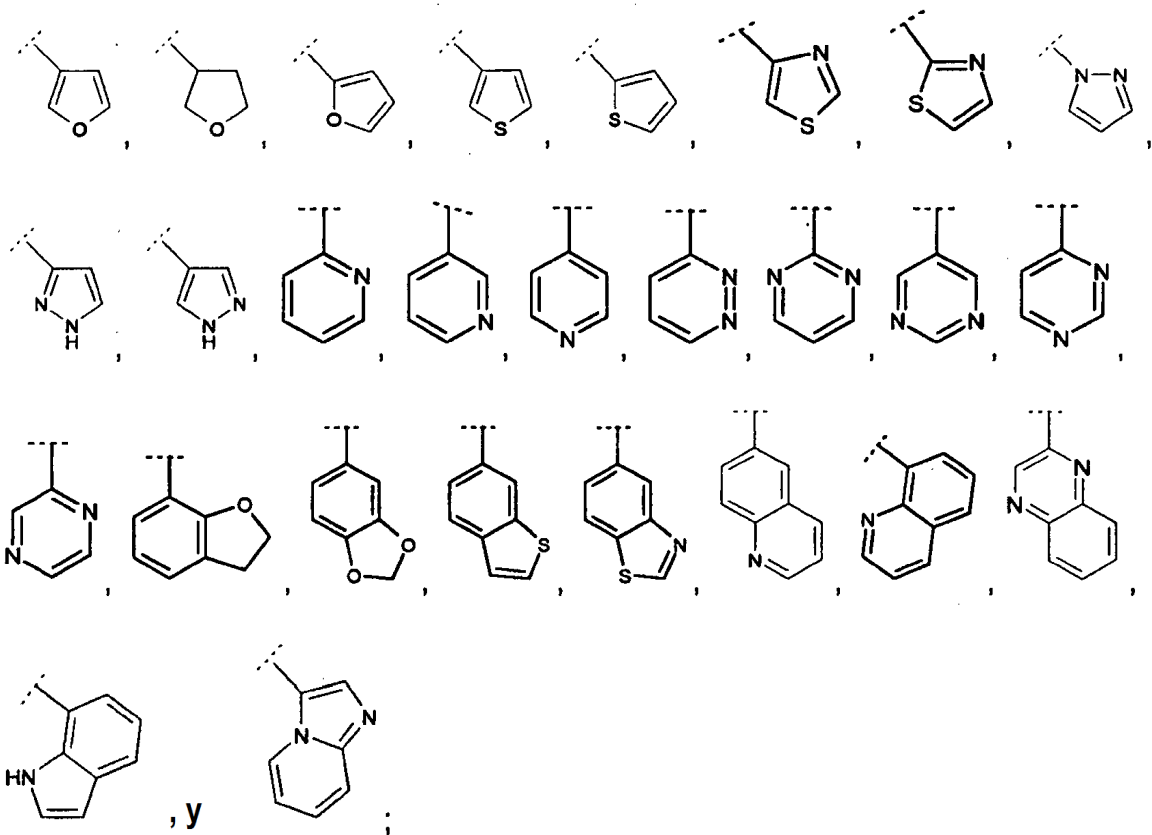
25 Preferentemente, R² es seleccionado de halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo y Het se selecciona del grupo de fórmulas





5 en donde dichos fenilo y Het están sin sustituir o sustituidos con R^{21} , en donde R^{21} es como se define en la presente memoria.

De modo más preferido, R^2 se selecciona de Br, Cl, ciano, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, etenilo, 1-metilenilo, etinilo, ciclopropilo, fenilo y Het se selecciona del grupo de fórmulas:



10

en donde dichos fenilo y Het están sin sustituir o sustituidos con R²¹, en donde R²¹ es como se define en la presente memoria.

R²¹:

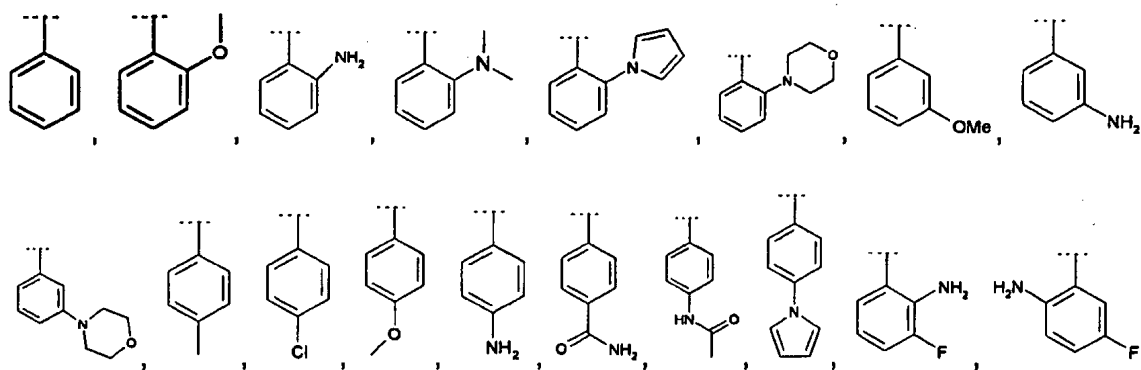
Preferentemente, R²¹ es 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

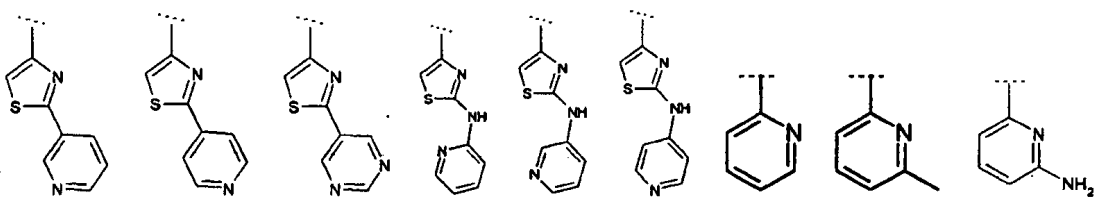
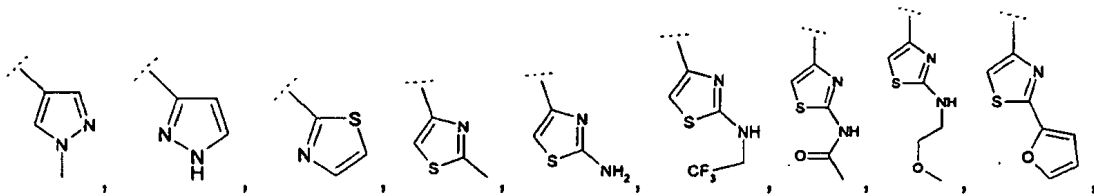
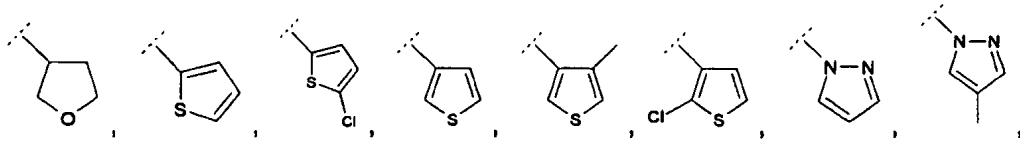
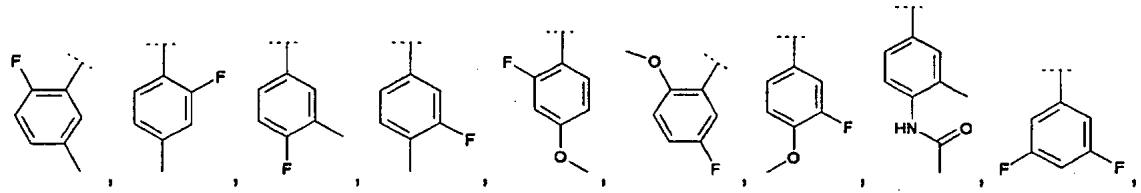
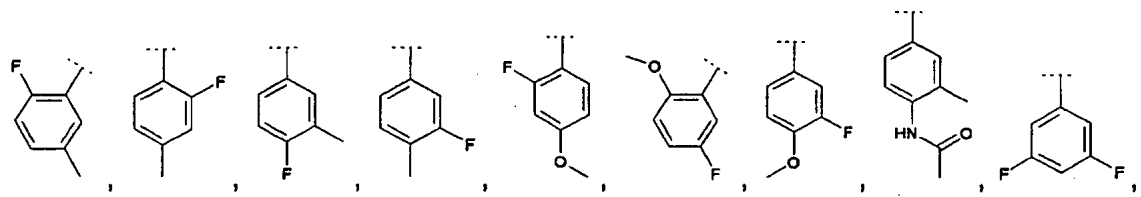
- 5 - de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, y
- de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:
- a) hidroxilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄); en donde dichos alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres átomos de halógeno;
- b) -NR^{N2}R^{N1} en donde
- 10 R^{N1} se selecciona de H, alquilo (C₁₋₃), -CO-alquilo (C₁₋₃), -CO-O-alquilo (C₁₋₃) y Het; en donde las porciones de alquilo de cada uno de dichos alquilo (C₁₋₃), -CO-alquilo (C₁₋₃), y -CO-O-alquilo (C₁₋₃) están sustituidas opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi (C₁₋₆), y en donde dicho Het es un heterociclo monocíclico saturado, no saturado o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; y
- 15 R^{N2} es H o alquilo (C₁₋₃),
- c) -CONR^{N2}R^{N1}, en donde R^{N2} y R^{N1} son independientemente seleccionados en cada caso de H, alquilo (C₁₋₃); y
- d) Het, en donde Het es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S.

De modo más preferido R²¹ es 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

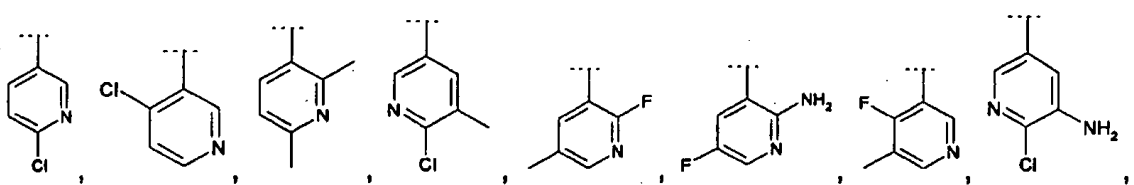
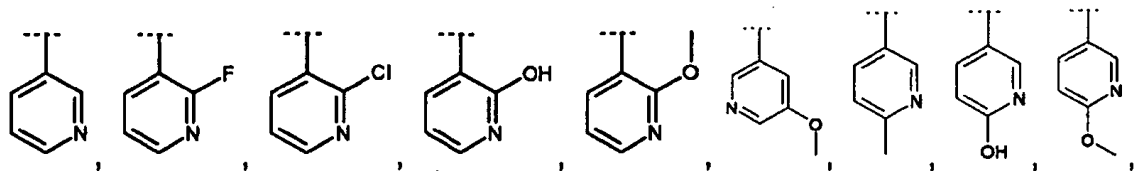
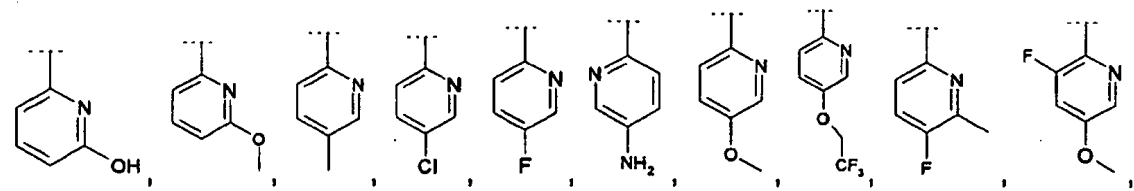
- 20 - de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de flúor, cloro y bromo; y
- de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:
- a) hidroxilo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi o 1-metiletoxi; en donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi y 1-metiletoxi se encuentran opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres átomos de halógeno;
- 25 b) -N(CH₃)₂ o -NHR^{N1} en donde
- R^{N1} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, -CO-CH₃, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo;
- en donde dichos metilo, etilo, propilo y 1-metiletilo se encuentran opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi (C₁₋₃);
- c) -CONH₂; y
- 30 d) 3-piridilo, 4-piridilo, 5-pirimidinilo, 2-furilo, 1-pirrolilo y 1-morfolino.

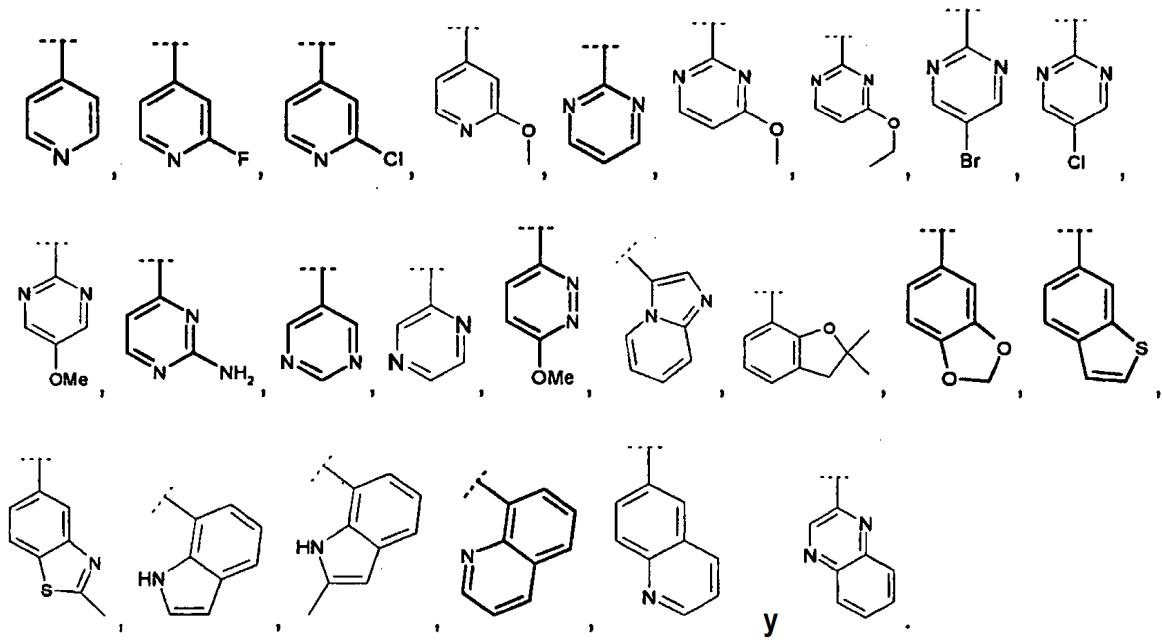
Preferentemente, por lo tanto, R² se selecciona de Br, Cl, ciano, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, etenilo, 1-metiletlenilo, etinilo,





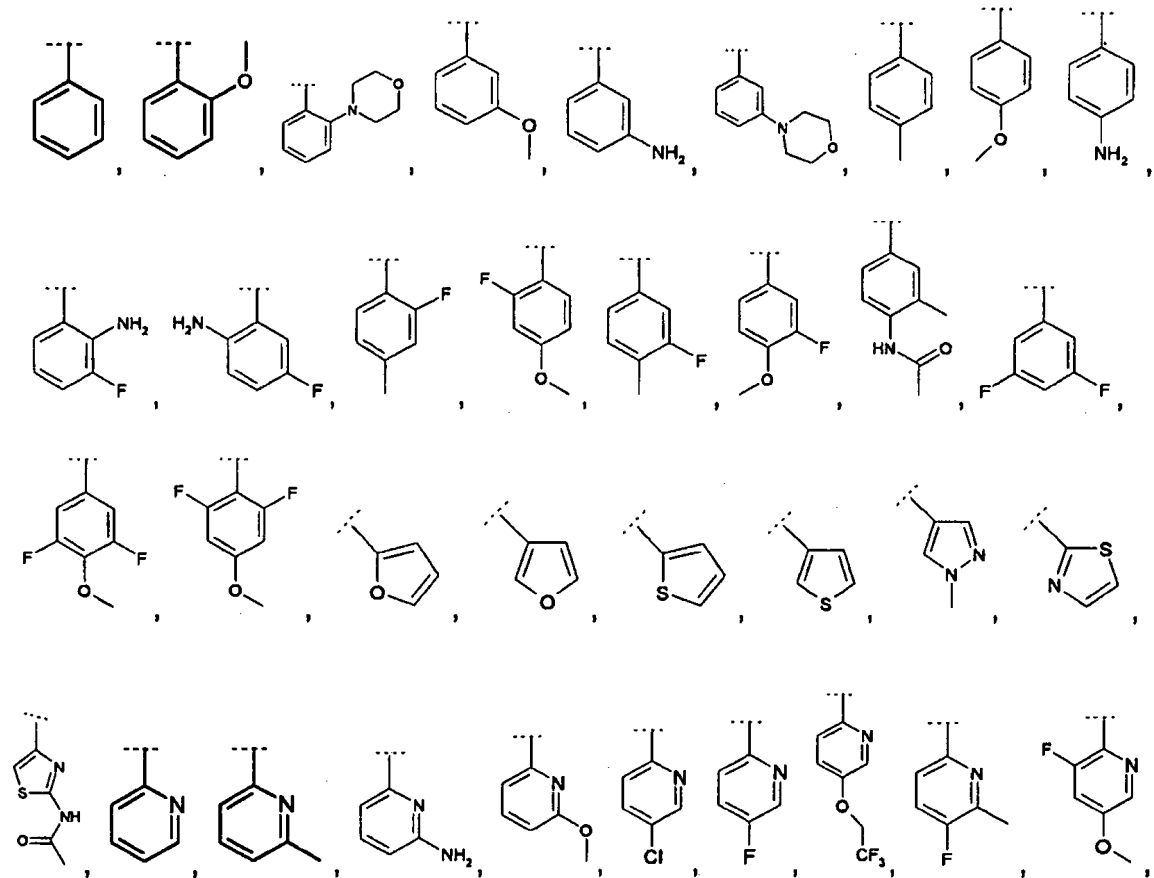
5

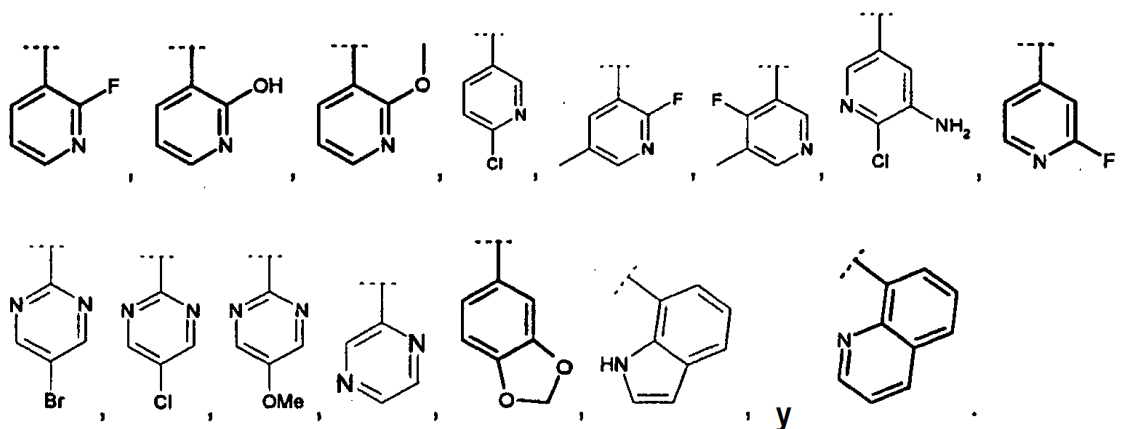




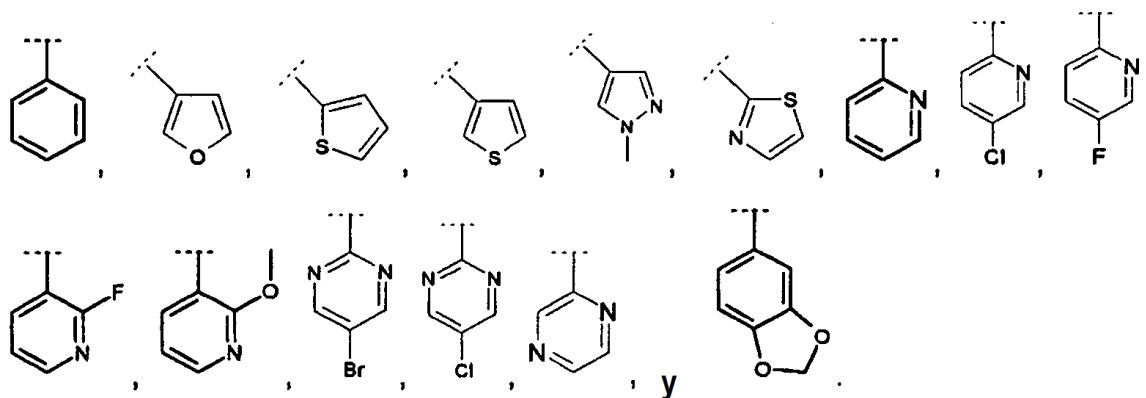
De modo más preferido, R² se selecciona de ciclopropilo, etenilo, 1-metilenilo,

5

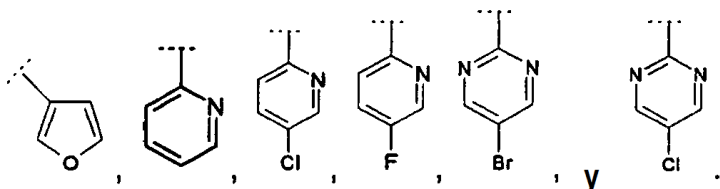




De modo aún más preferido, R² se selecciona de



5 Del modo más preferido, R² se selecciona de



R³:

Preferentemente, R³ es ciclopentilo, o ciclohexilo, encontrándose opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de flúor.

10 De modo más preferido, R³ es ciclopentilo, o ciclohexilo.

R⁴ y R⁷:

Preferentemente, R⁴ es H o halógeno y R⁷ es H.

De modo más preferido, R⁴ es H o Cl y R⁷ es H.

Del modo más preferido, R⁴ y R⁷ son ambos H.

15 R⁵ y R⁶:

Preferentemente, uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de:

a) alqueniilo (C₂₋₄) sustituido con -COOH o -CONHR^{N1}, en donde R^{N1} se selecciona de H y alquilo (C₁₋₃), encontrándose dicho alqueniilo opcionalmente sustituido además con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de alquilo (C₁₋₃) y halógeno;

5 b) fenilo o Het, encontrándose sustituidos opcionalmente en cada caso con uno o dos sustituyentes seleccionados en cada caso independientemente de:

I. -OH, oxo, -COOH;

10 II. alquilo (C₁₋₃) opcionalmente sustituido con fenilo o -N(R^{N2})R^{N1}, en donde R^{N1} y R^{N2} son independientemente seleccionados en cada caso de H, alquilo (C₁₋₃), o R^{N1} y R^{N2} están unidos conjuntamente con el átomo de N con el cual están vinculados para formar un heterociclo monocíclico saturado, no saturado o aromático de 5 o 6 miembros, que tiene opcionalmente de modo adicional uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S; y

III. -N(R^{N2})R^{N1}, en donde R^{N1} se selecciona de H, alquilo (C₁₋₃) y -COalquilo (C₁₋₃), y R^{N2} es H o alquilo (C₁₋₃);

en donde Het es un heterociclo monocíclico saturado, no saturado o aromático de 5 o 6 miembros, que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, y

15 c) -COOH;

y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona de H, NHR^{N1}, alquilo (C₁₋₃) y alcoxi (C₁₋₃), en donde R^{N1} se selecciona de H y -CO-O-alquilo (C₁₋₆).

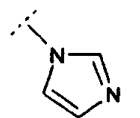
De modo más preferido, uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de:

20 a) alqueniilo (C₂₋₄) sustituido con -COOH o -CONH₂, y opcionalmente sustituido además con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁₋₃) y halógeno; y

b) fenilo o Het, encontrándose sustituidos opcionalmente en cada caso con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

I. -OH, oxo, -COOH;

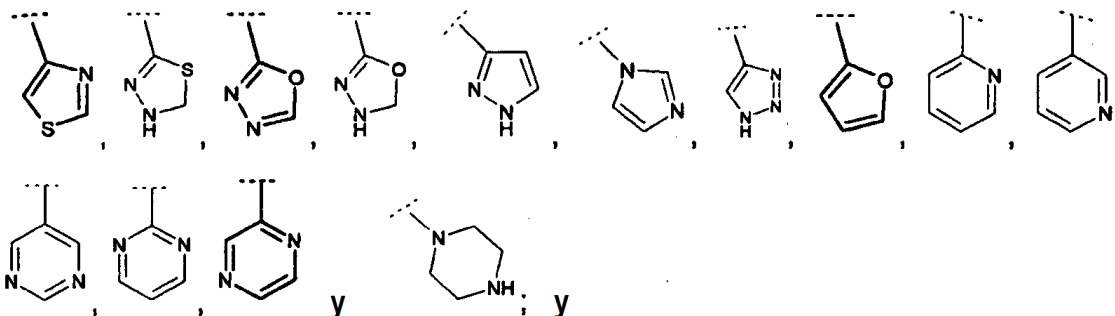
25 II. alquilo (C₁₋₃) opcionalmente sustituido con fenilo, -N(CH₃)₂, o



; y

III. -NH₂, -N(CH₃)₂ y -NHCOCH₃;

en donde Het se selecciona de las fórmulas:



c) -COOH;

y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona de H, metilo, metoxi, etoxi, -NH₂ y -NHCO- OCH(CH₃)₂.

30 De modo aún más preferido, uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de:

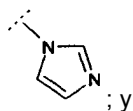
a) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$, opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo, etilo y flúor; y

b) fenilo, opcionalmente sustituido con NH_2 , o

Het, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

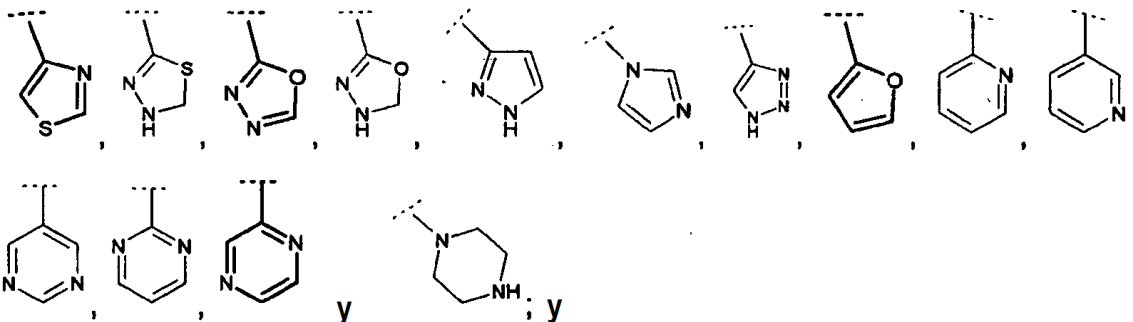
5 I. $-\text{OH}$, oxo, $-\text{COOH}$;

II. metilo o etilo, opcionalmente sustituidos en cada caso con fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o



III. $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{NHCOCH}_3$;

en donde Het se selecciona de las fórmulas:

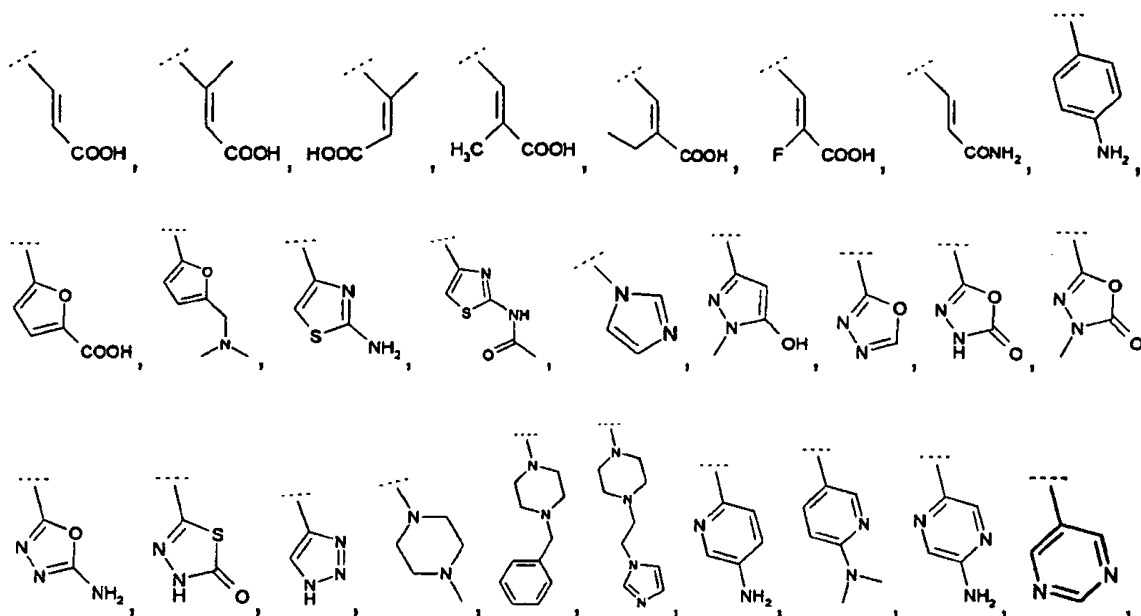


10

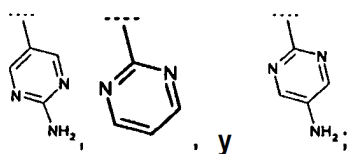
c) $-\text{COOH}$;

y el otro de R^5 y R^6 se selecciona de H, metilo, metoxi, etoxi, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCO}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

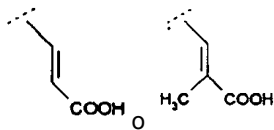
De modo aún más preferido, uno de R^5 y R^6 se selecciona de $-\text{COOH}$,



15

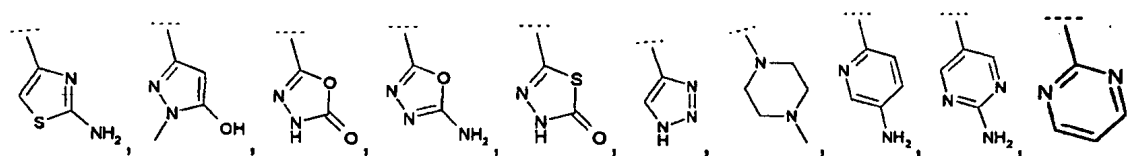


y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona de H, metilo, metoxi, etoxi, -NH₂ y -NHCO- OCH(CH₃)₂.

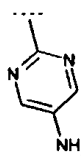


Del modo más preferido, uno de R⁵ y R⁶ es o , y el otro de R⁵ y R⁶ es H.

Alternativamente, del modo más preferido uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de:



5



Y ; y el otro de R⁵ y R⁶ es H.

R⁸:

Preferentemente, R⁸ es seleccionado de alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₄₋₆), y cicloalquil (C₃₋₄)-alquilo (C₁₋₃), en donde el alquilo (C₁₋₅) está opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁₋₃) o de uno a tres átomos de flúor.

10 De modo más preferido, R⁸ es seleccionado de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo y 2-metoxietilo.

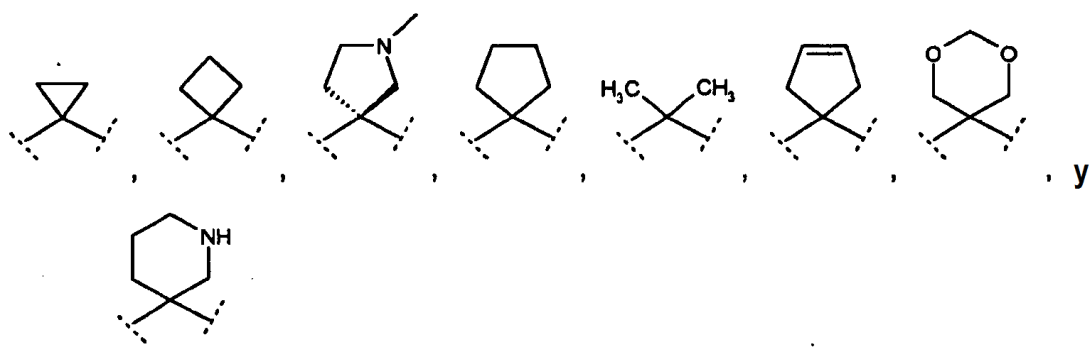
Del modo más preferido, R⁸ es metilo.

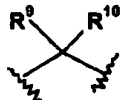
R⁹ y R¹⁰:

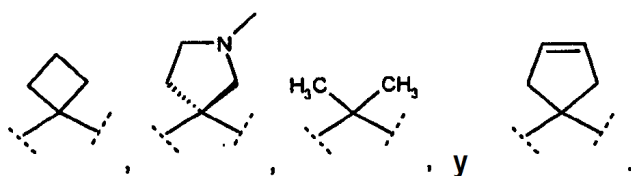
15 Preferentemente, R⁹ y R¹⁰ son seleccionados independientemente en cada caso de alquilo (C₁₋₃) o R⁹ y R¹⁰ están unidos conjuntamente con el átomo de C con el cual están vinculados, para formar cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalqueno (C₅₋₆), o un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N; en donde dichos cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo se encuentran opcionalmente sustituidos en cada caso con alquilo (C₁₋₄).





De modo más preferido, el grupo es seleccionado de:

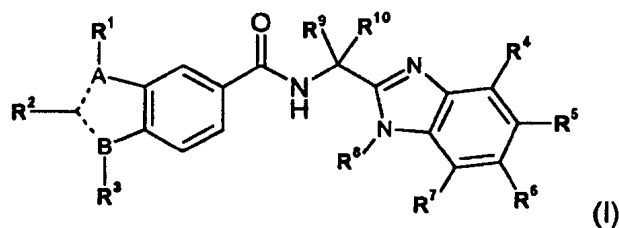


De modo aún más preferido, el grupo  es seleccionado de:



Del modo más preferido, el grupo  es .

5 Comprendidos dentro de los alcances de la invención se encuentran compuestos de la fórmula I



en la cual:

cualquiera de A o B es N y el otro de A o B es C, en donde - - - entre dos átomos de C representa un doble enlace y - - - entre un átomo de C y un átomo de N representa un enlace sencillo;

10 R¹ es H o alquilo (C₁₋₆);

R² es halógeno, arilo o Het, encontrándose dichos arilo y Het opcionalmente sustituidos con R²¹,

en donde R²¹ es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, -CN, -N(R^{N2})R^{N1}, halógeno, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)-tio, Het y -CO-N(R^{N2})R^{N1},

15 en donde dichos alquilo, alcoxi y alquiltio están sustituidos opcionalmente en cada caso con uno, dos o tres átomos de halógeno;

R³ es cicloalquilo (C₅₋₆); opcionalmente sustituido con de uno a cuatro átomos de halógeno;

R⁴ y R⁷ se seleccionan independientemente en cada caso de H, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)-tio, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -N(alquilo (C₁₋₆))₂ y halógeno;

uno de R^5 y R^6 se selecciona de $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$, Het y alqueno (C_{2-6}), en donde Het, alqueno (C_{2-6}) y $\text{R}^{\text{N}1}$ o cualquier heterociclo formado entre $\text{R}^{\text{N}2}$ y $\text{R}^{\text{N}1}$ están opcionalmente sustituidos en cada caso con R^{50} ;

en donde R^{50} es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de alquilo (C_{1-6}), $-\text{COOH}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ y halógeno,

5 y el otro de R^5 y R^6 se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-tio y $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$;

R^8 es alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}) o cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6});

en donde dichos alquilo, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo están sustituidos opcionalmente en cada caso con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio;

10 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente en cada caso de alquilo (C_{1-6}); o R^9 y R^{10} están unidos conjuntamente con el átomo de carbono con el cual están vinculados para formar cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalqueno (C_{5-7}) o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente en cada caso de O, N y S;

en donde dichos cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo están sustituidos opcionalmente en cada caso con alquilo (C_{1-4});

15 $\text{R}^{\text{N}1}$ se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), $-\text{CO}$ -alquilo (C_{1-6}), $-\text{CO}$ -O-alquilo (C_{1-6}) y Het;

en donde dichos alquilo y cicloalquilo están todos sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio; y

$\text{R}^{\text{N}2}$ es H o alquilo (C_{1-6}); o

20 $\text{R}^{\text{N}2}$ y $\text{R}^{\text{N}1}$ pueden estar unidos conjuntamente con el átomo de N con el cual están vinculados para formar un heterociclo que contiene N saturado, no saturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterobiciclo que contiene N de 8, 9, 10 u 11 miembros, teniendo cada uno opcionalmente de modo adicional de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente en cada caso de O, N y S;

25 en donde el heterociclo o heterobiciclo formado por $\text{R}^{\text{N}2}$ y $\text{R}^{\text{N}1}$ está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio;

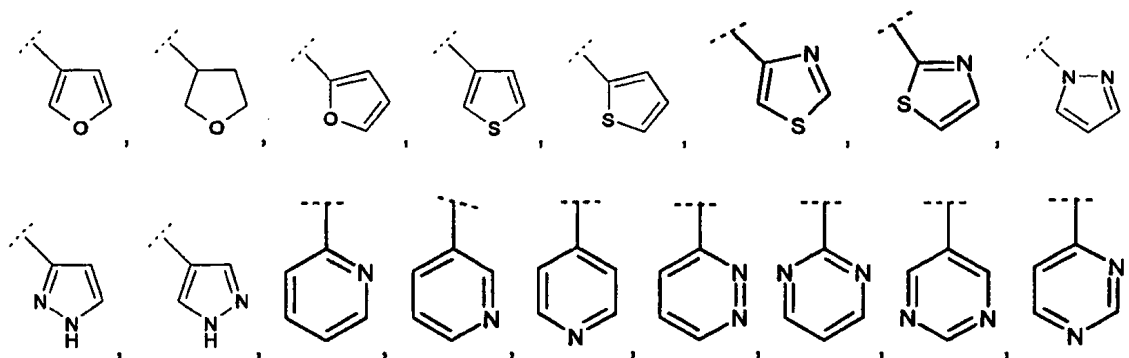
en donde Het se define como un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, no saturado o aromático, o un heterobiciclo de 8, 9, 10 u 11 miembros que tiene, siempre que sea posible, de 1 a 5 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, no saturado o aromático;

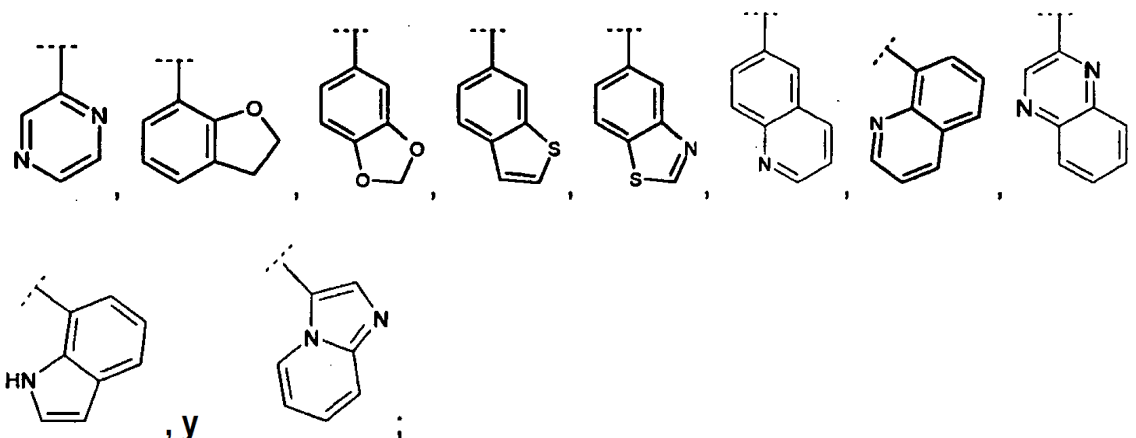
30 o una sal del mismo.

También comprendidos dentro de los alcances de la presente invención se encuentran compuestos de la fórmula I, en particular de la fórmula Ia o Ib, en la cual:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo;

35 R^2 se selecciona de halógeno, ciano, alquilo (C_{1-4}), alqueno (C_{2-4}), alquilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fenilo y Het es seleccionado del grupo de fórmulas:





en donde dichos fenilo y Het están sin sustituir o sustituidos con R^{21} , en donde R^{21} es 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

5 - 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, y

- 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

a) hidroxi, alquilo (C_{1-4}) o alcoxi (C_{1-4}); en donde dichos alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres átomos de halógeno;

b) $-NR^{N2}R^{N1}$ en donde

10 R^{N1} se selecciona de H, alquilo (C_{1-3}), $-CO-$ alquilo (C_{1-3}), $-CO-O-$ alquilo (C_{1-3}) y Het; en donde las porciones de alquilo de cada uno de dichos alquilo (C_{1-3}), $-CO-$ alquilo (C_{1-3}), y $-CO-O-$ alquilo (C_{1-3}) están sustituidas opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi (C_{1-6}), y en donde dicho Het es un heterociclo monocíclico saturado, no saturado o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; y

15 R^{N2} es H o alquilo (C_{1-3}),

c) $-CONR^{N2}R^{N1}$, en donde R^{N2} y R^{N1} son seleccionados independientemente en cada caso de H, alquilo (C_{1-3}); y

d) Het, en donde dicho Het es heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos, independientemente seleccionados en cada caso de N, O y S;

R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituidos en cada caso con de uno a cuatro átomos de flúor;

20 R^4 es H o halógeno y R^7 es H;

uno de R^5 y R^6 se selecciona de:

a) alqueno (C_{2-4}) sustituido con $-COOH$ o $-CONHR^{N1}$, en donde R^{N1} se selecciona de H y alquilo (C_{1-3}), encontrándose dicho alqueno opcionalmente sustituido además con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de alquilo (C_{1-3}) y halógeno;

25 b) fenilo o Het, encontrándose sustituidos opcionalmente en cada caso con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

I. $-OH$, oxo, $-COOH$;

30 II. alquilo (C_{1-3}) opcionalmente sustituido con fenilo o $-N(R^{N2})R^{N1}$, en donde R^{N1} y R^{N2} son seleccionados independientemente en cada caso de H y alquilo (C_{1-3}), o R^{N1} y R^{N2} están unidos conjuntamente con el átomo de N con el cual están vinculados para formar un heterociclo que contiene N monocíclico saturado, no saturado o aromático de 5 o 6 miembros, que tiene opcionalmente de modo adicional uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, y

III. $-N(R^{N2})R^{N1}$, en donde R^{N1} se selecciona de H, alquilo (C_{1-3}) y $-CO$ alquilo (C_{1-3}), y R^{N2} es H o alquilo (C_{1-3});

en donde Het es un heterociclo monocíclico saturado, no saturado o aromático de 5 o 6 miembros, que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, N y S; y

c) $-\text{COOH}$;

5 y el otro de R^5 y R^6 se selecciona de H, NHR^{N1} , alquilo (C_{1-3}) y alcoxi (C_{1-3}), en donde R^{N1} se selecciona de H y $-\text{CO}-\text{O}-\text{alquilo}$ (C_{1-6});

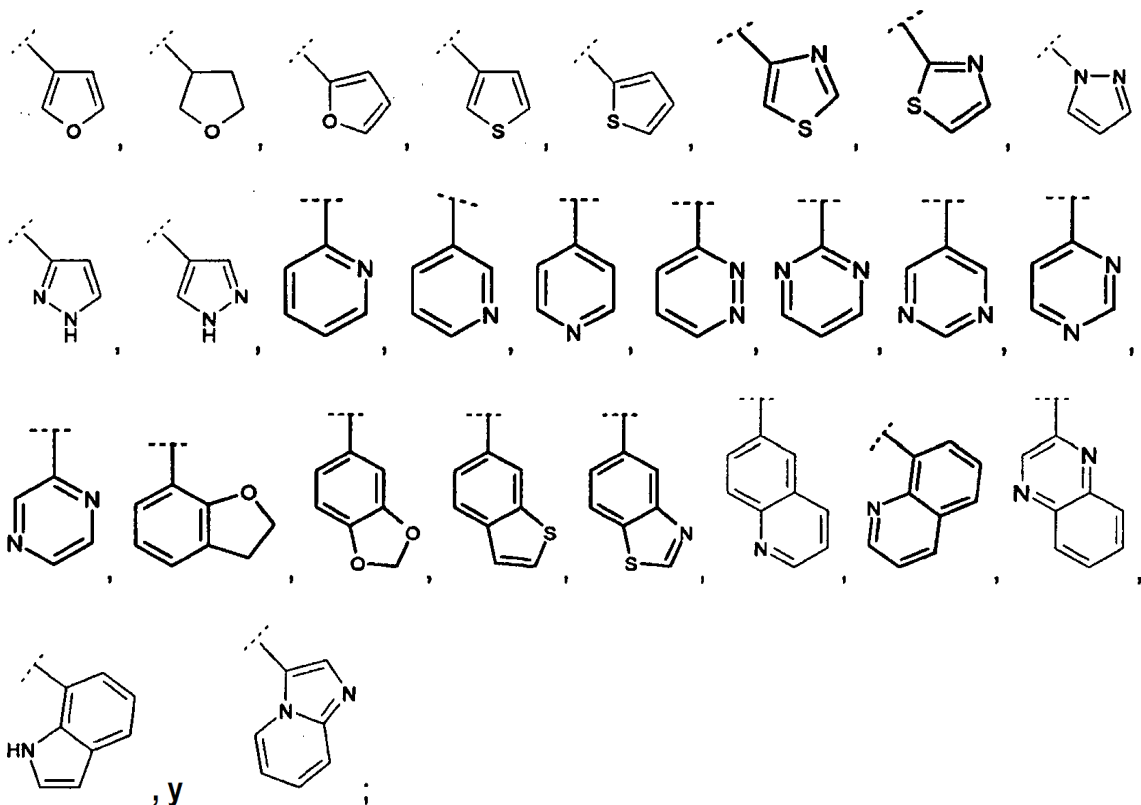
R^8 es seleccionado de alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{4-6}) y cicloalquil (C_{3-4})-alquilo (C_{1-3}), en donde el alquilo (C_{1-5}) está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-3}) o de uno a tres átomos de flúor; y

10 R^9 y R^{10} son seleccionados independientemente en cada caso de alquilo (C_{1-3}); o R^9 y R^{10} están unidos conjuntamente con el átomo de carbono con el cual están vinculados para formar cicloalquilo (C_{3-6}), cicloalqueno (C_{5-6}) o un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de O y N; en donde dichos cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo están sustituidos opcionalmente con alquilo (C_{1-4}).

De modo más preferido,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo;

15 R^2 se selecciona de Br, Cl, ciano, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, etenilo, 1-metiletlenilo, etenilo, ciclopropilo, fenilo y Het es seleccionado del grupo de fórmulas:



20 en donde dichos fenilo y Het están sin sustituir o sustituidos con R^{21} , en donde R^{21} es 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

- de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de flúor, cloro y bromo, y
- de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

25 a) hidroxilo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi o 1-metiletoxi; en donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi y 1-metil-etoxi se encuentran opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres átomos de halógeno;

b) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{NHR}^{\text{N1}}$ en donde

R^{N1} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo;

en donde dichos metilo, etilo, propilo y 1-metiletilo se encuentran opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi (C_{1-3});

c) $-\text{CONH}_2$; y

5 d) 3-piridilo, 4-piridilo, 5-pirimidinilo, 2-furilo, 1-pirrolilo y 1-morfolino;

R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de flúor;

R^4 es H o halógeno y R^7 es H;

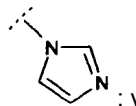
uno de R^5 y R^6 se selecciona de:

10 a) alqueno (C_{2-4}) sustituido con $-\text{COOH}$ o $-\text{CONH}_2$, y opcionalmente sustituido además con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo (C_{1-3}) y halógeno; y

b) fenilo o Het, encontrándose sustituidos opcionalmente en cada caso con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

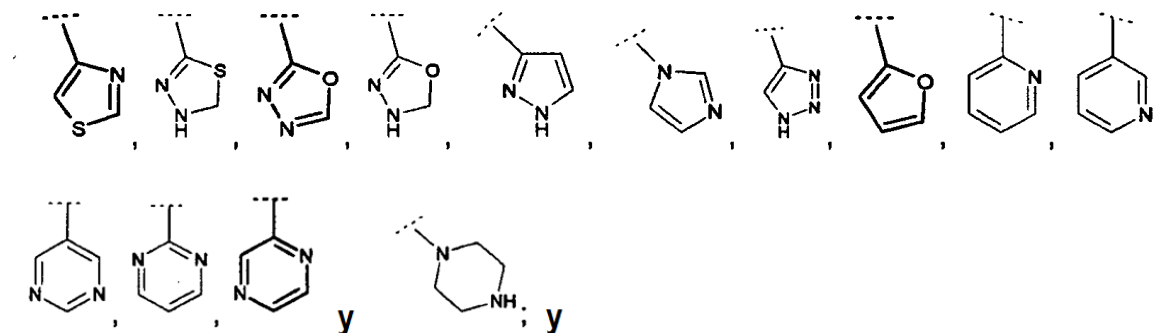
I. $-\text{OH}$, oxo, $-\text{COOH}$;

II. alquilo (C_{1-3}) opcionalmente sustituido con fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o



15 III. $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{NHCOCH}_3$,

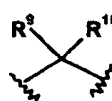
en donde Het se selecciona de las fórmulas:

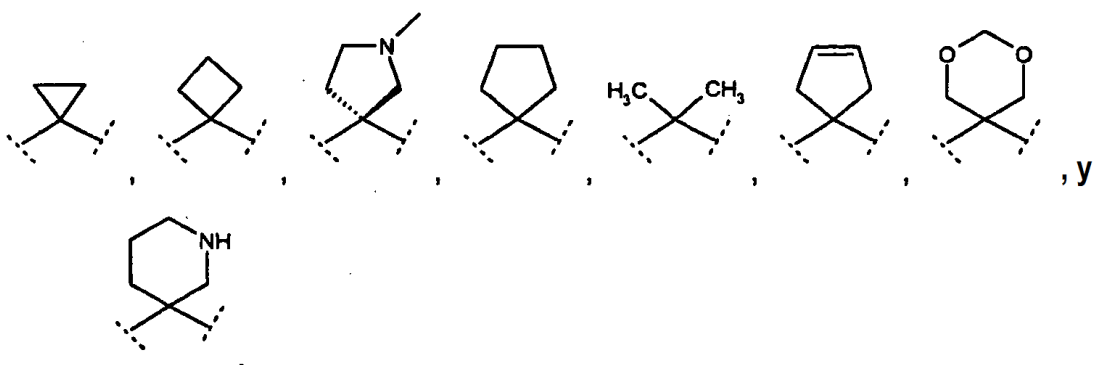


c) $-\text{COOH}$;

20 y el otro de R^5 y R^6 se selecciona de H, metilo, metoxi, etoxi, NH_2 y $-\text{NHCO}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; y

R^8 es seleccionado de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo y 2-metoxietilo; y

el grupo  se selecciona de:

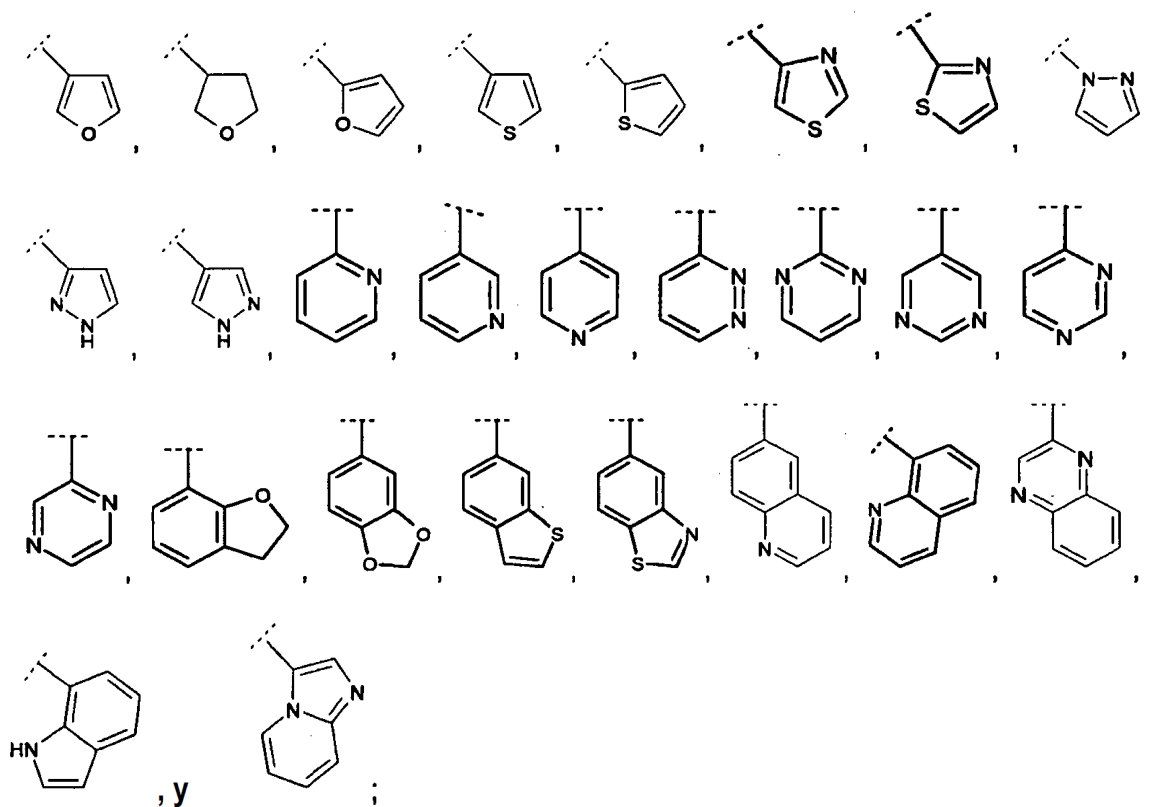


De modo aún más preferido,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo;

R² se selecciona de Br, Cl, ciano, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, etenilo, 1-metiletlenilo, etinilo, ciclopropilo, fenilo y Het es seleccionado del grupo de fórmulas:

5



10 en donde dichos fenilo y Het están sin sustituir o sustituidos con R²¹, en donde R²¹ es 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

- de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de flúor, cloro y bromo, y
- de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

15 a) hidroxilo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi o 1-metiletoxilo; en donde dichos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, metoxi, etoxi, propoxi y 1-metil-etoxi se encuentran opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres átomos de halógeno;

b) -N(CH₃)₂ o -NHR^{N1} en donde

R^{N1} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo;

en donde dichos metilo, etilo, propilo y 1-metiletilo se encuentran opcionalmente sustituidos en cada caso con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi (C_{1-3});

c) $-\text{CONH}_2$; y

5 d) 3-piridilo, 4-piridilo, 5-pirimidinilo, 2-furilo, 1-pirrolilo y 1-morfolino;

R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de flúor;

R^4 es H o Cl y R^7 es H;

uno de R^5 y R^6 se selecciona de:

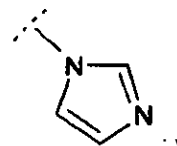
10 a) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$, opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo, etilo y flúor; y

b) fenilo opcionalmente sustituido con NH_2 o

Het sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de:

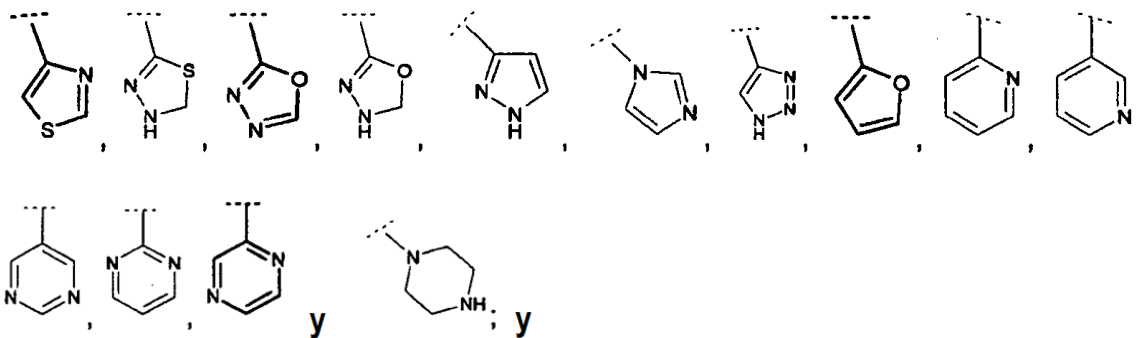
I. $-\text{OH}$, oxo, $-\text{COOH}$;

15 II. metilo o etilo, opcionalmente sustituido en cada caso con fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o



III. $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{NHCOCH}_3$,

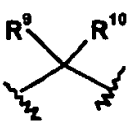
en donde Het se selecciona de las fórmulas:

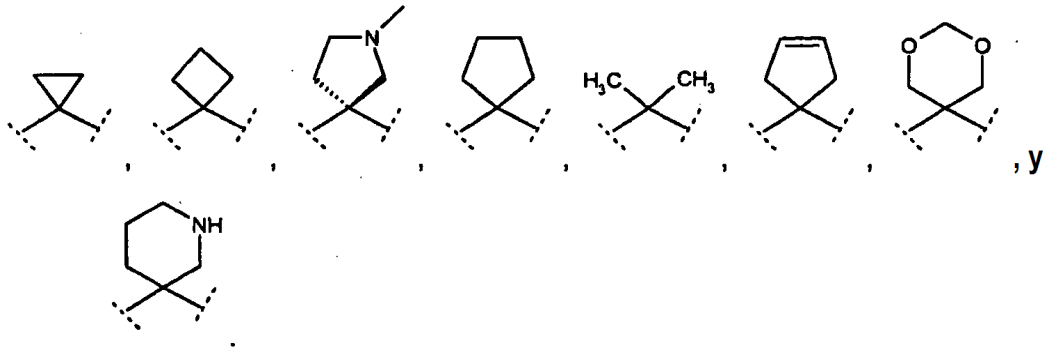


c) $-\text{COOH}$;

20 y el otro de R^5 y R^6 se selecciona de H, metilo, metoxi, etoxi, NH_2 y $-\text{NHCO}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

R^8 es seleccionado de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo y 2-metoxietilo; y

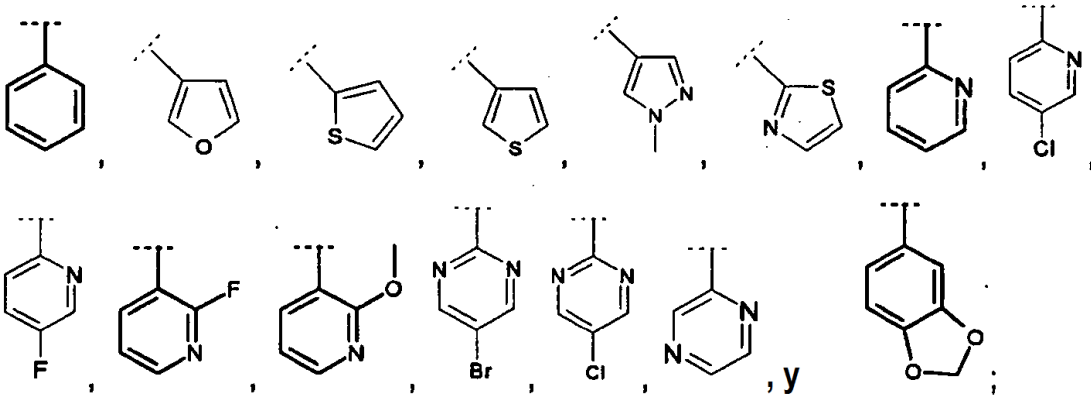
el grupo  se selecciona de:



Del modo más preferido

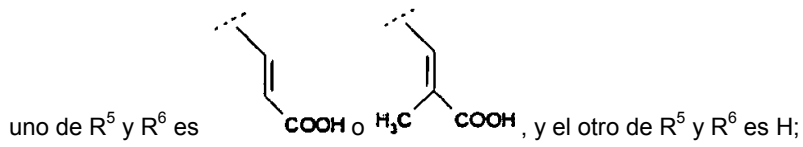
R¹ es metilo;

R² se selecciona de:

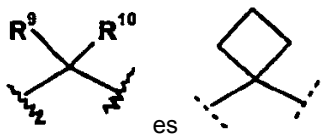


R³ es ciclopentilo o ciclohexilo;

⁴ y R⁷ son ambos H:



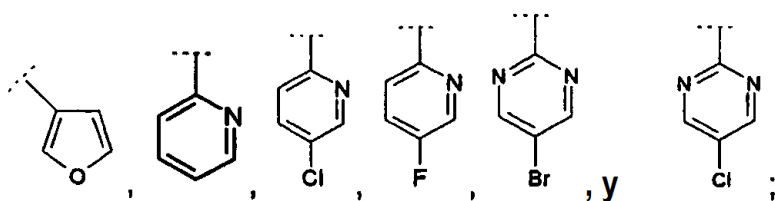
R⁸ es metilo; y



Alternativamente, del modo más preferido,

R¹ es metilo;

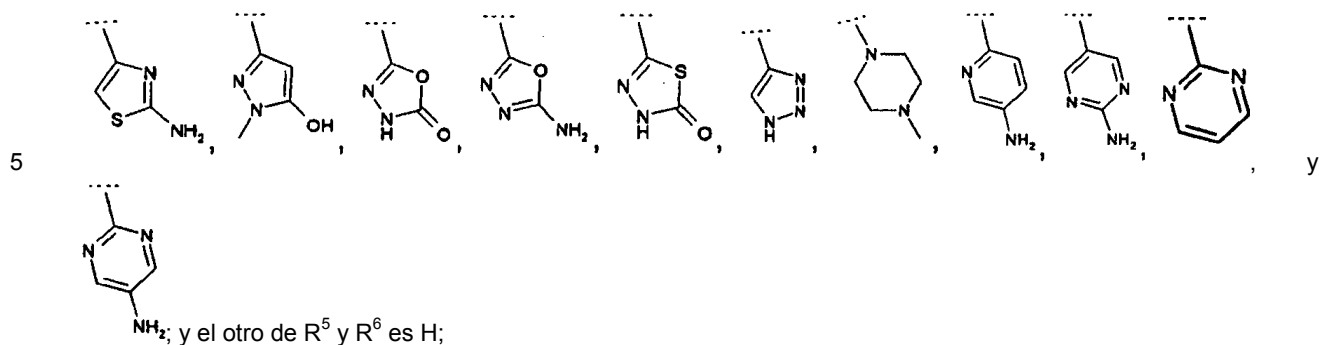
R² se selecciona de:



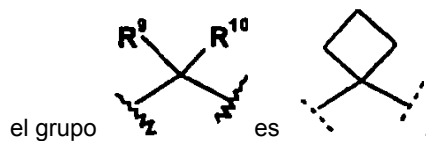
R³ es ciclopentilo o ciclohexilo;

R⁴ y R⁷ son ambos H;

uno de R⁵ y R⁶ es



R⁸ es metilo; y



10 Se incluye dentro de los alcances de esta invención cada compuesto individual de la fórmula I tal como es presentado en las Tablas 1 a 4.

Actividad de polimerasa

La capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para inhibir la síntesis de ARN por medio de polimerasa de ARN dependiente de ARN de HCV puede ser demostrada mediante cualquier ensayo capaz de medir la actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN de HCV. Un ensayo adecuado se describe en los ejemplos.

15 Especificidad para actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN

Para demostrar que los compuestos de la invención actúan por inhibición específica de polimerasa de HCV, los compuestos pueden ser analizados para determinar la actividad inhibidora en un ensayo que mida la actividad de una polimerasa de ARN dependiente de ARN distinta de polimerasa de HCV o en un ensayo de polimerasa de ARN dependiente de ADN.

20 Actividad de replicación de ARN de HCV en base a células

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la replicación de ARN de HCV en células puede ser demostrada sometiendo a una prueba a los compuestos para determinar la actividad inhibidora en un ensayo de replicación de ARN de HCV en base a células. Un ensayo adecuado se describe en los ejemplos.

25 Cuando un compuesto de la presente invención, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, es empleado como un agente antivírico, puede ser administrado por vía oral, tópica o sistémica a mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, seres humanos, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos, conejos o ratones, en un vehículo que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la proporción de los cuales está determinada por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la ruta elegida de administración y la práctica biológica habitual.

30 Para la administración oral, el compuesto o una sal terapéuticamente aceptable del mismo puede ser formulado en formas de dosis unitaria tales como cápsulas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada

del ingrediente activo, que oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Para la administración tópica, el compuesto puede ser formulado en vehículos farmacéuticamente aceptables que contengan de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 por ciento, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 por ciento, del agente activo. Tales formulaciones pueden estar en la forma de una solución, crema o loción.

10 Para la administración sistémica, el compuesto de acuerdo con la invención puede ser administrado por inyección tanto intravenosa como subcutánea o intramuscular, en composiciones con vehículos farmacéuticamente aceptables. Para la administración mediante inyección, se prefiere el uso de los compuestos en solución en un vehículo acuoso estéril que puede también contener otros solutos tales como tampones o conservantes así como también cantidades suficientes de sales farmacéuticamente aceptables o de glucosa para hacer isotónica a la solución.

15 Vehículos adecuados que pueden ser utilizados en las formulaciones citadas precedentemente se describen en textos farmacéuticos, por ejemplo, en "Remington's The Science and Practice of Pharmacy" ["La Ciencia y Práctica de la Farmacia de Remington"], 19ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, o en "Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems" ["Sistemas de Suministro de Drogas y Formas de Dosificación Farmacéuticas"], 6ª edición, H. C. Ansel et. al., editores, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.

20 La dosificación del compuesto variará con la forma de administración, y el agente activo particular elegido. Además, variará con el hospedante particular bajo tratamiento. Generalmente, el tratamiento es iniciado con pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. En general, el compuesto de la invención es administrado de la manera más deseable con un nivel de concentración que proporcionará generalmente resultados efectivos antiviricos sin causar efectos colaterales perjudiciales o deletéreos.

25 Para la administración oral, el compuesto o una sal terapéuticamente aceptable puede ser administrado en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal por día, con un intervalo preferido de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo.

30 Para la administración sistémica, el compuesto de acuerdo con la invención puede ser administrado con una dosificación de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, si bien tendrán lugar las variaciones anteriormente mencionadas. Un nivel de dosificación que se encuentra en el orden de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, se emplea del modo más deseable a fin de lograr resultados efectivos.

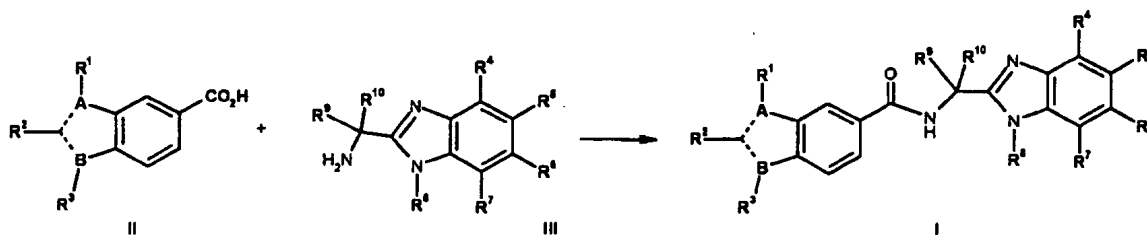
35 Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberán estar presentes con niveles de dosificación de aproximadamente 10 y aproximadamente 100 %, y con mayor preferencia entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80 %, de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

40 Cuando estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se encuentran formuladas conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable, la composición resultante puede ser administrada *in vivo* a mamíferos, tales como el ser humano, para inhibir la polimerasa de HCV o para tratar o prevenir la infección por virus de HCV. Tal tratamiento puede también ser logrado utilizando los compuestos de esta invención en combinación con agentes que incluyen, pero sin limitarse a: agentes inmunomoduladores, incluyendo, pero sin limitarse a, interferones α -, β -, δ -, γ -, τ - y ω -interferones o formas pegiladas de los mismos; otros agentes antiviricos tales como ribavirina, amantadina; otros inhibidores de polimerasa NS5B de HCV; inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV, que incluyen, pero sin limitarse a, agentes que inhiben una diana que incluye, pero sin limitarse a, una helicasa de HCV, proteasa NS2/3 de HCV, proteasa NS3 de HCV e IRES de HCV y agentes que interfieren con la función de otras dianas víricas incluyendo, pero sin limitarse a, una proteína NS5A, o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales pueden ser combinados con los compuestos de esta invención para generar una forma de dosificación unitaria. Alternativamente estos agentes adicionales pueden ser administrados separadamente a un mamífero como parte de una forma de dosificación múltiple.

Metodología y síntesis

50 La síntesis de los compuestos de acuerdo con esta invención se realiza preferentemente siguiendo el procedimiento general reseñado en el Esquema 1 a continuación:

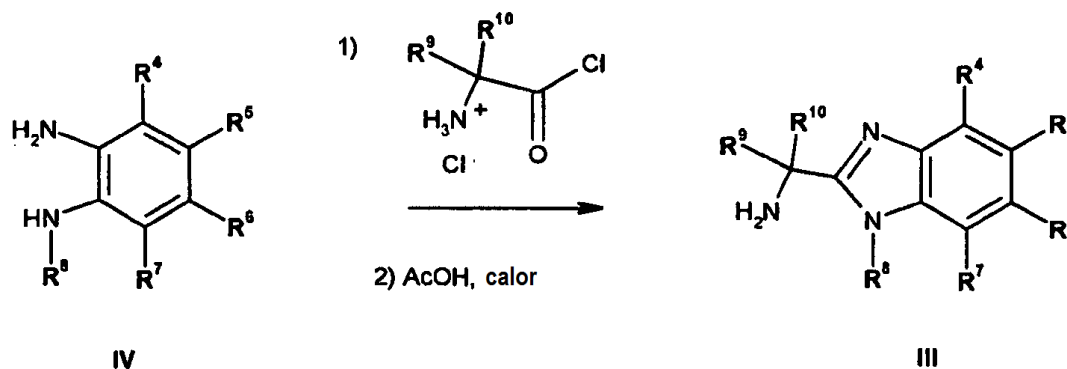
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula I, en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se ha definido anteriormente, se preparan preferentemente mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de la fórmula general II con aminas de la fórmula general III, como se ilustra en el Esquema 1 anterior, utilizando reactivos activadores de carboxilo bien conocidos por aquéllos con experiencia en la especialidad. Tales reactivos incluyen, pero sin limitarse a, TBTU, HATU, BOP, BrOP, EDAC, DCC, cloroforniato de isobutilo y similares. Alternativamente, los ácidos carboxílicos de la fórmula general II pueden ser convertidos en los cloruros de ácido correspondientes utilizando reactivos estándar, que se acoplan luego con derivados de amina de la fórmula general III. En los casos en que cualquiera de R^5 o R^6 contenga un resto de ácido carboxílico protegido con éster, se lleva a cabo una reacción de saponificación (utilizando protocolos bien conocidos por aquéllos con experiencia en la especialidad) para obtener el producto inhibitor final como el ácido carboxílico libre.

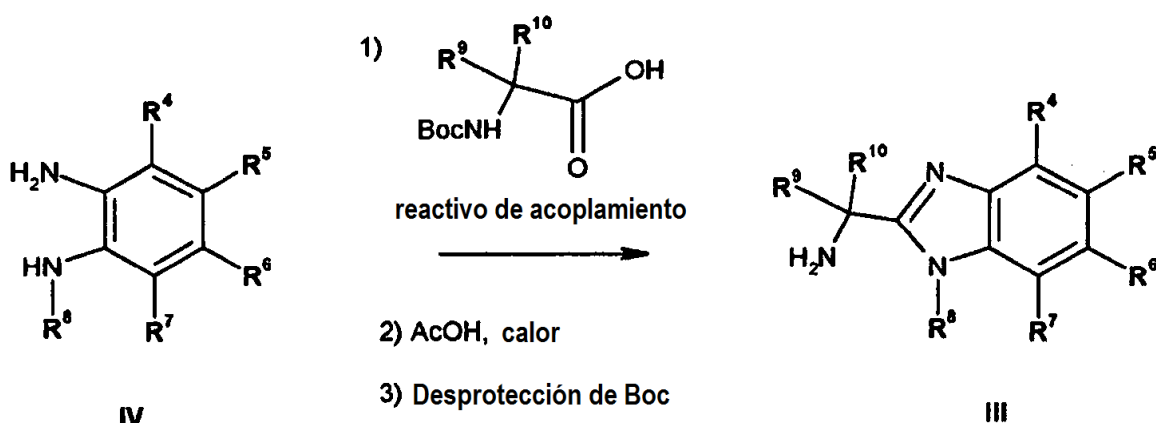
Los ácidos carboxílicos intermedios de la fórmula II pueden ser preparados mediante procedimientos descritos en el documento WO 03/010141, o mediante procedimientos descritos en los ejemplos siguientes. Las aminas intermedias de la fórmula III pueden ser preparadas de acuerdo con los procedimientos generales reseñados en los esquemas 2 y 3 a continuación.

Esquema 2



Los intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 pueden ser preparados a partir de los precursores de diamina correspondientes de la fórmula general IV mediante acoplamiento con los hidroccloruros de cloruro de aminoácido α,α -disustituidos apropiados. La preparación de los hidroccloruros de cloruro de aminoácido α,α -disustituidos apropiados a partir de los aminoácidos α,α -disustituidos correspondientes puede llevarse a cabo según se describe en los documentos WO 03/007945 o WO 03/010141, o mediante el uso del procedimiento, o una adaptación del mismo, descrito por E. S. Uffelman et. al. (*Org. Lett.*, 1999, 1, 1157). El intermedio de amida formado en la reacción de acoplamiento es entonces ciclado mediante calentamiento con ácido acético para proporcionar los intermedios de amina de la fórmula general III.

Esquema 3

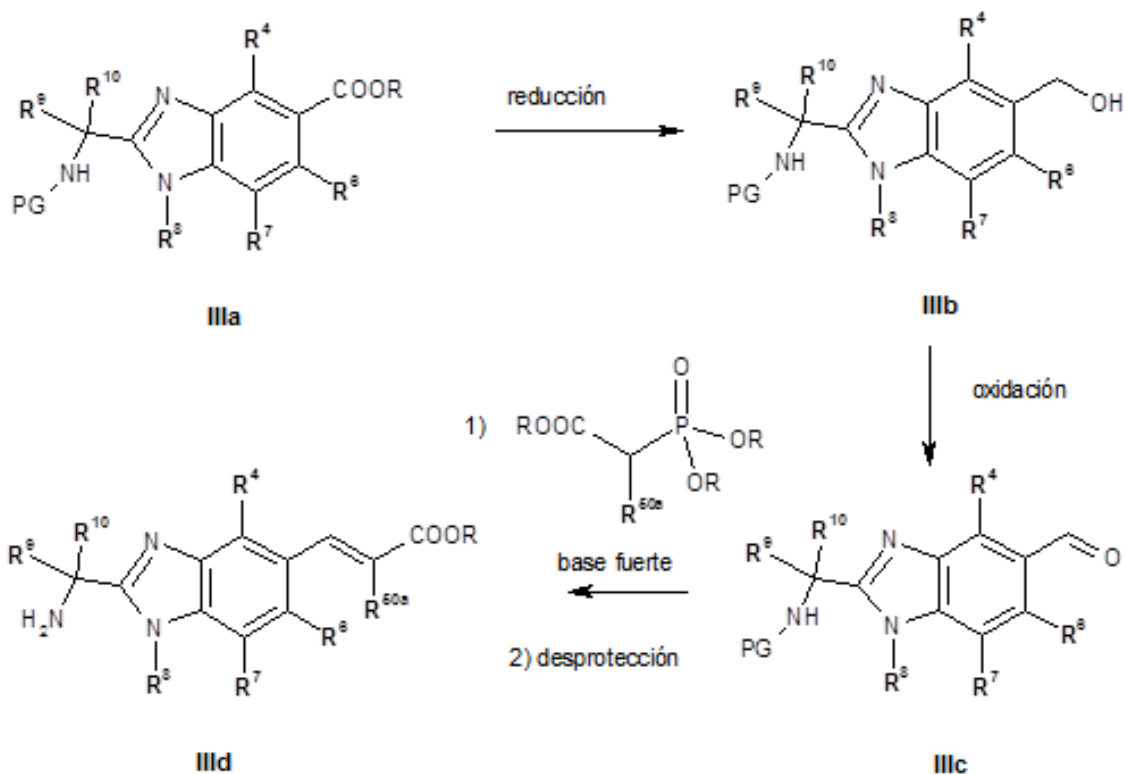


Alternativamente, los intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 pueden ser preparados a partir de los precursores de diamina correspondientes de la fórmula general IV mediante el acoplamiento con los aminoácidos α,α -disustituidos protegidos con Boc apropiados como se ilustra en el Esquema 3, utilizando reactivos de acoplamiento bien conocidos para alguien con experiencia en la especialidad, tales como TBTU, HATU, BOP, BrOP, EDAC, DCC, cloroforniato de isobutilo y similares. Los aminoácidos α,α -disustituidos protegidos con Boc apropiados pueden ser preparados a partir de los aminoácidos α,α -disustituidos libres, utilizando condiciones estándar bien conocidas para alguien con experiencia en la especialidad, tales como la reacción con Boc_2O (dicarbonato de di-*tert*-butilo) en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, y similares. La amida intermedia formada en la reacción de acoplamiento es entonces ciclada mediante calentamiento con ácido acético. La desprotección del grupo Boc para proporcionar el intermedio de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 se lleva a cabo utilizando reactivos estándar bien conocidos para alguien con experiencia en la especialidad. Tales reactivos incluyen, pero sin limitarse a, ácido trifluoroacético, una solución de HCl en dioxano, y similares.

La preparación de los precursores de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 se lleva a cabo preferentemente mediante la aplicación de los procedimientos como se reseña en los ejemplos incluyendo cualquier adaptación de estos procedimientos, y/o mediante la aplicación de etapas de síntesis adicionales bien conocidas para la persona con experiencia en la especialidad

Los intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 en la cual uno de R^5 y R^6 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, en donde R^{50a} se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}) y halógeno y en donde R es, por ejemplo, metilo o etilo, pueden ser preparados a partir de los correspondientes intermedios de amina de la fórmula general III, o derivados adecuadamente protegidos de los mismos, en donde uno de R^5 y R^6 sea $-\text{COOR}$, en donde R es, por ejemplo, metilo o etilo, aplicando los procedimientos del Esquema 4 más adelante. Si bien el esquema 4 ilustra específicamente la preparación de intermedios de amina de la fórmula general III en la cual R^5 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, la persona con experiencia en la materia entenderá que cuando R^6 sea $-\text{COOR}$, los procedimientos ilustrados, o adaptaciones de los mismos, darán como resultado un producto en el cual R^6 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$. También, la persona con experiencia en la materia entenderá que los procedimientos del Esquema 4, o adaptaciones de los mismos, pueden también ser utilizados al convertir un precursor de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, o un intermedio adecuado en su preparación, en donde uno de R^5 y R^6 sea $-\text{COOR}$, en un precursor de diamina de la fórmula general IV, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, o un intermedio adecuado en su preparación, en donde uno de R^5 y R^6 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, en donde R^{50a} y R son como se ha definido anteriormente.

Esquema 4



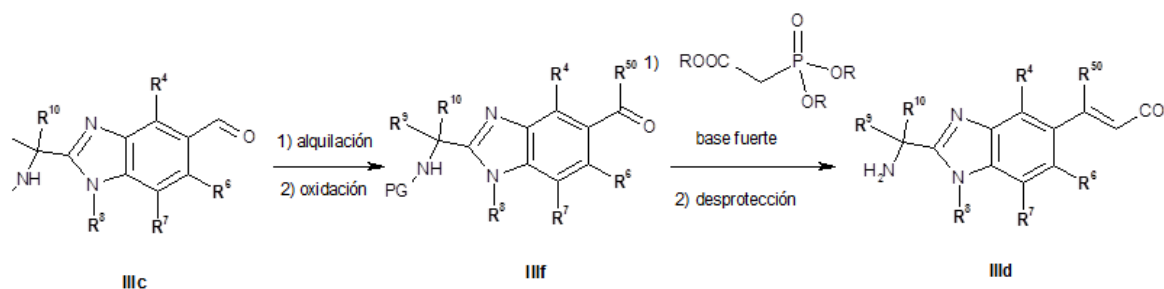
Un intermedio de amina adecuadamente protegido de la fórmula general IIIa en el Esquema 4 anterior puede ser convertido en un intermedio de alcohol de la fórmula general IIIb mediante tratamiento con un agente reductor adecuado tal como DIBAL-H y similares. Grupos protectores adecuados (PG) incluyen, pero sin limitarse a, grupos protectores de carbamato, tales como Boc (*tert*-butiloxicarbonilo) y similares. La preparación de intermedios de amina protegidos de la fórmula general IIIa a partir de intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 anterior puede ser realizada mediante procedimientos estándar bien conocidos por alguien con pericia en la especialidad.

El intermedio de alcohol IIIb puede ser convertido en el intermedio de aldehído IIIc, utilizando agentes de oxidación estándar bien conocidos por alguien con experiencia en la especialidad, tales como 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3-(1*H*)-ona (también conocido como peryodinano de Dess-Martin) y similares.

El intermedio de aldehído IIIc puede ser convertido en un intermedio de amina de la fórmula general III d utilizando un procedimiento de Horner-Emmons estándar o procedimientos relacionados tales como procedimiento de Wittig o similares, bien conocidos para una persona con experiencia en la especialidad, seguido de desprotección del grupo PG empleando procedimientos estándar bien conocidos. En el caso de que el grupo PG sea Boc, tales procedimientos incluyen, pero sin limitarse a, tratamiento con condiciones ácidas tales como ácido trifluoroacético, HCl disuelto en dioxano y similares.

Los intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 en donde uno de R⁵ y R⁶ es -C(R⁵⁰)=CH-COOR, en donde R⁵⁰ es alquilo(C₁₋₆) y en donde R es, por ejemplo, metilo o etilo, pueden ser preparados a partir del intermedio IIIc en el Esquema 4 anterior aplicando los procedimientos del Esquema 5 que sigue. Si bien el Esquema 5 ilustra específicamente la preparación de intermedios de amina de la fórmula general III en la cual R⁵ es -C(R⁵⁰)=CH-COOR, la persona con experiencia en la materia entenderá que cuando R⁶ sea -CHO, los procedimientos ilustrados, o adaptaciones de los mismos, darán como resultado un producto en el cual R⁶ es -C(R⁵⁰)=CH-COOR. También, la persona con experiencia en la materia entenderá que los procedimientos del Esquema 5, o adaptaciones de los mismos, pueden también ser utilizados al convertir un precursor de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, o un intermedio adecuado en su preparación, en donde uno de R⁵ y R⁶ sea -CHO, en un precursor de diamina de la fórmula general IV, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, o un intermedio adecuado en su preparación, en donde uno de R⁵ y R⁶ es -C(R⁵⁰)=CH-COOR, en donde R⁵⁰ y R son como se ha definido anteriormente.

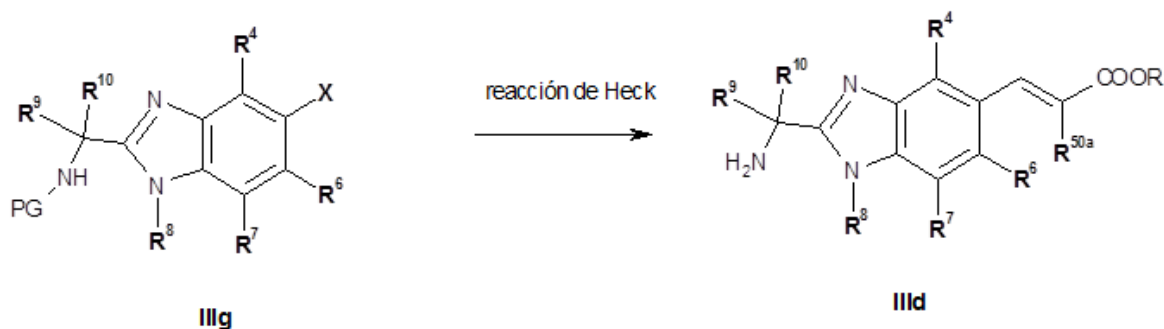
Esquema 5



El intermedio de aldehído IIIc (procedente del Esquema 4) puede ser convertido en una cetona de la fórmula general IIIf por alquilación con un agente alquilante nucleófilo adecuado, bien conocidos por aquéllos con experiencia en la especialidad, tal como alquil litio o similares, seguido de oxidación del alcohol secundario intermedio para dar la cetona, utilizando agentes oxidantes bien conocidos por alguien con experiencia en la especialidad, tales como 1,1,1-tris(acetiloxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3-(1H)-ona (también conocido como peryodinano de Dess-Martin) y similares. La cetona IIIf puede entonces ser convertida en un intermedio de amina de la fórmula general IIIId empleando un procedimiento estándar de Horner-Emmons, o procedimientos relacionados tal como procedimientos de Wittig o similares, bien conocidos para una persona con experiencia en la especialidad, seguido de desprotección del grupo PG utilizando procedimiento estándar bien conocidos. En el caso de que el grupo PG sea Boc, tales procedimientos incluyen, pero sin limitarse a, tratamiento con condiciones ácidas tales como ácido trifluoroacético, HCl disuelto en dioxano y similares.

Alternativamente, pueden prepararse intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 en la cual uno de R^5 y R^6 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, en donde R^{50a} se selecciona de H, alquilo(C_{1-6}) y halógeno y en donde R es alquilo(C_{1-6}), a partir de los correspondientes intermedios de amina de la fórmula general III, o derivados adecuadamente protegidos de los mismos, en donde uno de R^5 y R^6 es X, en donde X es un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, un éster de sulfonato, y similares, aplicando las condiciones típicas de la reacción de Heck como se presenta en el Esquema 6 y que se describe adicionalmente en los ejemplos más adelante. Si bien el Esquema 6 ilustra específicamente la preparación de intermedios de amina de la fórmula general III en la cual R^5 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, la persona con experiencia en la materia entenderá que cuando R^6 sea X, los procedimientos ilustrados, o adaptaciones de los mismos, darán como resultado un producto en el cual R^6 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$. También, la persona con experiencia en la materia entenderá que los procedimientos del Esquema 6, o adaptaciones de los mismos, pueden también ser utilizados al convertir un precursor de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, o un intermedio adecuado en su preparación, en donde uno de R^5 y R^6 es X, en un precursor de diamina de la fórmula general IV, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, o un intermedio adecuado en su preparación, en donde uno de R^5 y R^6 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, en donde R^{50a} y R son como se ha definido anteriormente.

Esquema 6



30 EJEMPLOS

La presente invención es ilustrada con más detalle por medio de los siguientes ejemplos no limitantes. Como es bien sabido por la persona con experiencia en la especialidad, las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón cuando es necesario para proteger los componentes de reacción del aire o la humedad. Las temperaturas se dan en grados Celsius. La cromatografía flash se lleva a cabo sobre gel de sílice. Los porcentajes o proporciones de solución expresan una relación de volumen a volumen, a menos que se especifique lo contrario. Los análisis espectrales de masa son registrados utilizando espectrometría de masa por electronebulización. La HPLC analítica

ES 2 431 314 T3

se llevó a cabo bajo condiciones estándar empleando una columna de fase inversa Combiscreen ODS-AQ C18, YMC, 50 x 4,6 mm de diámetro interior, 5 μM, 120 Å a 220 nM, elución con un gradiente lineal como se describe en la siguiente tabla (el disolvente A es TFA al 0,1 % en H₂O, el disolvente B es TFA 0,1 % en CH₃CN):

Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

5

En lo que antecede y de aquí en más se emplean las siguientes abreviaturas o símbolos:

AcOH; ácido acético;

Ac₂O: anhídrido acético;

BOC o Boc: *tert*-butiloxycarbonilo;

10 BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio;

BrOP: hexafluorofosfato de bromo-tris(dimetilamino)fosfonio;

Bu: butilo;

CPS: recuentos por segundo;

DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre;

15 dba: dibencilidenoacetona;

DCC. 1,3-diciclohexil carbodiimida;

DCM: diclorometano;

DCMA: dicitlohexilmetilamina;

DIBAL-H: hidruro de di-*iso*-butilaluminio;

20 DIMEM: medio Earle modificado de Dulbecco;

DMF: *N,N*-dimetilformamida;

DMSO: dimetilsulfóxido;

CE₅₀: concentración con 50 % de efectividad;

EDAC: ver EDC;

25 EDC: hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida;

ES⁻: electronebulización (ionización negativa);

ES⁺: electronebulización (ionización positiva);

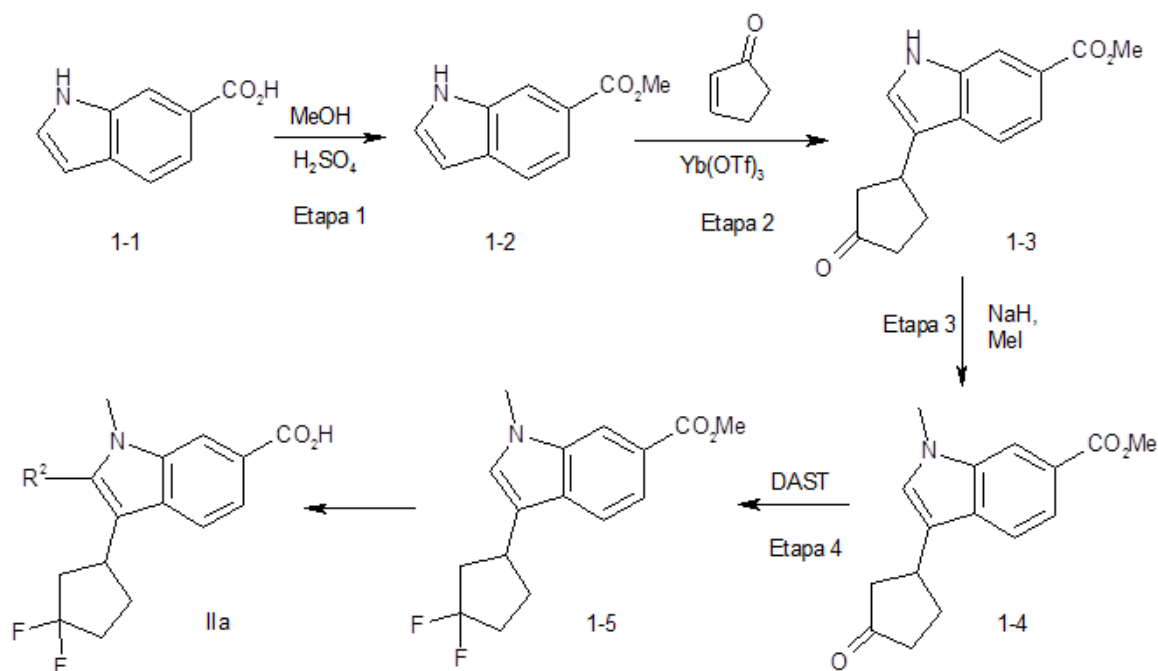
Et: etilo;

Et₂O: éter dietílico;

30 EtOAc: acetato de etilo;

EtOH: etanol;

- FBS: suero fetal de bovino;
- Fmoc: 9-fluorenilmetoxicarbonilo;
- HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;
- HBTU: hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
- 5 HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
- HOBt: 1-hidroxibenzotriazol;
- HPLC: cromatografía en fase líquida de alto rendimiento;
- ⁱPr o i-Pr: *iso*-propilo;
- Me: metilo;
- 10 MeCN: acetonitrilo;
- MeOH: metanol;
- MS (ES): espectrometría de masa por electronebulización;
- RMN: espectroscopia de resonancia magnética nuclear;
- PBS: solución salina tamponada con fosfato;
- 15 Ph: fenilo;
- PG: grupo protector;
- PVDF: fluoruro de polivinilideno;
- RT: temperatura ambiente (aproximadamente 25° C);
- TBME: éter *terc*-butilmetílico;
- 20 TBTU: tetrafluorborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;
- tBu: *terc*-butilo;
- Tf: trifluorometilsulfonilo;
- TfO: trifluorometilsulfonato;
- TFA: ácido trifluoracético;
- 25 THF: tetrahidrofurano;
- TLC: cromatografía de capa fina;
- TMS: trimetilsililo;
- Troc: tricloroetoxicarbonilo.
- Ejemplo 1
- 30 Éster metílico del ácido 3-(3,3-difluorciclopentil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico



Etapa 1:

Se disolvió ácido indol-6-carboxílico 1-1 (5,0 g; 31,0 mmoles) en MeOH (100 mL), se adicionó una cantidad catalítica de H₂SO₄ (1,0 mL) y luego la mezcla de reacción se agitó en reflujo durante 16 horas. Se agregó una pequeña cantidad de K₂CO₃ sólido, a fin de neutralizar el exceso de H₂SO₄, y se continuó la agitación a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el MeOH, se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso (~ 50 mL) y se extrajo con EtOAc (~ 200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando 30 % de EtOAc en hexano como el eluyente, para obtener el éster de metilo puro 1-2 (4,78 g; 88 % de rendimiento).

Etapa 2:

El éster metílico 1-2 de la Etapa 1 (3,31 g; 18,9 mmoles) se disolvió en MeCN (50 mL) y se agregó una cantidad catalítica de Yb(OTf)₃ (586 mg; 0,95 mmol). Se añadió 2-ciclopenten-1-ona (7,76 mL; 94,5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó en reflujo durante 16 horas. El MeCN disolvente se eliminó al vacío, el residuo se redisolvió en EtOAc (~ 200 mL) y se extrajo con NaHCO₃ saturado acuoso (~ 100 mL), H₂O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad al vacío. Después de purificación del residuo mediante cromatografía flash, utilizando 40 % de EtOAc en hexano como el gradiente de disolvente, se aisló el aducto de ciclopentanona deseado 1-3, que fue aislado como un polvo de color beis (3,4 g; 70 % de rendimiento).

Etapa 3:

A una solución del aducto de ciclopentanona intermedio 1-3 de la Etapa 2 (3,81 g; 14,8 mmoles) en DMF anhidra (150 mL) a 0° C, se le agregó lentamente NaH (dispersión al 60 % en aceite; 770 mg; 19,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 5 minutos, luego se añadió gota a gota MeI (1,2 mL; 19,2 mmoles) y se continuó la agitación a 0° C durante 3 horas. Se dejó que la mezcla se calentara hasta RT y se apagó mediante la adición de NH₄Cl saturado acuoso (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL) y la capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado acuoso (2 x 200 mL), H₂O (200 mL) y salmuera (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (utilizando 30 % de EtOAc en hexano como el eluyente) para aislar el intermedio de *N*-metilindol 1-4 como un sólido beis (3,1 g; 77 % de rendimiento).

Etapa 4:

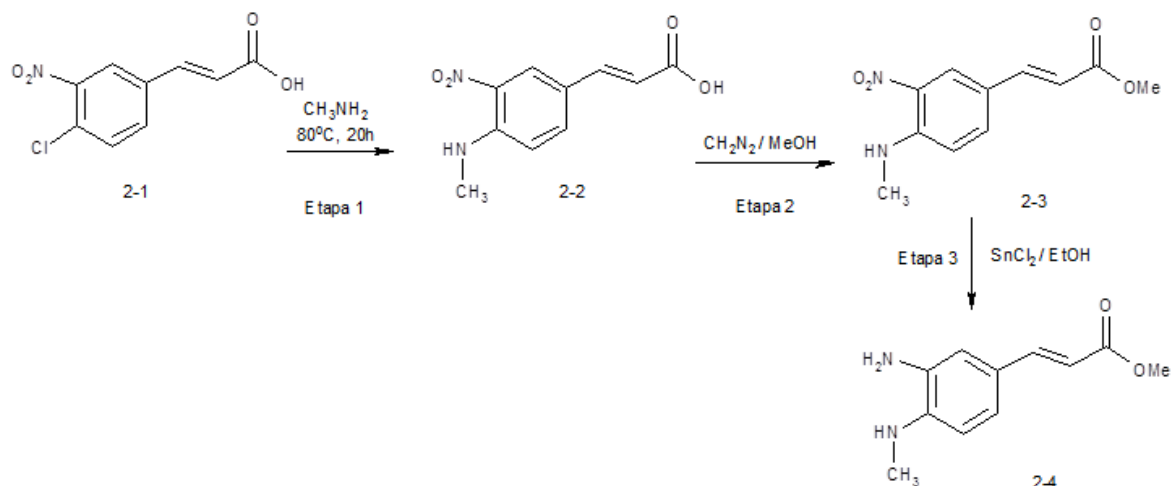
En un tubo sellado se disolvieron el intermedio de *N*-metilindol 1-4 de la Etapa 3 (1,4 g; 5,16 mmoles) y DAST (2,7 mL; 20,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) y se agitó en reflujo durante 3 días. La mezcla se vertió lentamente en NaHCO₃ saturado acuoso (~ 50 mL) y una vez que cesó el desprendimiento de CO₂, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash

(utilizando un gradiente de disolvente de 10 % a 20 % de EtOAc en hexano) para aislar el éster metílico del ácido 3-(3-3-difluorociclopentil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico 1-5 (750 mg; 50 % de rendimiento).

- 5 El éster metílico del ácido 3-(3-3-difluorociclopentil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico 1-5 es convertido en los intermedios de ácido carboxílico de la fórmula IIa, en la cual R² es como se ha definido anteriormente, utilizando procedimientos descritos en el documento WO 03/010141. Estos intermedios pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula general I utilizando procedimientos ilustrados en el Esquema 1 anterior y que se describen en el documento WO 03/010141.

Ejemplo 2

Éster metílico del ácido (E)-3-(3-amino-4-metilaminofenil)acrílico



10

Etapa 1:

Se calentó una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitrocínámico 2-1 (500 mg; 2,2 mmoles) y una solución de metilamina en THF (2 M; 8 mL; 16 mmoles) en un tubo sellado a 80° C durante 20 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se concentró hasta que quedara un sólido anaranjado 2-2 que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

15

Será obvio para la persona con conocimientos en la especialidad que pueden ser preparados otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en donde R⁸ sea diferente de metilo, mediante el reemplazo de la metilamina (CH₃NH₂) en la Etapa 1 anterior por la amina apropiada R⁸-NH₂.

Etapa 2:

- 20 El intermedio de ácido 4-metilamino-3-nitrocínámico en bruto 2-2 de la Etapa 1 (488 mg; 2,2 mmoles) se disolvió en metanol (20 mL) y se adicionó una solución en éter de diazometano hasta que el análisis de HPLC indicó conversión completa del ácido en el éster de metilo. La solución se concentró hasta sequedad para obtener 540 mg del éster de metilo 2-3 como un sólido anaranjado que se utilizó en la Etapa 3 sin más purificación.

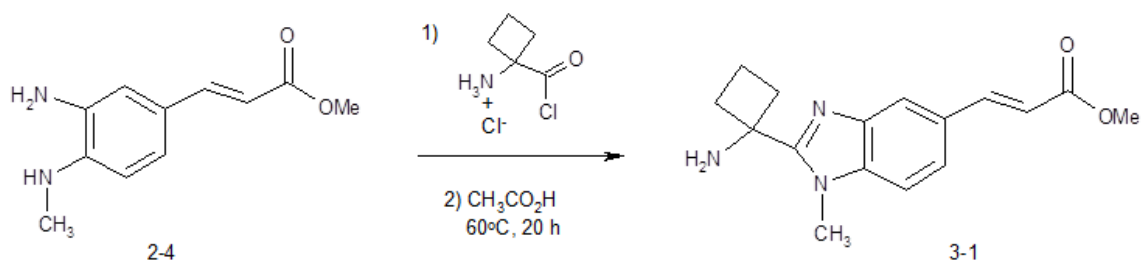
Etapa 3:

- 25 El éster de metilo en bruto 2-3 de la Etapa 2 (540 mg; ~ 2,2 mmoles) y SnCl₂ dihidrato (2,25 g; 10 mmoles) se disolvieron en etanol (20 mL) y la mezcla se agitó a 80° C durante 4 horas. Después de ese período, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash, utilizando un gradiente de hexano en acetato de etilo (de 50 % a 30 %) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-(3-amino-4-metilaminofenil)acrílico 2-4 como un sólido amarillo (245 mg).

30

Ejemplo 3

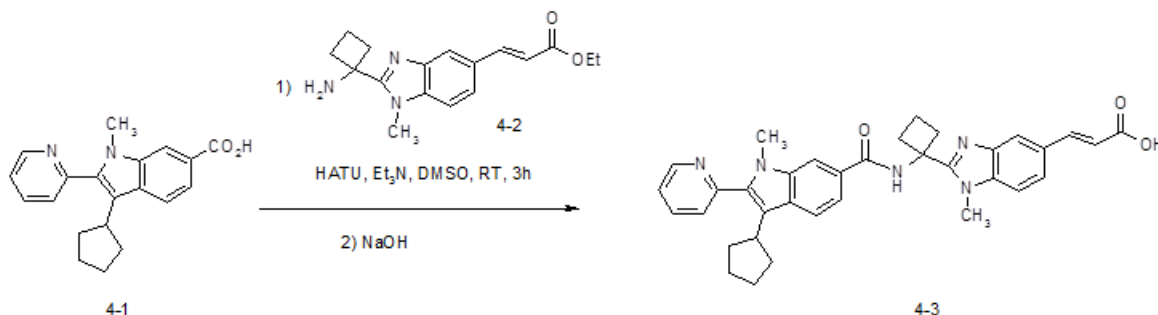
Éster metílico del ácido (E)-3-[2-(1-aminociclobutil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il]-acrílico



Se suspendió éster metílico del ácido (E)-3-(3-amino-4-metilaminofenil)acrílico 2-4 del Ejemplo 2 (40 mg; 0,194 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) y se agregó hidrocloreuro de cloruro del ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, preparado a partir del ácido 1-aminociclobutano-carboxílico siguiendo una adaptación del procedimiento descrito por E. S. Uffelman et. al. (*Org. Lett.*, 1999, 1, 1157), (31 mg; 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró para obtener un sólido blanco. El sólido se disolvió entonces en ácido acético (5 mL) y se calentó a 60° C durante 20 horas. La reacción en bruto se diluyó con NaHCO_3 saturado acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) y salmuera, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el éster metílico del ácido (E)-3-[2-(1-amino-ciclobutil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]-acrílico 3-1 como una espuma de color pardo claro (53 mg).

Ejemplo 4

Ácido (E)-3-(2-{1-[(3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carbonil)amino]ciclo-butil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)acrílico

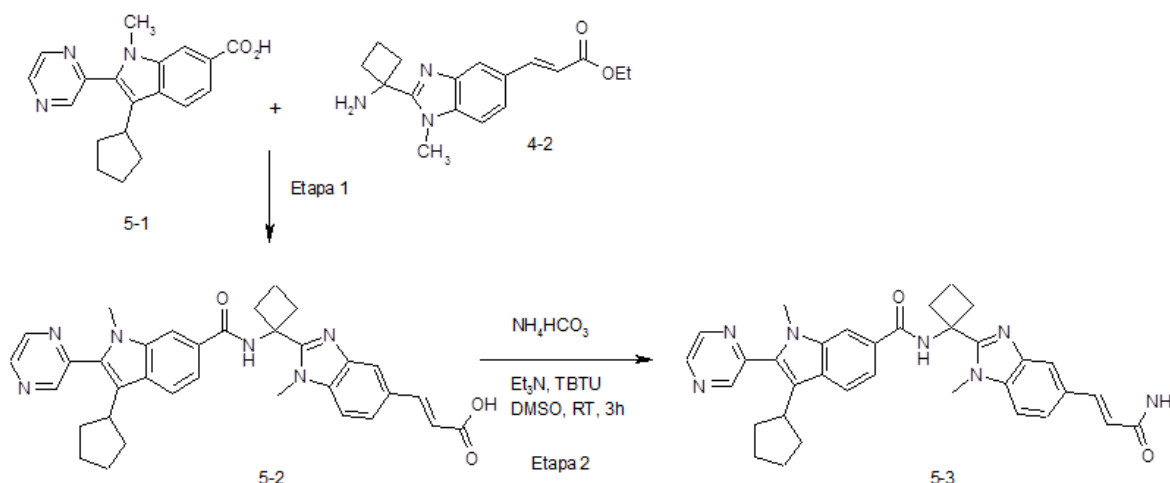


Una solución de ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carboxílico 4-1 preparado usando procedimientos descritos en el documento WO 03/010141 (31,1 mg; 0,97 mmol), éster metílico del ácido (E)-3-[2-(1-aminociclobutil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]acrílico 4-2, preparado a partir del éster etílico análogo del compuesto 2-4 utilizando un procedimiento semejante a aquél descrito en el Ejemplo 3 (27,7 mg; 0,97 mmol), HATU (47,9 mg; 0,126 mmol) y Et_3N (58 μL ; 0,42 mmol) en DMSO (2 mL) se agitó a RT durante 3 horas. Después de dicho período, se adicionó NaOH (280 μL ; 2,5 N) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de unas pocas gotas de ácido acético, y se purificó en una columna de HPLC semi-preparativa de fase inversa de C_{18} (utilizando un gradiente de disolvente de 5 % a 100 % de MeCN en H_2O (todos los disolventes contienen 0,1 % de ácido trifluoroacético)) para aislar el inhibidor final ácido (E)-3-(2-{1-[(3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carbonil)amino]ciclo-butil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)acrílico 4-3 (compuesto 4001, Tabla 4) como un sólido amorfo blanco en una homogeneidad >95 % (45 mg; 78 % de rendimiento).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 1,48-1,58 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 6H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,98-3,10 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,59 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 0,8$ y 5,7 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (ddd, $J = 1,6$ y 7,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 5

{1-[5-((E)-2-carbamoiletenil)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]ciclo-butil}amida del ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-pirazin-2-il-1H-indol-6-carboxílico



Etapa 1:

Se acoplaron ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-pirazin-2-il-1*H*-indol-6-carboxílico 5-1 (preparado utilizando procedimientos descritos en el documento WO 03/010141) y éster etílico del ácido (E)-3-[2-(1-aminociclobutil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il]acrílico 4-2, a lo que le siguió la saponificación del éster etílico, utilizando procedimientos análogos a aquéllos descritos en el Ejemplo 4 para dar ácido (E)-3-(2-{1-[(3-ciclopentil-1-metil-2-pirazin-2-il-1*H*-indol-6-carbonil)amino]ciclobutil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)acrílico 5-2 (compuesto 4003, Tabla 4).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,50-1,58 (m, 2H), 1,78-1,20 (m, 7H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,57 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,68 (2d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,82 (dd, *J* = 0,8 y 2,2, 1H), 9,44 (brs, 1H).

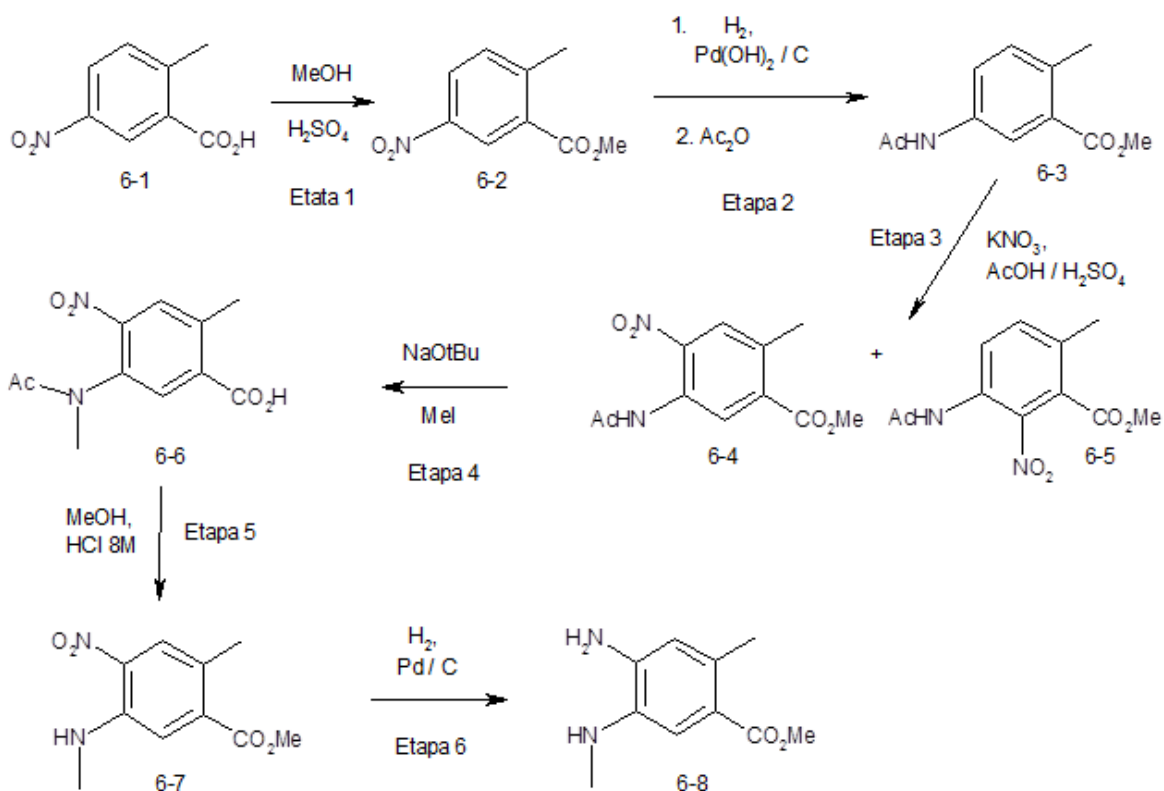
Etapa 2 (etapa de referencia):

Una solución de ácido (E)-3-(2-{1-[(3-ciclopentil-1-metil-2-pirazin-2-il-1*H*-indol-6-carbonil)amino]ciclobutil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)acrílico 5-2 (compuesto 4003, Tabla 4; 60 mg; 0,087 mmol), TBTU (68 mg; 0,18 mmol), carbonato ácido de amonio (20 mg; 0,26 mmol) y Et₃N (36 μL, 0,26 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con unas pocas gotas de ácido acético, y se purificó en una columna de HPLC semi-preparativa de fase inversa de C₁₈ (utilizando un gradiente de disolvente de 5 % a 100 % de MeCN en H₂O (todos los disolventes contenían 0,1 % de ácido trifluoroacético)) para aislar el inhibidor {1-[5-((E)-2-carbamioletenil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il]ciclobutil}amida del ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-pirazin-2-il-1*H*-indol-6-carboxílico 5-3 (compuesto 1005, Tabla 1) como un sólido amorfo de color amarillo pálido en una homogeneidad >95 % (17 mg; 34 % de rendimiento).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): □ 1,65-1,75 (m, 2H), 1,92-2,15 (m, 8H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,65 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,06 (brs, 1H), 7,53 (brs, 3H), 7,61 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 1,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J* = 2,1 y 3,7, 1H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 6

Éster metílico del ácido 4-amino-2-metil-5-(metilamino)benzoico



Etapa 1:

Una solución de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico 6-1 (10,0 g; 55,2 mmoles) en MeOH (200 mL) y H₂SO₄ (1,0 mL) se calentó en reflujo mientras se seguía agitando durante ~ 3 días. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se redisolvió en EtOAc (~ 200 mL), se lavó con H₂O fría (~ 50 mL), NaHCO₃ saturado acuoso frío (~ 50 ml) y salmuera fría (~ 50 ml). La capa orgánica se secó entonces sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad para dar el éster de metilo 6-2 como un sólido blanco, que se utilizó sin más purificación en la Etapa 2.

Etapa 2:

A una solución del éster de metilo en bruto 6-2 de la Etapa 1 (~ 55,2 mmoles) en MeOH (200 mL), se le adicionó catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio al 20 % sobre carbón; 1,0 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 20 horas a RT. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró hasta sequedad. El residuo se redisolvió en THF (200 mL), se agregó Ac₂O (6,2 mL; 66 mmoles) y la solución se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo vacío y el residuo se redisolvió en un volumen mínimo de éter *t*-Bu metílico (~ 150 mL). La suspensión en éter se agitó a RT durante 1 hora antes de la adición de hexano (~ 100 mL) para precipitar el intermedio acetilado deseado como un sólido blanco. El sólido se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto acetilado 6-3 con elevada pureza (10,1 g; 88 % de rendimiento).

Etapa 3:

Una solución del éster acetilado 6-3 de la Etapa 2 (8,42 g; 40,6 mmoles) y nitrato de potasio (5,0 g; 50 mmoles) en AcOH : H₂SO₄ (relación 1 : 1; 200 mL) se agitó a RT durante 2 horas y a 40° C durante dos horas más. La mezcla de reacción en bruto se vertió luego lentamente en hielo (~ 1 L) y se mezcló durante 20 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó varias veces con H₂O para dar una mezcla de principalmente dos productos, el isómero de 4-nitro 6-4 deseado y el isómero de 6-nitro 6-5 no deseado (relación 1 : 2) que se separaron después de cromatografía de columna flash utilizando 30 % de EtOAc en hexano como el eluyente. El isómero de 4-nitro 6-4 puro se aisló como un sólido amarillo (2,05 g; 20 % de rendimiento).

Etapa 4:

El intermedio de 4-nitro 6-4 de la Etapa 3 (2,05 g; 8,13 mmoles) se disolvió en THF (50 mL) y la solución se enfrió a 0° C antes de que se añadiera lentamente MeI (2,51 mL; 40,6 mmoles) y *t*-BuONa (4,46 g; 46,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 15 horas, se agregó H₂O (~ 50 mL) y la mezcla acuosa se lavó con éter *t*-butil metílico (~ 20 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y luego se extrajo con EtOAc (~ 100 mL). La

capa orgánica se lavó con salmuera (~ 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto N-metilado 6-6 como una espuma gomosa que se utilizó directamente en la Etapa 5 sin purificación.

- 5 Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando el yoduro de metilo (CH₃I) en la Etapa 4 anterior por el R⁸-X apropiado, en donde X es un grupo lábil tal como Cl, Br, I, metanosulfonato (mesilato), p-toluenosulfonato (tosilato), (trifluorometanosulfonato (triflato), y similares.

Etapa 5:

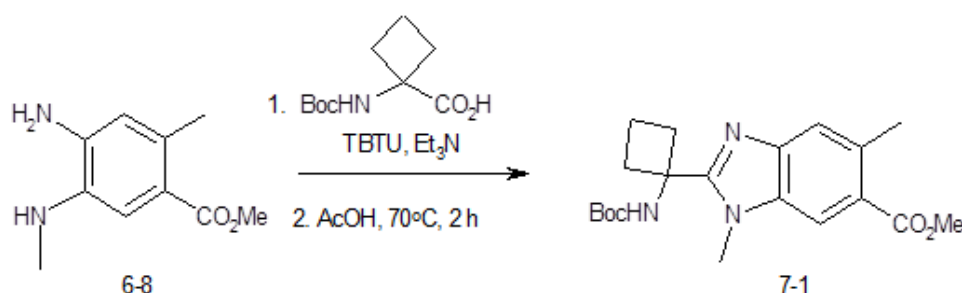
- 10 Una solución del derivado metilado 6-6 de la Etapa 4 (~ 8 mmoles) en MeOH (10 mL) y HCl (8 N; 15 mL) se agitó a 70° C durante 20 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL) y EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para dar el éster metílico 6-7 como un sólido anaranjado (1,54 g) que se utilizó en la Etapa 6 sin purificación.

Etapa 6:

- 15 Una solución del éster metílico 6-7 en bruto de la Etapa 5 (1,54 g; 6,7 mmoles) en MeOH (30 mL) se trató bajo condiciones de hidrogenación catalítica utilizando Pd/C (10 %; 150 mg) bajo una atmósfera de H₂ a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el éster metílico del ácido 4-amino-2-metil-5-(metilamino)benzoico 6-8 como un sólido púrpura (1,33 g) que era lo suficientemente puro (confirmado mediante RMN) para ser utilizado sin más purificación.

Ejemplo 7

- 20 Éster metílico del ácido 2-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-3,6-dimetil-3H-benci-midazol-5-carboxílico

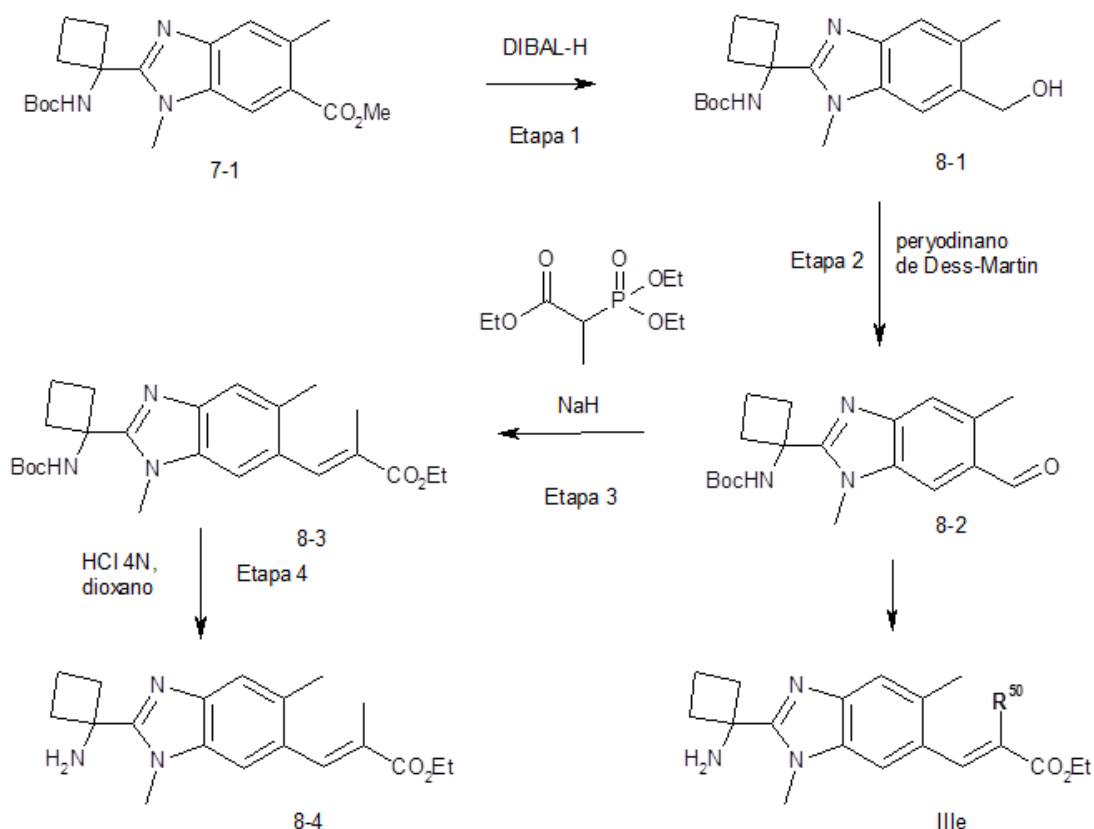


- 25 Se disolvió ácido 1-((1,1-dimetiletoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxílico (1,40 g; 6,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (45 mL) y se hizo reaccionar con TBTU en presencia de Et₃N durante un período de 30 minutos para pre-activar el ácido. Se agregó lentamente una solución de éster metílico del ácido 4-amino-2-metil-5-(metilamino)benzoico 6-8 del Ejemplo 6 (1,33 g; 6,85 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) a lo largo de un período de 30 minutos y se continuó la agitación de la mezcla de reacción durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se redisolvió en AcOH (10,0 mL) y se agitó a 70° C durante 2 horas para lograr la ciclación del anillo de bencimidazol. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc (~ 250 mL), se extrajo con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (utilizando un gradiente de disolvente de 40 % a 50 % de EtOAc en hexano) para obtener el éster metílico del ácido 2-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-3,6-dimetil-3H-bencimidazol-5-carboxílico puro 7-1 como un sólido beis (1,41 g; 55 % de rendimiento) y recuperar algo del material de partida de diamina sin reaccionar.

- 35 El éster metílico del ácido 2-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-3,6-dimetil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 7-1 puede ser convertido en un intermedio de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 utilizando reactivos convencionales bien conocidos por alguien con experiencia en la especialidad. Tales reactivos incluyen, pero sin limitarse a, ácido trifluoroacético, una solución de HCl en dioxano, y similares. El intermedio de amina correspondiente de la fórmula general III en el Esquema 1 puede ser procesado ulteriormente para obtener inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

- 40 Ejemplo 8

Éster etílico del ácido (E)-3-[2-(1-amino-ciclobutil)-3,6-dimetil-3H-bencimidazol-5-il]-2-metil-acrílico



Etapa 1

Se disolvió éster metílico del ácido 2-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-3,6-dimetil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7-1 del Ejemplo 7 (1,41 g; 3,8 mmoles) en THF (40 mL) y la solución se enfrió a 0° C. Se adicionó lentamente una solución de DIBAL-H (18 mL; 1 M en THF; 18 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora y luego a 50° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se agregó muy lentamente una solución de tartrato de potasio y sodio (1 M; 50 mL) y se continuó la agitación durante 1 hora a RT. La solución se concentró al vacío a fin de eliminar la mayor parte del THF y se extrajo con EtOAc (~ 200 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (utilizando un gradiente de disolvente de 50 % de EtOAc en hexano hasta EtOAc puro y luego hasta 3 % de MEOH en EtOAc) para obtener el alcohol puro 8-1 como un sólido amarillo (1,09 g; 84 % de rendimiento).

Etapa 2

Se agitó una solución del alcohol 8-1 de la Etapa 1 (1,09 g; 3,16 mmoles) y peryodinato de Dess-Martin (1,70 g; 4,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 mL) a RT durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash, utilizando EtOAc : hexano (relación 1 : 1) para obtener el aldehído puro 8-2 (605 mg; 56 % de rendimiento).

Etapa 3:

Una solución de 2-fosfonopropionato de trietilo (0,228 mL; 1,06 mmoles) en THF (5,4 mL) se enfrió a 0° C y se agregó NaH (42,5 mg; al 60 % en aceite; 1,06 mmoles). La mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos antes de la adición lenta de una solución del aldehído 8-2 de la Etapa 2 (300 mg en 3 mL de THF; 0,874 mmol) y se continuó la agitación a RT durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (~ 100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta que quedó un residuo pardo que se purificó subsecuentemente mediante cromatografía de columna flash, utilizando un gradiente de disolvente de 40 % a 60 % de EtOAc en hexano, para obtener el éster protegido con *N*-Boc 8-3 como una espuma amarilla (85 mg; 23 % de rendimiento).

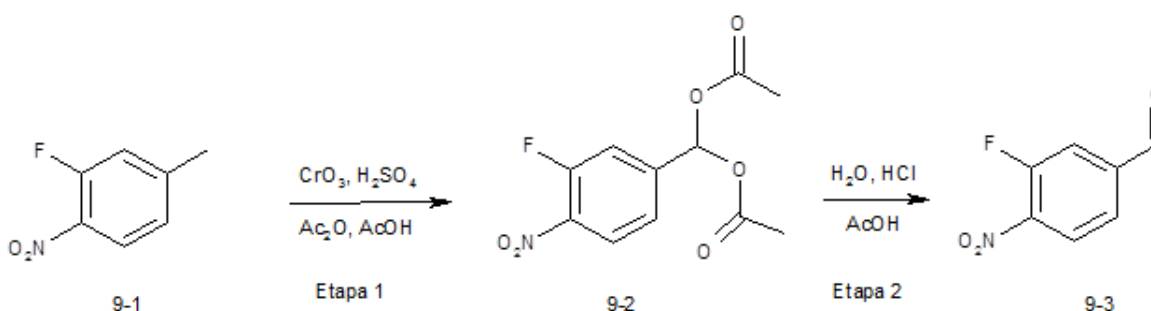
Etapa 4:

La hidrólisis del grupo protector Boc se logró cuantitativamente mediante la adición de HCl 4 N en dioxano (2 mL) y agitación de la solución a RT durante 1 hora. Después de evaporación del disolvente al vacío, se aisló el éster metílico del ácido (E)-3-[2-(1-aminociclobutil)-3,6-dimetil-3*H*-bencimidazol-5-il]-2-metilacrilico 8-4 como un sólido amarillo (79 mg).

- 5 Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que el 2-fosono-propionato de trietilo utilizado en la Etapa 3 de este procedimiento puede ser reemplazado por derivados apropiadamente sustituidos para preparar análogos de la fórmula general IIIe en el esquema anterior, en la cual R⁵⁰ es como se ha definido con anterioridad. Además, los ésteres de metilo pueden también ser preparados de una manera similar empleando el reactivo adecuado. El compuesto 8-4 y sus análogos de la fórmula general IIIe precedente pueden ser además elaborados para obtener
- 10 inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

Ejemplo 9

3-fluoro-4-nitrobenzaldehido



Etapa 1

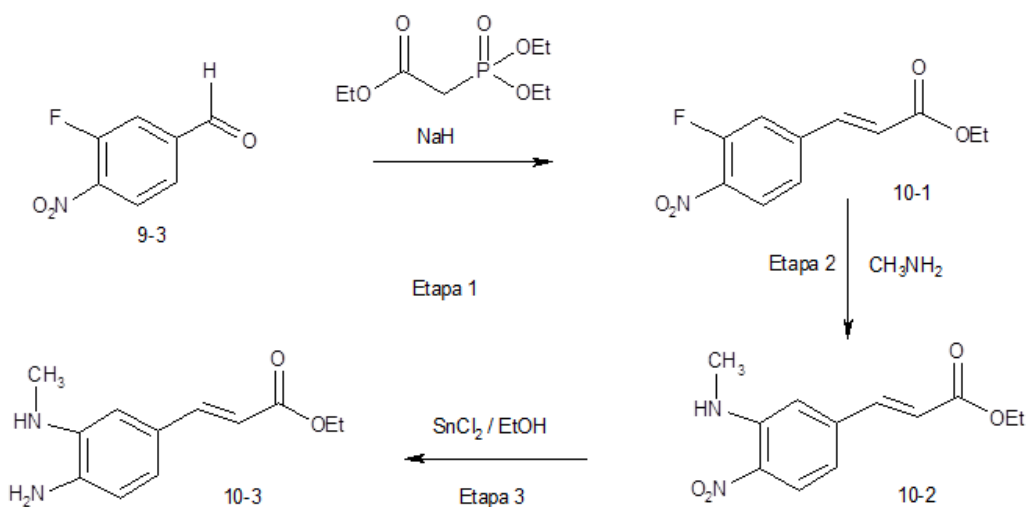
- 15 Un matraz de 2 cuellos (equipado con un termómetro interior) se cargó con AcOH glaciar (252 mL), anhídrido acético (252,0 mL) y 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenzene 9-1 (25,0 g; 161 mmoles) a -10°C . A la solución enfriada se le agregó ácido sulfúrico concentrado (40 mL) gota a gota a lo largo de un período de 5 minutos, a lo que le siguió la adición muy lenta de óxido de cromo (VI) (45 g; 450 mmoles). La velocidad de adición debe ser muy lenta ($\sim 1,5$ horas) a fin de mantener la temperatura por debajo de 10°C .
- 20 Al adicionar el CrO_3 , la solución transparente incolora se vuelve de color ámbar y finalmente pardo oscuro al terminar la adición. Después de completar la adición, la reacción se agita durante 45 minutos adicionales (El análisis de HPLC indicaba que la reacción se había completado en un $\sim 70\%$). La suspensión de aspecto alquitranado se vertió sobre hielo (1,6 L), y el fango resultante se diluyó con H_2O hasta un total de 3 L, punto en el cual el producto comenzó a precipitar. Después de filtración, el sólido beis se lavó con H_2O fría para obtener un sólido blanco. El sólido se suspendió entonces en NaHCO_3 al 2 % frío (250 mL), se filtró y se lavó nuevamente con H_2O fría para dar
- 25 el diacetato 9-2 (22 g, conteniendo algo del material de partida sin reaccionar) como un sólido blanco que se utilizó como tal en la Etapa 2.

Etapa 2:

- 30 En un vial con tapa a rosca, se disolvió el diacetato 9-2 de la Etapa 1 (1,0 g; 3,7 mmoles) en ácido acético glaciar (10,0 mL), a lo que le siguió la adición de H_2O (1,0 mL) y HCl concentrado (1,0 mL). La mezcla parcialmente soluble resultante se calentó a 115°C durante 45 minutos. La mayoría de los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo gomoso, el ácido y el H_2O restantes se eliminaron evaporando azeotrópicamente dos veces con CH_2Cl_2 -hexano para dar el 3-fluoro-4-nitrobenzaldehido semi-puro 9-3 como un sólido amarillo (600 mg). Este compuesto se purificó posteriormente mediante cromatografía de columna flash (utilizando 20 % de EtOAc en hexanos como el eluyente) para eliminar pequeñas cantidades de 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenzene 9-1 sin reaccionar ($\sim 35\%$ de rendimiento general).
- 35

Ejemplo 10

Éster etílico del ácido (E)-3-(4-amino-3-(metilamino)fenil)-acrílico



Etapa 1:

A una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,37 mL; 6,90 mmoles) en THF (13 mL) a 0° C, se agregó NaH (dispersión al 60 % en aceite, 314 mg; 7,84 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de ese período, se agregó 3-fluoro-4-nitro-benzaldehído 9-3 del Ejemplo 9 (1,06 g; 6,27 mmoles) y se continuó la agitación a RT durante 16 horas. La reacción se apagó mediante la adición de H₂O (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron para dar el éster de cinamato 10-1 como un sólido anaranjado claro que se utilizó en la Etapa 2 sin purificación.

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden ser preparados análogos que llevan diversos sustituyentes en el doble enlace del cinamato mediante el reemplazo del fosfonoacetato de trietilo utilizado en este procedimiento por derivados apropiadamente sustituidos o mediante el reemplazo del aldehído 9-3 por una cetona apropiada. Además, los ésteres de metilo de cinamato pueden también ser preparados de una manera semejante empleando el reactivo adecuado.

Etapa 2:

El éster de cinamato 10-1 de la Etapa 1 (~ 6,27 mmoles) y metilamina (2 M en THF; 6,3 mL; 12,5 mmoles) se disolvieron en DMSO (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas. Después de ese período, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 30 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para dar el intermedio de metilamina en bruto 10-2 como un sólido anaranjado. Este producto se utilizó en la Etapa 3 sin purificación.

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando la metilamina (CH₃NH₂) en la Etapa 2 anterior por la R⁸-NH₂ apropiada.

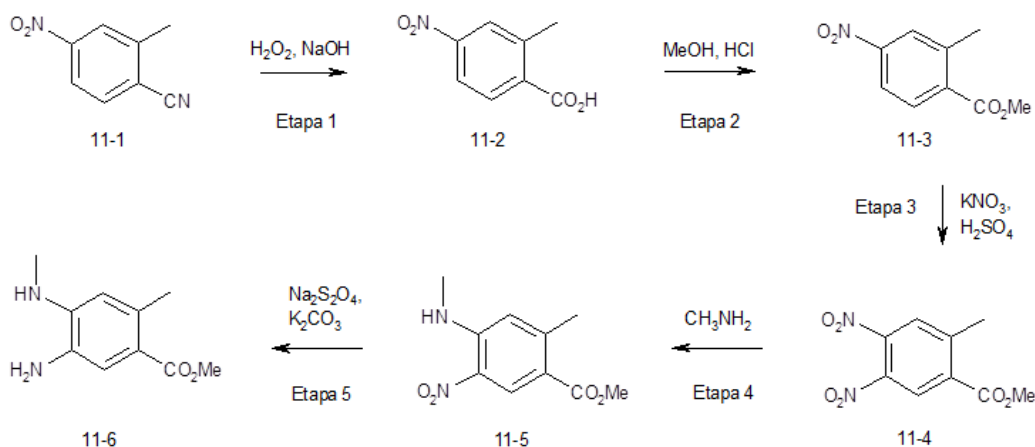
Etapa 3:

El éster de 3-metilamino-4-nitrocinnamato 10-2 de la Etapa 2 (2-2; ~ 150 mg) y SnCl₂ dihidrato (950 mg; 4,2 mmoles) se disolvieron en etanol (10 mL) y la mezcla se agitó a 80° C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se adicionó lentamente a una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se extrajo entonces con salmuera enfriada con hielo, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (utilizando un gradiente de 70 % a 60 % de hexano en acetato de etilo) para obtener el éster etílico del ácido (E)-3-(4-amino-3-(metilamino)fenil)-acrílico 10-3 como un sólido amarillo (100 mg).

El éster etílico del ácido (E)-3-(4-amino-3-(metilamino)fenil)-acrílico puede ser convertido en derivados de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7, para ser elaborados posteriormente para producir los inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

Ejemplo 11

Éster metílico del ácido 5-amino-2-metil-4-metilaminobenzoico



Etapa 1:

5 Una solución de 2-metil-4-nitrobenzonitrilo 11-1 (2,53 g; 15,6 mmoles) en NaOH acuoso (10 %; 31,0 mL) y H_2O_2 acuoso (10 %; 16 mL) se agitó en reflujo durante 2,5 horas. La circulación de agua en el condensador de refrigeración se detuvo durante 5-10 minutos (para permitir la eliminación del amoníaco disuelto), y luego se restableció el flujo de agua y se continuó el reflujo durante 1,5 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se agregó HCl (concentrado) gota a gota hasta que el pH fue de ~ 3 , punto en el cual el ácido carboxílico 11-2 precipitó como un sólido de color anaranjado (3,60 g). El ácido carboxílico se utilizó en la Etapa 2 sin purificación.

10 Etapa 2:

15 Una solución del ácido 11-2 de la Etapa 1 (3,60 g; 15,6 mmoles) en MeOH (30 mL) y HCl (4 N, HCl en dioxano, 2,0 mL) se calentó en reflujo durante 48 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad bajo vacío y el residuo obtenido se redisolvió en EtOAc (200 mL). La solución se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar el intermedio de éster 11-3 como un sólido de color amarillo (2,38 g). Este material se utilizó en la Etapa 3 sin purificación.

Etapa 3:

20 A una solución del éster 11-3 de la Etapa 2 (1,27 g; 6,5 mmoles) en H_2SO_4 (concentrado; 13,0 mL), pre-enfriada a 0°C , se agregó muy lentamente KNO_3 (760 mg; 7,5 mmoles). Después de unos pocos minutos de agitación, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces lentamente en hielo (~ 50 mL) y se agitó hasta que el hielo se había fundido, y el producto de dinitro deseado 11-4 se precipitó y filtró ($\sim 1,55$ g de sólido amarillo claro y ligeramente húmedo). El compuesto se utilizó como tal en la Etapa 4.

Etapa 4:

25 A una solución del intermedio de dinitro 11-4 de la Etapa 3 (1,55 g; 6,45 mmoles) en THF (15,0 mL) a 0°C , se le agregó una solución de metilamina (2 M en THF ; 15,2 mL; 32,3 mmoles), se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1,5 horas. La solución se concentró para eliminar algo del THF y luego se diluyó con EtOAc (~ 100 mL). La capa orgánica se lavó con H_2O (~ 50 mL) y salmuera (~ 50 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para dar el intermedio de metilamino 11-5 como un sólido anaranjado (1,26 g). El compuesto se utilizó en la Etapa 5 sin purificación ulterior.

30 Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R^8 es distinto de metilo, reemplazando la metilamina (CH_3NH_2) en la Etapa 4 anterior por la $\text{R}^8\text{-NH}_2$ apropiada.

Etapa 5:

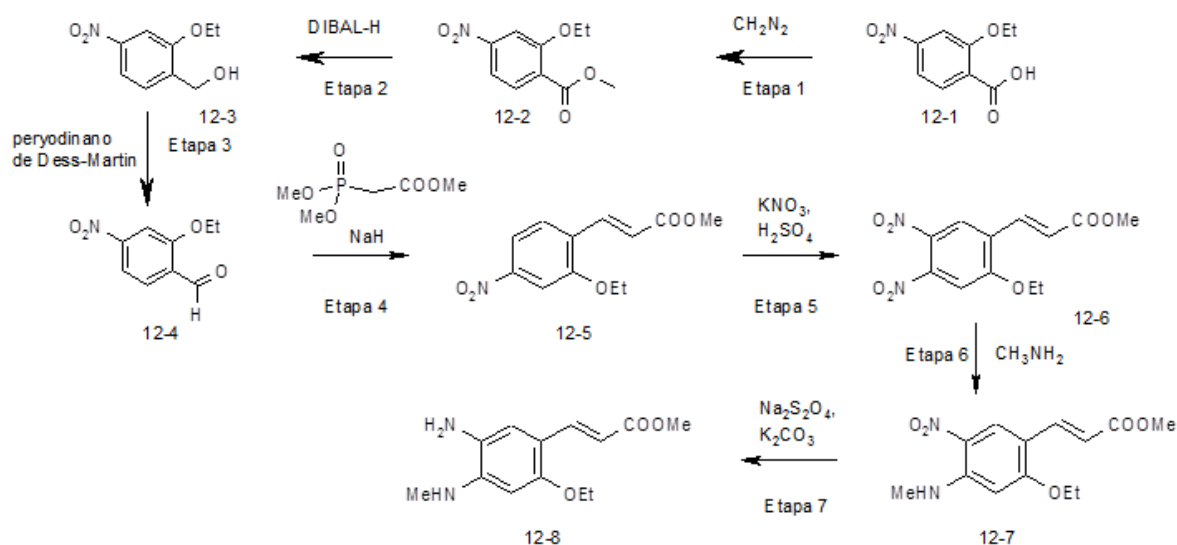
35 A una solución del derivado de metilamino 11-5 de la Etapa 4 (1,25 g; 5,58 mmoles) en $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (110 mL; relación 1 : 1), se le adicionaron K_2CO_3 (4,62 g; 33,5 mmoles) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y la mezcla se agitó a RT durante 3 horas. Se agregó más H_2O (~ 30 mL) y la mezcla se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del EtOH . La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (~ 200 mL) y la capa orgánica se separó y se extrajo con salmuera. La capa

orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el éster metílico del ácido 5-amino-2-metil-4-(metilamino)benzoico 11-6 (927 mg; 86 % de rendimiento) como un sólido de color pardo.

- El compuesto 11-6 puede ser convertido en los intermedios de amina correspondientes de la fórmula general III en el Esquema 1, en donde R^6 es CH_3 y R^5 es $-\text{COOCH}_3$, siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7. Estos intermedios de amina pueden ser convertidos además en intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1, en donde R^6 es CH_3 y R^5 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50})-\text{COOR}$, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8. Todos estos intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 pueden ser elaborados posteriormente para producir los inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

- 10 Éster metílico del ácido (E)-3-(5-amino-2-etoxi-4-(metilamino)fenil)acrílico



Etapa 1:

- Se disolvió ácido 2-etoxi-4-nitrobenzoico 12-1 (1,56 g; 7,38 mmoles) en metanol (15 mL) y la solución resultante se agitó a 0°C . Se agregó lentamente una solución de diazometano en éter etílico hasta que el color amarillo persistía y se agitó durante otros 20 minutos. Los disolventes se evaporaron para suministrar el éster metílico 12-2 como un sólido amarillo pálido (1,66 g; cuantitativo) que se utilizó en la Etapa 2 sin más purificación.

Etapa 2:

- El éster 12-2 de la Etapa 1 (1,60 g; 7,10 mmoles) se disolvió en tolueno seco y la solución se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano (1 M; 8 mL; 8 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se agregaron dos porciones adicionales de DIBAL-H de esta manera (7 y 10 mL) después de 1 hora y 1,5 horas adicionales, 0,5 hora después de la última adición. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente HCl 1 N (25 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 0,5 hora. Los disolventes orgánicos se evaporaron entonces y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Los extractos combinados se secaron entonces sobre MgSO_4 anhidro y se evaporaron para suministrar el alcohol 12-3 como un sólido fibroso de color amarillo pálido (1,40 g; cuantitativo) que se utilizó como tal en la etapa 3.

Etapa 3:

- Una solución turbia de 1,1,1-tris(acetiloxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3-(1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin) (2,32 g; 5,47 mmoles) en diclorometano (40 mL + 5 mL de enjuagado) se agregó a una solución agitada del alcohol 12-3 de la Etapa 2 (0,98 g; 4,97 mmoles) en DCM (40 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 4 horas, se adicionó NaHCO_3 / 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 : 1; 160 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente hasta que las fases se hicieron transparentes (aproximadamente 0,5 hora). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron entonces sobre MgSO_4 y se evaporaron para suministrar el aldehído 12-4 como un sólido de color amarillo pálido (960 mg; 99 %) que se utilizó como tal en la etapa 4.

Etapa 4:

Se suspendió hidruro de sodio (95 % de polvo seco; 158 mg; 6,25 mmoles) en THF anhidro (10 mL) y se agregó gota a gota fosfonoacetato de trimetilo (0,945 mL; 5,84 mmoles) a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno de lo que resultó una masa blanca sólida que no puede ser agitada. Se añadió entonces gota a gota una solución del aldehído 12-4 de la Etapa 3 (950 mg; 4,87 mmoles) en THF (7 mL + 3 mL de enjuagado), lo que dio como resultado un color amarillo y la lenta disolución de la masa sólida blanca. Después de la adición se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la mezcla de reacción turbia se evaporó hasta que quedó un sólido amarillo pálido que se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 75 mL). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para suministrar el éster de cinamato 12-5 como un sólido de color amarillo pálido (1,212 g; 99 %) que se utilizó en la etapa 5 sin otra purificación.

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que el fosfonoacetato de trimetilo utilizado en este procedimiento puede ser reemplazado por derivados apropiadamente sustituidos para preparar análogos que llevan diversos sustituyentes en el doble enlace de cinamato.

Etapa 5:

El 4-nitro-2-etoxicinamato 12-5 de la Etapa 4 (303 mg; 1,206 mmoles) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (3 mL) y la solución se enfrió a 0° C. Se agregó nitrato de potasio (128 mg; 1,27 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Después de completada, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y el precipitado sólido se recogió por filtración. El producto en bruto 12-6 se lavó con agua, se secó al vacío y se utilizó sin purificación en la Etapa 6 (390 mg).

Etapa 6:

El derivado de dinitro 12-6 de la Etapa 5 (390 mg) se disolvió en THF (3 mL) y se agregó metilamina en THF (3,02 mL de una solución 2 M en THF). Después de agitar durante 30 minutos, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida y el sólido anaranjado 12-7 se usó como tal en la Etapa 7.

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando la metilamina (CH₃NH₂) en la Etapa 6 anterior por la R⁸-NH₂ apropiada.

Etapa 7:

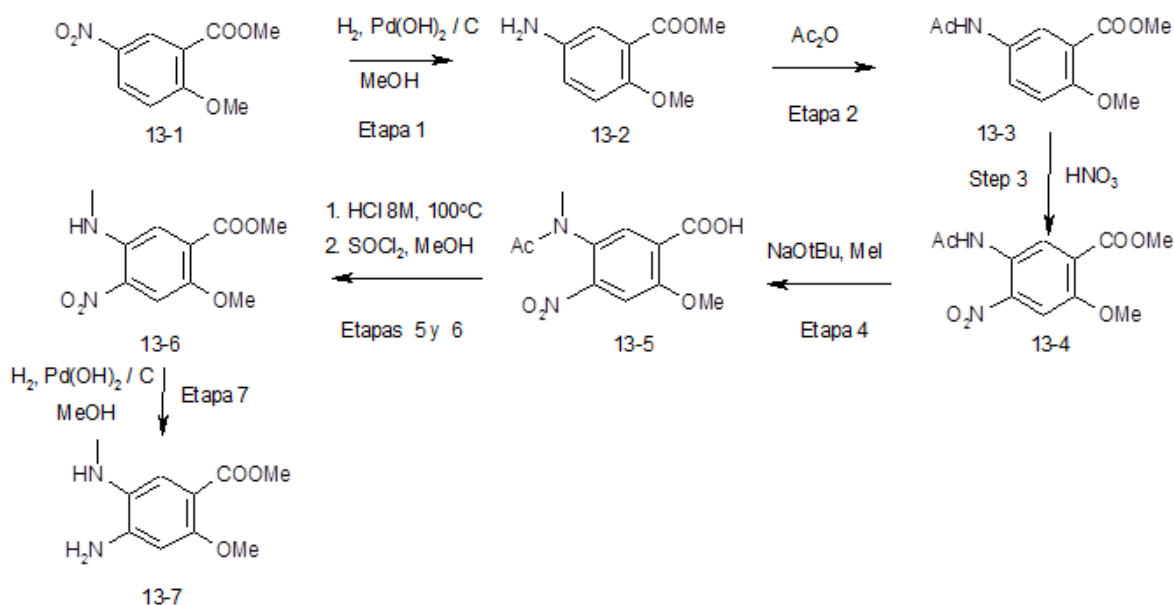
El nitro areno 12-7 de la Etapa 6 se suspendió en una mezcla de EtOH (12 mL) y se agregaron agua (12 mL) y K₂CO₃ (1,00 g; 6 equivalentes), seguidos de hidrosulfito de sodio (1,25 g; 6 equivalentes). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y el EtOH se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La eliminación del disolvente y purificación del residuo mediante cromatografía flash (50 a 75 % de EtOAc en hexano) proporcionaron el éster metílico del ácido (E)-3-(5-amino-2-etoxi-4-(metilamino)fenil)acrílico 12-8 (162 mg).

El éster metílico del ácido (E)-3-(5-amino-2-etoxi-4-(metilamino)fenil)acrílico 12-8 puede ser convertido en intermedios de amina de la fórmula general III en el Ejemplo 1 utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 3 o 7 y elaborados posteriormente para producir los inhibidores de la fórmula general 1 en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1, en donde R⁶ es -OCH₃ y R⁵ es -CH=C(R⁵⁰)-COOR utilizando el procedimiento del Ejemplo 12, pero partiendo de un precursor idéntico al compuesto 12-1, excepto porque el grupo etoxi ha sido reemplazado por un grupo metoxi.

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

Éster metílico del ácido 4-amino-2-metoxi-5-(metilamino)benzoico



Etapa 1:

Se suspendió 2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo 13-1 (6,21 g; 29,4 mmoles) en MeOH (100 mL) y se le añadió Pd(OH)₂ al 20 % / C (500 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo del compuesto 13-2 (5,256 g), que se utilizó como tal en la Etapa 2.

Etapa 2:

La anilina 13-2 de la Etapa 1 (5,23 g) se disolvió en THF (50 mL) y se agregó anhídrido acético (2,984 g). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión blanca se concentró a presión reducida hasta que quedó una pasta blanca, se agregó éter *terc*-butil metílico (TBME, 20 mL) y se adicionó lentamente hexano (100 mL) mientras se agitaba. La suspensión se agitó entonces durante otras 2 horas y se recogió el sólido por medio de filtración. El producto 13-3 se lavó con hexano y se secó en aire (6,372 g).

Etapa 3:

Se diluyó ácido nítrico al 90 % (9 mL) con agua (9 mL) y se enfrió a 0° C. La anilida 13-3 de la Etapa 2 (5,905 g) se agregó en una porción y la mezcla se agitó durante 30 minutos en el baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se vertió luego gota a gota en agua con hielo (700 mL) y el sólido amarillo precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en aire. Por medio de RMN de ¹H se mostró que el sólido anaranjado (5,907 g) consistía en una mezcla 2 : 1 de compuestos. La extracción del filtrado acuoso precedente con EtOAc proporcionó 1 g adicional de material que se combinó con el primer lote y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando 0,15 % de EtOAc en CHCl₃ como eluyente. Se obtuvo un sólido anaranjado 13-4 (4,11 g) (un isómero).

Etapa 4:

La nitroanilida 13-4 de la Etapa 3 (3,580 g) se disolvió en THF (50 mL) y la solución se enfrió en hielo. Se agregaron yodometano (4,155 mL; 66,7 mmoles, 5 equivalentes) y *terc*-butóxido de sodio (6,414 g; 66,7 mmoles; 5 equivalentes) en dos porciones con un intervalo de 3,5 horas. La agitación a temperatura ambiente se continuó durante un adicional de 20 horas después de la segunda adición. El THF se evaporó a presión reducida y se agregó agua (100 mL). La solución de color rojo profundo se lavó con TBME (100 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron para dar el compuesto 13-5 como un polvo rojo oscuro (3,78 g) que se utilizó directamente en la Etapa 5.

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando el yoduro de metilo (CH₃I) en la Etapa 4 anterior por el R⁸-X apropiado, en donde X es un grupo lábil tal como Cl, Br, I, metanosulfonato (mesilato), p-toluenosulfonato (tosilato), trifluormetanosulfonato (triflato), y similares.

Etapa 5:

El ácido carboxílico libre 13-5 de la Etapa 4 (3,75 g) se suspendió en HCl 8 M (100 mL) y la mezcla se agitó a 100° C durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporaron los componentes volátiles al vacío y el residuo se co-evaporó 3 veces con MeOH.

Etapa 6:

- 5 El residuo de la Etapa 5 se suspendió nuevamente en MeOH (100 mL) y se enfrió en agua con hielo. Se agregó cloruro de tionilo (5,10 mL; 5 equivalentes) gota a gota y la suspensión se agitó a 65° C durante 4 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo 13-6 se co-evaporó dos veces con MeOH (100 mL) y luego con tolueno (2 x 100 mL).

Etapa 7:

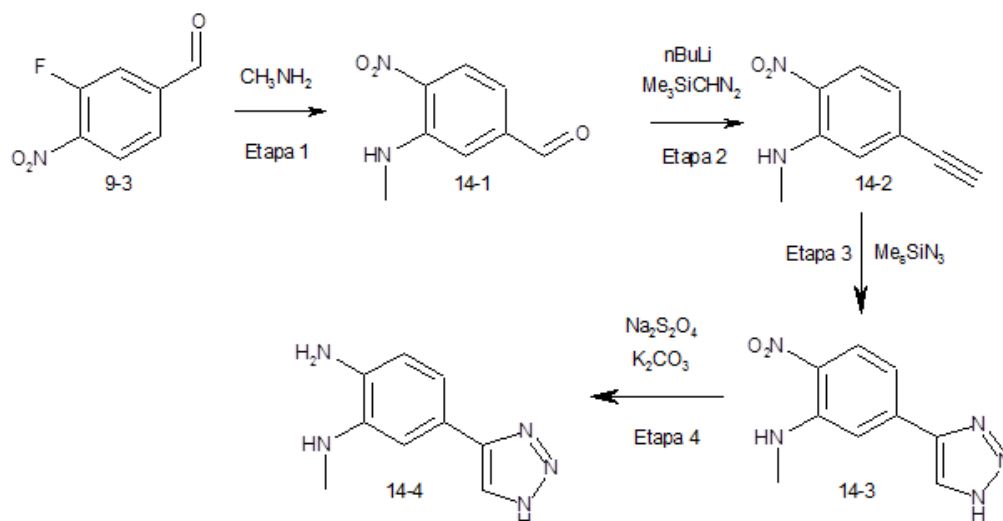
- 10 El residuo 13-6 de la Etapa 6 se disolvió entonces en MeOH (200 mL), se agregó Pd(OH)₂ al 20 % / C (500 mg) y la mezcla se agitó durante toda la noche bajo 1 atm de hidrógeno gaseoso. El catalizador se eliminó entonces por filtración y la solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso y se secó (MgSO₄). La eliminación de los disolventes proporcionó un sólido que fue suspendido en TBME (50 mL) y se calentó a 60° C durante 30 minutos. Un volumen igual de hexano se agregó lentamente luego a la solución caliente y se recogió el éster metílico del ácido 4-amino-2-metoxi-5-(metilamino)benzoico 13-7 precipitado mediante filtración, se lavó con TBME-hexano y se secó (2,00 g).

El éster metílico del ácido 4-amino-2-metoxi-5-(metilamino)benzoico 13-7 puede ser convertido en intermedios de amina correspondientes de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7. Estos intermedios de amina pueden ser posteriormente convertidos en intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1, en donde R⁵ es -OCH₃ y R⁶ es -CH=C(R⁵⁰)-COOR, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8. Todos estos intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 pueden ser elaborados posteriormente para generar los inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

25 Será obvio para alguien con pericia en la especialidad que el procedimiento del Ejemplo 13 puede ser aplicado al compuesto 12-2 en el Ejemplo 12, o a su análogo en el cual el grupo etoxi ha sido reemplazado por un grupo metoxi, para producir precursores de diamina de la fórmula general IV en el Esquema 2 o 3, en donde R⁶ es -OCH₃ u OEt. Tales precursores de diamina pueden ser también convertidos en intermedios de amina de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7, y luego ser elaborados para generar los inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1, utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

30 Ejemplo 14

N²-metil-4-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)bencono-1,2-diamina



Etapa 1:

- 35 Se disolvió 3-fluoro-4-nitrobenzaldehido 9-3 del Ejemplo 9 (2,0 g; 11,8 mmoles) en THF (30 mL) y se agregó metilamina en exceso (2 M en THF; ~ 21 mL; 42 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT hasta que se confirmó que la conversión se había completado por medio de HPLC (~ 2-3 horas). La solución turbia se evaporó

entonces hasta que quedó un sólido anaranjado que se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y se lavó con HCl 1 N (con agitación hasta que se disipó el color tinto profundo; 100 mL), agua (100 mL) y salmuera (60 mL). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron para suministrar el intermedio de metilamino 14-1 como un polvo anaranjado que se utilizó en la etapa 2 sin más purificación.

- 5 Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando la metilamina (CH₃NH₂) en la Etapa 1 anterior por la R⁸-NH₂ apropiada.

Etapa 2:

- 10 Se agregó lentamente una solución de *n*-BuLi (2,5 M en THF, 14,4 mL; 36,0 mmoles) en THF anhidro (60 mL) a una solución de TMS-diazometano (10 % en hexano; 18 mL; 36,0 mmoles) a -78° C. La mezcla se agitó a -78° C durante 30 minutos antes de que se agregara lentamente una solución del intermedio de metilamino 14-1 de la Etapa 1 (2,16 g; 12,0 mmoles; disuelto en 2 mL de THF). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta RT y se continuó agitando durante 3 horas más antes de apagar mediante adición de H₂O. La mezcla en bruto se repartió entre NaHCO₃ saturado acuoso (30 mL) y EtOAc (60 mL), la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 60 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (utilizando 20 % de EtOAc en hexano como el eluyente) para dar el alquino 14-2 deseado como un sólido pardo claro (445 mg; ~ 21 % de rendimiento).

Etapa 3:

- 20 En un tubo de presión de pared gruesa, se disolvió el alquino 14-2 de la Etapa 2 (260 mg; 1,48 mmoles) en DMSO seco (6,0 mL) y TMS-azida (0,392 mL; 2,96 mmoles). La reacción se calentó a 140° C durante 2 horas, luego se enfrió y se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó para obtener el triazol 14-3 en bruto como un sólido pardo amarillento que se utilizó en la etapa 4 sin más purificación.

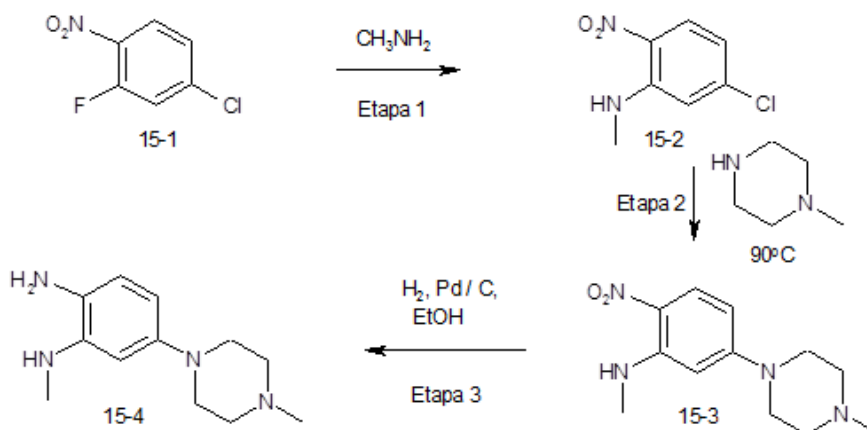
- 25 Etapa 4:

- El intermedio de triazol 14-3 en bruto de la Etapa 3 (~ 1,10 mmoles) se disolvió en EtOH (10 mL) y H₂O (6 mL) de lo que resultó alguna precipitación del material de partida, se agregaron K₂CO₃ (0,91 g; 6,58 mmoles) e hidrosulfito de sodio (1,15 g; 6,58 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a RT. La mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc (50 mL), la capa orgánica se lavó con H₂O (50 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó para obtener una goma parda que contenía N²-metil-4-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)benzeno-1,2-diamina 14-4 (entre otros productos menos importantes).

- 35 La N²-metil-4-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)benzeno-1,2-diamina en bruto puede ser convertida, sin purificación ulterior, en los intermedios de amina correspondientes de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7 y elaborados posteriormente para producir los inhibidores de la fórmula 1 en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)

N²-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,2-diamina



Etapa 1:

5 A una solución de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzono 15-1 (1,18 g; 6,72 mmoles) en DMSO (7 mL), se le agregó una solución de metilamina (2 M en THF; 13,6 mL; 26,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 24 horas. La solución se diluyó con EtOAc (~ 300 mL), la capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el derivado de metilamino 15-2 como un sólido amarillo (1,19 g). El material en bruto se utilizó en la Etapa 2 sin purificación.

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando la metilamina (CH₃NH₂) en la Etapa 1 anterior por la R⁸-NH₂ apropiada.

10 Etapa 2:

15 Una mezcla del derivado de metilamino 15-2 de la Etapa 1 (105 mg; 0,56 mmol) y *N*-metilpiperazina (0,5 mL) se calentó a 90° C mientras se agitaba durante 3 horas y luego a RT durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~ 50 mL) y la capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 10 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el derivado de piperazina 15-3 como un sólido amarillo (140 mg) que se utilizó en la Etapa 3 sin purificación.

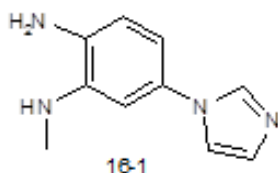
Alguien con conocimientos en la especialidad comprenderá fácilmente que pueden ser utilizados sin dificultad derivados de piperazina que contengan otros sustituyentes en lugar de la *N*-metilpiperazina en la Etapa 2 anterior para preparar intermedios que conduzcan a otros compuestos de la fórmula (I).

Etapa 3:

20 A una solución del derivado de piperazina 15-3 de la Etapa 2 (140 mg) en EtOH (6 mL), se le agregó Pd/C (al 10%, 25 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ a RT durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó para dar un muestra completamente pura del producto deseado, *N*²-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzono-1,2-diamina 15-4, como un aceite de color púrpura (133 mg).

25 La *N*²-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzono-1,2-diamina 15-4 fue convertida, sin purificación ulterior, en los intermedios de amina correspondientes de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7, y elaborados posteriormente para producir los inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

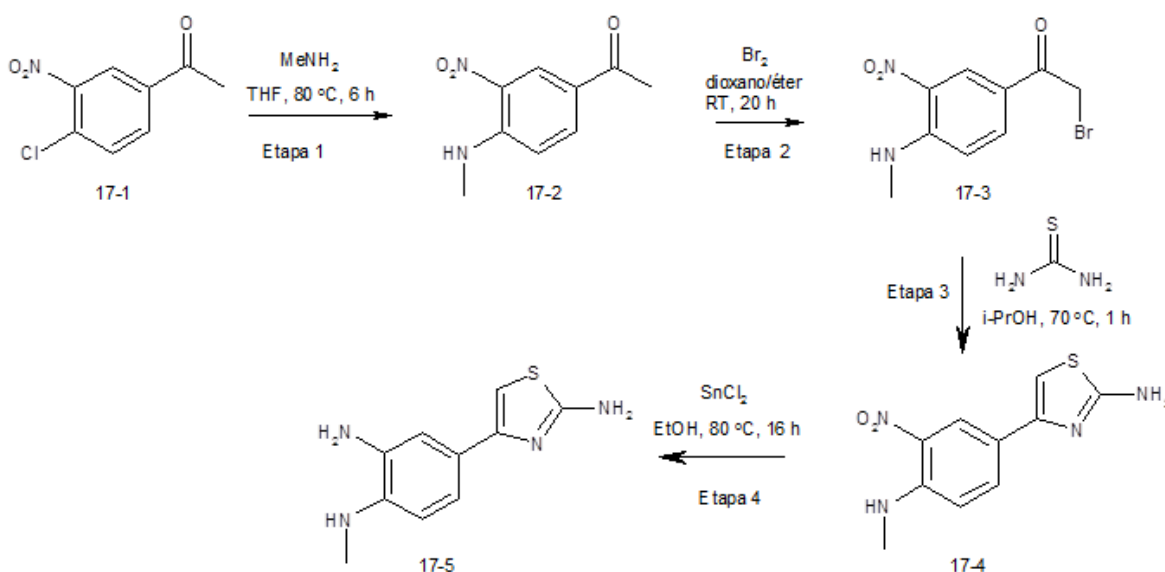
Ejemplo 16 (ejemplo de referencia)

4-imidazol-1-il-*N*²-metilbenzono-1,2-diamina

30 La 4-imidazol-1-il-*N*²-metilbenzono-1,2-diamina 16-1 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 15, excepto que se utilizó imidazol en lugar de *N*-metilpiperazina en la Etapa 2. La 4-imidazol-1-il-*N*²-metilbenzono-1,2-diamina 16-1 puede ser convertida en los intermedios de amina correspondientes de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7 y elaborados posteriormente para producir los inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

Ejemplo 17

4-(2-aminotiazol-4-il)-*N*¹-metilbenzono-1,2-diamina



Etapa 1:

Una mezcla de 4-cloro-3-nitroacetofenona 17-1 (3,00 g; 15,0 mmoles) y metilamina (15,0 mL; 2 M en THF; 30,0 mmoles) se colocó en un tubo de presión sellado y se agitó a 80° C durante 6 horas y a RT durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (utilizando 20-30 % de hexano en EtOAc) para aislar el producto puro 17-2 deseado como un sólido anaranjado (980 mg; 34 % de rendimiento).

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando la metilamina (CH₃NH₂) en la Etapa 1 anterior por la R⁸-NH₂ apropiada.

Etapa 2:

A una solución del intermedio de 4-metilamino-3-nitroacetofenona 17-2 de la Etapa 1 (700 mg; 3,6 mmoles) en dioxano : éter (10 mL; relación 1 : 1), se le agregó Br₂ (0,20 mL; 3,96 mmoles) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se redisolvió en EtOAc (200 mL). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad para dar el intermedio de bromocetona 17-3 en bruto (1,0 g) que se utilizó en la Etapa 3 sin purificación.

Etapa 3:

Una solución del intermedio de bromocetona 17-3 de la Etapa 2 (1,0 g) y tiourea (548 mg; 7,2 mmoles) en *i*-PrOH (30 mL) se agitó a 70° C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a RT, y se filtró el precipitado formado, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el intermedio de aminotiazol 17-4 deseado como un sólido anaranjado (~ 1,0 g). Este compuesto se empleó en la Etapa 4 sin purificación.

Etapa 4:

Una solución del intermedio de nitro 17-4 de la Etapa 3 (500 mg; ~ 2 mmoles) y SnCl₂ dihidrato (2,25 g; 10 mmoles) en EtOH (15 mL) se agitó a 80° C durante 16 horas. La mezcla se vertió lentamente sobre NaHCO₃ y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (utilizando un gradiente de disolvente de 30 % de hexano en EtOAc hasta 100 % de EtOAc y luego hasta 3 % de MeOH en EtOAc) para recuperar algo del material de partida sin reaccionar y el producto de diamina puro, 4-(2-aminothiazol-4-il)-N¹-metilbenceno-1,2-diamina 17-5 (167 mg; 38 % de rendimiento).

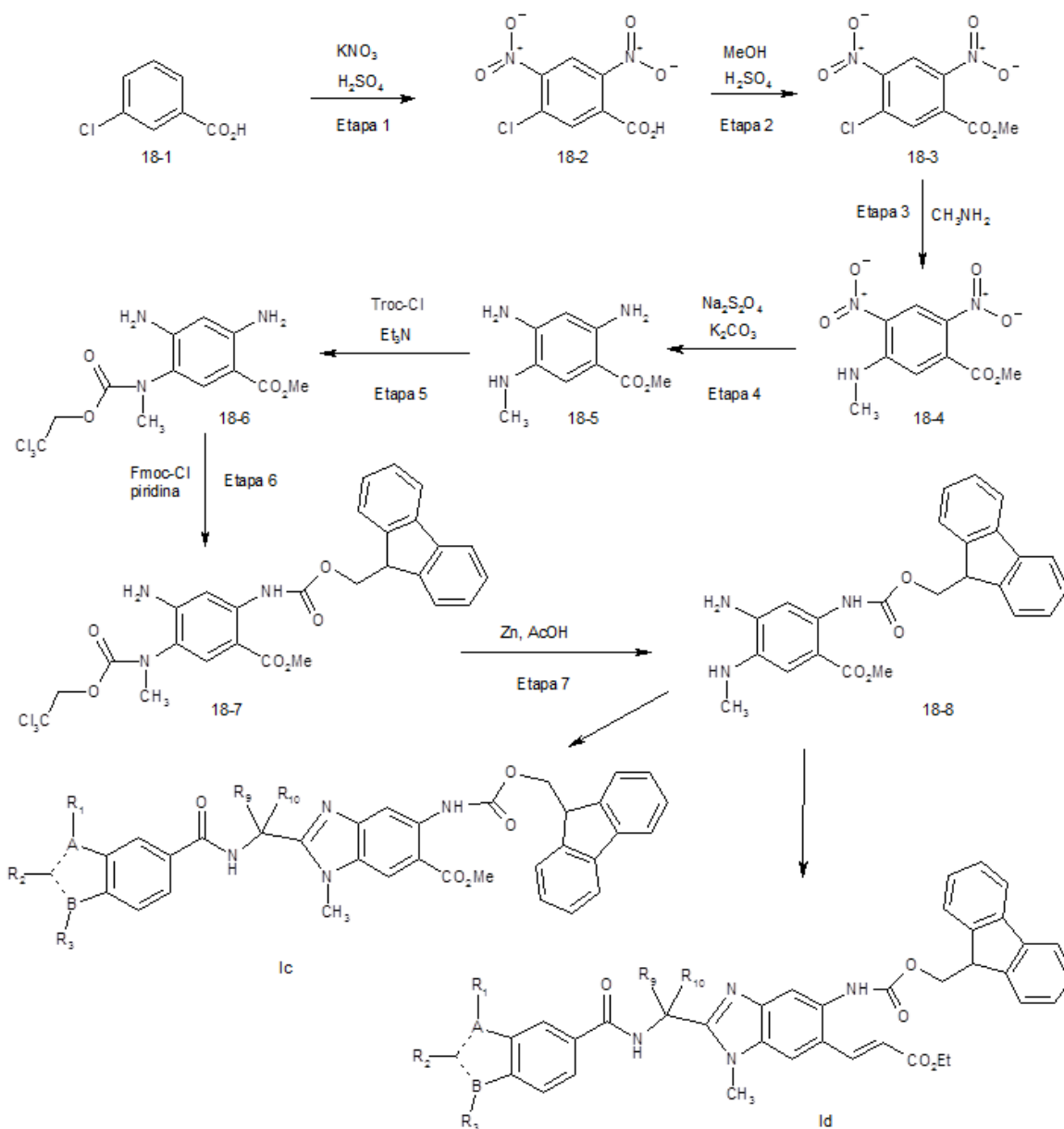
La 4-(2-aminothiazol-4-il)-N¹-metilbenceno-1,2-diamina 17-5 fue convertida en los intermedios de amina correspondientes de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7 y elaborada posteriormente para producir los inhibidores de la fórmula general I en el Esquema 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 4.

El resto de amino libre del sustituyente de aminotiazol de un inhibidor de la fórmula general I en el Esquema 1, o un intermedio adecuado en su preparación, puede ser alquilado utilizando procedimientos bien conocidos por aquéllos con experiencia en la especialidad, o acetilado utilizando procedimientos bien conocidos por aquéllos con experiencia en la especialidad, tal como tratamiento con anhídrido acético, cloruro de acetilo, o similares. Alternativamente, el reemplazo de la tiourea en la Etapa 3 anterior por una tiourea adecuadamente *N*-sustituida proporcionará intermedios en los cuales el resto de amino libre ha sido sustituido.

5

Ejemplo 18 (ejemplo de referencia)

Éster metílico del ácido 4-amino-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-(metil-amino)benzoico



10 Etapa 1:

A una solución de ácido *m*-clorobenzoico 18-1 (12,5 g; 79,8 mmoles) en ácido sulfúrico (100 mL) a 40° C, se le agregó lentamente nitrato de potasio (aproximadamente la mitad de la cantidad total de 22,0 g; 218 mmoles), en porciones, mientras se agitaba (manteniendo la temperatura por debajo de 70° C). La solución se calentó entonces lentamente a 105° C, se añadió lentamente el KNO_3 restante (manteniendo la temperatura por debajo de 110° C), y finalmente la solución se calentó a 130° C durante 15 minutos, permitiendo que se enfriara nuevamente a RT, y se vertió sobre hielo (~ 500 mL). El sólido amarillo formado se filtró, se lavó con agua (50 mL), se secó con aire durante

15

2 horas para producir 13,25 g (67 %) de una mezcla 2 : 1 del producto deseado 18-2 y un producto secundario desconocido. La mezcla se utilizó como tal en la Etapa 2.

Etapa 2:

5 El ácido dinitro carboxílico en bruto 18-2 (~ 13 g) de la Etapa 1 se disolvió en metanol (100 mL) y se agregó ácido sulfúrico (13,0 mL) muy lentamente debido a que la reacción era muy exotérmica. La mezcla de reacción se agitó en reflujo durante 18 horas. La solución se vertió sobre hielo (~ 500 mL), el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ al 5 % acuoso (3 x 100 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron para dar el éster dinitro metílico intermedio deseado 18-3 (9,54 g; 69 % de rendimiento).

Etapa 3:

10 A una solución del cloruro de dinitro arilo anterior 18-3 (9,5 g; 36,5 mmoles) en DMF (20 mL) a 0°, se le agregó con agitación metilamina (2 M en THF; 39,2 mL; 74,7 mmoles). Al cabo de unos pocos minutos se formó un sólido cristalino, se dejó que la suspensión se calentara a RT y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O (200 mL) y EtOAc (100 mL). La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 % acuoso (100 mL), salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar el producto deseado 18-4 como un sólido amarillo anaranjado (7,09 g; 76 % de rendimiento).

15

Será obvio para la persona con pericia en la especialidad que pueden prepararse otros intermedios de diamina de la fórmula general IV en los Esquemas 2 y 3 anteriores, en la cual R⁸ es distinto de metilo, reemplazando la metilamina (CH₃NH₂) en la Etapa 3 anterior por la R⁸-NH₂ apropiada.

Etapa 4:

20 A una suspensión en EtOH / H₂O (100 mL; relación 1 : 1) del intermedio de dinitro anilina 18-4 anterior, se agregó K₂CO₃ (10,3 g; 74,5 mmoles) con agitación vigorosa, a lo que le siguió la adición en porciones de hidrosulfito de sodio (13,0 g; 74,5 mmoles). La suspensión amarilla se volvió rojo sangre y luego negra, se hizo más homogénea (ligeramente exotérmica), luego bifásica y se formó un precipitado blanco. Al cabo de 30 minutos de agitación a RT, el EtOH se había evaporado parcialmente y el residuo se diluyó con H₂O (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron para dar un sólido amorfo negro 18-5 (1,26 g; 55 %), que se utilizó como tal en la Etapa 5.

25

Etapa 5:

30 A una solución enfriada con hielo agitada de la trianilina anterior 18-5 (400 mg; 2,05 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) bajo nitrógeno, se le adicionó trietilamina (0,57 mL), a lo que le siguió una adición gota a gota de TrocCl (0,282 mL; 2,05 mmoles). La solución de color púrpura profundo se agitó y se dejó que se calentara a RT a lo largo de 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo fue recogido en EtOAc (30 mL), se lavó con NaHCO₃ al 5 % acuoso (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (utilizando gel de sílice de calidad para TLC y un gradiente de disolvente de 30 % a 60 % de EtOAc en hexano) para dar el producto 18-6 deseado como un sólido amorfo beis (459 mg; 60 % de rendimiento).

35

Etapa 6:

40 A una solución agitada del derivado de anilina protegido con Troc 18-6 (100 mg; 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se le agregaron piridina (0,032 mL, 0,4 mmol) seguida de Fmoc-Cl (80 mg; 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), la suspensión se lavó con NaHCO₃ al 5 % acuoso (2 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (utilizando gel de sílice de calidad para TLC y eluyendo con un gradiente de disolvente de 20 % a 30 % de EtOAc en hexano) para dar dos muestras del producto deseado protegido con Fmoc 18-7; 47 mg de producto muy puro y 100 mg con pureza ligeramente inferior.

Etapa 7:

45 El derivado de trianilina doblemente protegido (protegido con Troc y Fmoc) 18-7 (100 mg; ~ 0,17 mmol) se disolvió en THF (1 mL) y ácido acético (0,25 mL), a lo que le siguió la adición de zinc recientemente activado (20,0 mg; 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a RT bajo nitrógeno durante 2 horas. El desarrollo de la reacción se monitoreó mediante HPLC y después de 2 horas solamente se observaba ~ 30 % de conversión, por lo que se adicionó más zinc (15 mg) y se continuó la agitación a 60° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró sobre Celite y el filtrado se enfrió en un baño de hielo y se lavó con NaHCO₃ al 5 % acuoso (20 mL), debiendo tener cuidado para evitar la acumulación de presión excesiva. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente para dar el intermedio mono-protegido éster

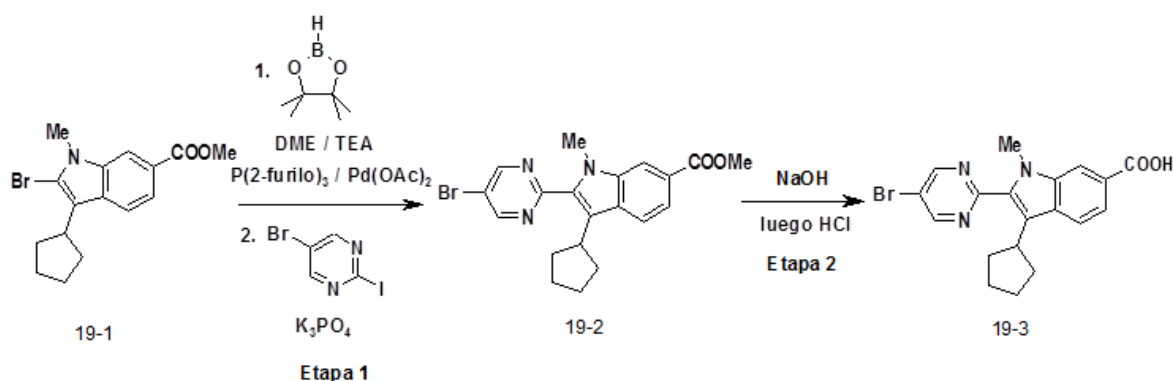
50

metílico del ácido 4-amino-2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-(metilamino) benzoico 18-8 como un sólido cristalino blanco (68 mg; 96 % de rendimiento).

El compuesto 18-8 fue convertido en los intermedios de amina protegidos con Fmoc correspondientes de la fórmula general III en el Esquema 1 siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 o 7 y elaborado posteriormente para producir los inhibidores protegidos con Fmoc de la fórmula general Ic anterior, utilizando el procedimiento del Ejemplo 4. Estos inhibidores protegidos con Fmoc de la fórmula general Ic, o intermedios de amina protegidos con Fmoc apropiados en su síntesis, pueden también ser convertidos en inhibidores protegidos con Fmoc de la fórmula general Id anterior, utilizando los procedimientos de las Etapas 1, 2 y 3 del Ejemplo 8. En ambos casos, la eliminación del grupo protector Fmoc puede ser realizada mediante tratamiento con piperidina, como es bien conocido por alguien con pericia en la especialidad, y la saponificación del grupo de éster puede ser llevada a cabo bajo condiciones básicas (siguiendo protocolos bien conocidos por aquéllos con pericia en la especialidad) para dar inhibidores tales como los compuestos 1032 (Tabla 1) y 3060 (Tabla 3). El resto de amina libre de estos inhibidores puede hacerse reaccionar posteriormente con reactivos conocidos corrientemente por aquéllos con pericia en la especialidad, tales como cloroformiato de isopropilo y similares, para formar inhibidores tales como el compuesto 1033 (Tabla 1).

Ejemplo 19

Ácido 2-(5-bromopirimidin-2-il)-3-ciclopentil-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico



Etapa 1:

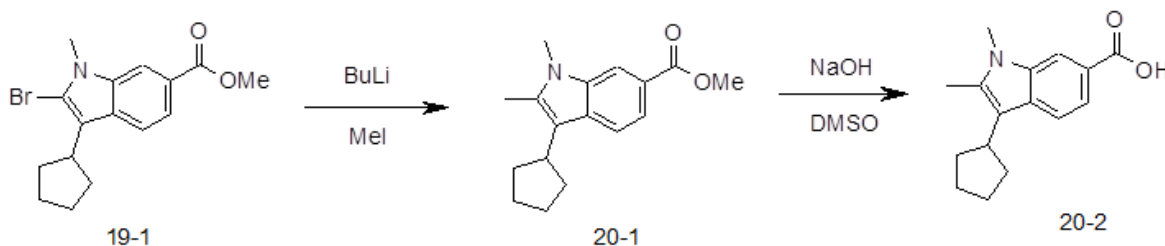
El bromoindol 19-1 (preparado como se describe en el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141) (3,0 g; 8,9 mmoles; 1 equivalente) se disolvió en DME anhidro (20 mL) y se agregaron tri-(2-furil)fosfina (260 mg; 1,1 mmoles; 0,12 equivalente), trietilamina 3,0 mL; 21,5 mmoles; 2,4 equivalentes) y Pd(OAc)₂ (65 mg; 0,28 mmol; 0,03 equivalente). La mezcla se purgó mediante burbujeo de argón a través de la misma durante 10 minutos y se adicionó pinacolborano (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; 3,0 mL; 20 mmoles; 2,2 equivalentes) por medio de una jeringa. La mezcla de color pardo oscuro resultante se agitó a 68° C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió entonces a RT y se adicionó la 5-bromo-2-yodopirimidina (3,0 mg; 10,5 mmoles; 1,18 equivalentes) como un sólido, a lo que le siguió la adición lenta y cuidadosa de una suspensión enfriada de K₃PO₄ (10,5 g; 47,1 mmoles; 5,4 equivalentes) en agua (7 mL). Alternativamente, la adición de K₃PO₄ puede preceder a la adición de 5-bromo-2-yodo-pirimidina. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se calentó entonces hasta 80° C bajo argón durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se vertió en NaCl al 10 % acuoso (100 mL). La suspensión de color pardo se extrajo con EtOAc (150 mL). El extracto se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (100 mL), se secó y se concentró a 50 mL. El enfriamiento de 2 horas en el refrigerador proporcionó un precipitado beis que se recogió mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc y se secó. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se suspendió en acetona (20 mL), se calentó hasta ebullición y se enfrió en el refrigerador durante toda la noche. El sólido se filtró y los sólidos combinados se purificaron adicionalmente mediante cromatografía utilizando CHCl₃ como disolvente para dar el éster de indol deseado 19-2 como un sólido beis con un 77 % de rendimiento.

Etapa 2:

El éster 19-2 (300 mg; 0,72 mmol) se suspendió en DMSO (10 mL) y la suspensión se calentó suavemente para disolver el sólido. La solución amarilla ligeramente turbia se enfrió y se agitó mientras se adicionaba NaOH 2,5 N (2,0 mL; 5,0 mmoles, 8,6 equivalentes) y se continuó la agitación durante 4 horas a RT. La mezcla se vertió lentamente en HCl 0,5 N (200 mL). El precipitado amarillo se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 19-3 (273 mg; 94 % de rendimiento; 100 % de homogeneidad).

Ejemplo 20 (ejemplo de referencia)

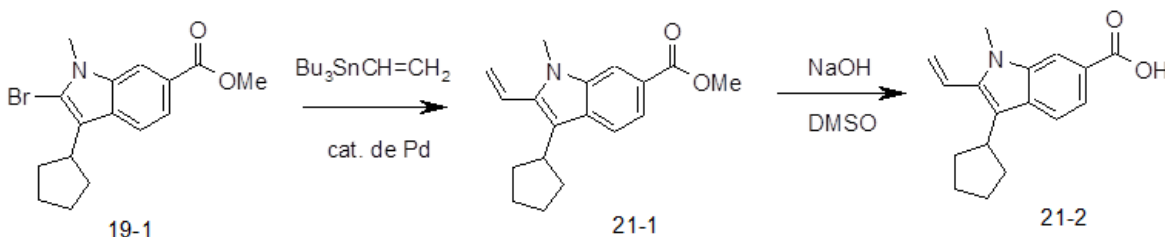
Ácido 3-ciclopentil-1,2-dimetil-6-indolcarboxílico



5 El derivado de 2-bromoindol 19-1 (1,009 g; 3,00 mmoles; preparado como se describe en el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141) se disolvió en THF anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de argón y la solución se enfrió a -78°C . Se agregó gota a gota *n*-BuLi (2,0 M en hexano; 1,60 mL; 3,20 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se adicionó MeI (0,37 mL; 2,00 mmoles) y se continuó la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se calentó entonces a RT y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El residuo se disolvió en TBME (100 mL) y la solución se lavó con salmuera (2 x 25 mL). El extracto se secó (MgSO_4), se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando 0–15 % de EtOAc en hexano como eluyente. El derivado de 2-metilindol 20-1 deseado se obtuvo como un sólido ceroso (0,658 g; rendimiento del 80 %): MS-ES m/z 272,1 (MH^+). El éster de metilo 20-1 se saponificó de la manera usual (NaOH / DMSO) para dar el ácido carboxílico correspondiente 20-2 con un rendimiento de 96 %. MS-ES m/z 258,1 (MH^+).

Ejemplo 21 (ejemplo de referencia)

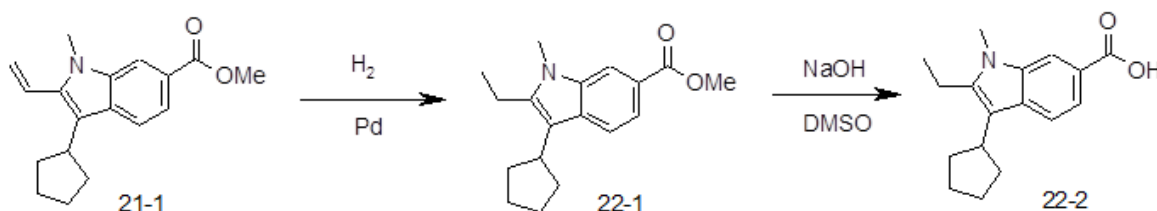
15 Ácido 3-ciclopentil-2-etnil-1-metil-6-indolcarboxílico



20 El 2-bromoindol 19-1 (preparado como se describe en el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141) (5,000 g; 14,87 mmoles) se disolvió en dioxano seco (50 mL) y se le adicionó viniltributil estaño (4,82 mL; 16,50 mmoles). La solución se desgasificó haciendo burbujear N_2 a través de la misma durante 15 minutos. Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,350 g; 0,50 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó más catalizador (0,350 g; 0,50 mmol) y se prosiguió el calentamiento por otras 48 horas, punto en el cual el análisis de TLC indicaba que la reacción se había casi completado. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice utilizando THF para los lavados. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando 5–15 % de EtOAc en hexano como eluyente. El éster de 2-vinilindol 21-1 deseado se obtuvo como un sólido parduzco (2,92 g; rendimiento del 69 %): MS-ES m/z 284,1 (MH^+). El éster de metilo 21-1 se saponificó de la manera usual (NaOH / DMSO) para dar el ácido carboxílico correspondiente 21-2 con 93 % de rendimiento. MS-ES m/z 270,1 (MH^+).

Ejemplo 22 (ejemplo de referencia)

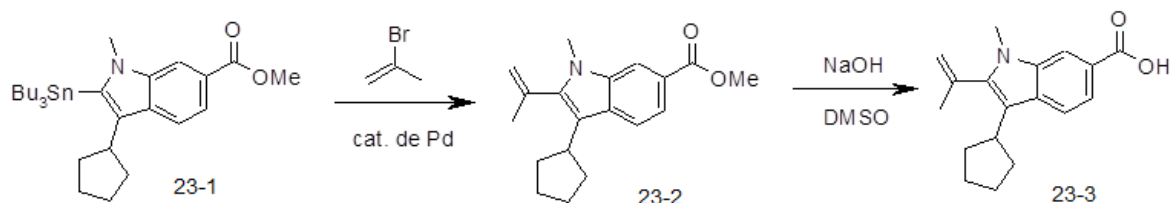
30 Ácido 3-ciclopentil-2-etil-1-metil-6-indolcarboxílico



El éster de 2-vinilindol 21-1 (Ejemplo 21) (0,250 g; 0,88 mmol) se disolvió en MeOH (15 mL) y la solución se hidrogenó (1 atm de H₂ gaseoso) con Pd(OH)₂ al 10 % / C (50 mg) durante 18 horas. El catalizador se eliminó luego mediante filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el éster 22-1 en bruto. El residuo se disolvió en DMSO y se saponificó con NaOH de la manera usual para dar el derivado de 2-etilindol correspondiente 22-2 como un sólido blanco (0,211 g; 88 % de rendimiento). MS-ES *m/z* 272,1 (MH⁺).

Ejemplo 23 (ejemplo de referencia)

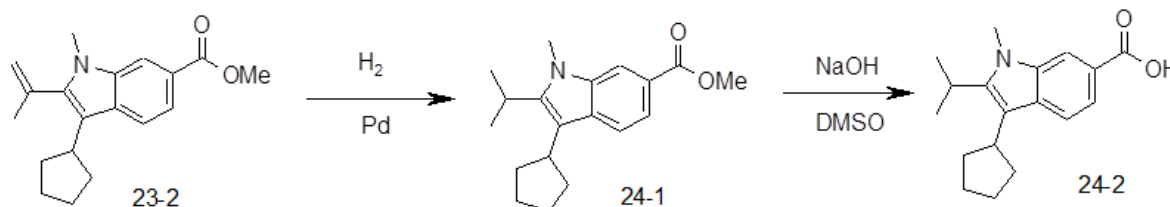
Ácido 3-ciclopentil-2-(2-propenil)-1-metil-6-indolcarboxílico



Se disolvieron en DMF (6 mL) el 2-estanolindol 23-1 (1,280 g; 2,34 mmoles; preparado utilizando métodos descritos en el documento 03/010141), trifenilfosfina (0,065 g; 0,25 mmol), CuI (0,045 g; 0,24 mmol), LiCl (0,200 g; 4,72 mmoles) y 2-bromopropeno (0,444 mL; 5,00 mmoles) y la suspensión se desgasificó haciendo pasar Ar durante 20 minutos. Se agregó Pd₂(dba)₃ (0,035 g; 0,034 mmol) y después de desgasificar por otras 10 horas, la mezcla de reacción se calentó a 100° C durante toda la noche. La suspensión se diluyó entonces con TBME (100 mL) y se lavó con salmuera (2 x 25 mL). El extracto se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash utilizando 5–10 % de EtOAc en hexano como eluyente. El 2-(2-propenil)indol 23-2 deseado se obtuvo como un sólido beis (0,57 g; 81 % de rendimiento): MS-ES *m/z* 298,1 (MH⁺). El éster de metilo 23-2 se saponificó de la manera usual (NaOH / DMSO) para dar el ácido carboxílico correspondiente 23-3 con 96 % de rendimiento. MS-ES *m/z* 284,1 (MH⁺).

Ejemplo 24 (ejemplo de referencia)

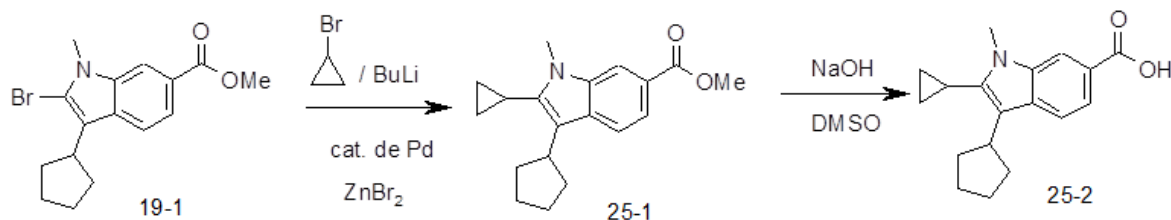
Ácido 3-ciclopentil-2-isopropil-1-metil-6-indolcarboxílico



Siguiendo un procedimiento similar a aquél descrito en el Ejemplo 22 para el análogo de 2-etilo, se obtuvo el derivado de 2-isopropilindol 24-2 como un sólido blanco (88 % de rendimiento). MS-ES *m/z* 286,1 (MH⁺).

Ejemplo 25 (ejemplo de referencia)

Ácido 3-ciclopentil-2-ciclopropil-1-metil-6-indolcarboxílico

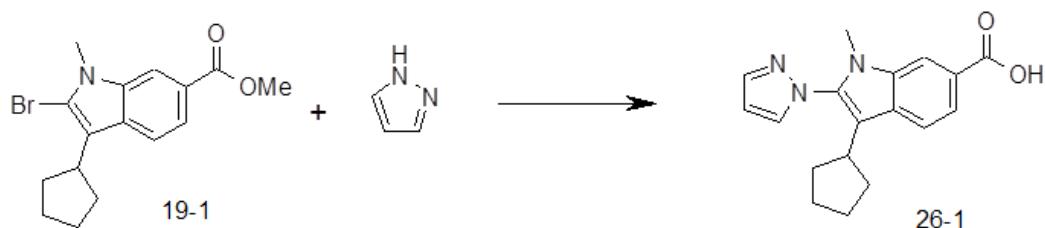


Se disolvió bromuro de ciclopropilo (0,471 g; 3,90 mmoles) en THF anhidro (20 mL) y la solución se enfrió a -78° C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió *n*BuLi (1,0 M en hexano; 3,60 mL; 3,60 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó entonces ZnBr₂ (0,878 g; 3,90 mmoles) en THF (15 mL), se dejó que la mezcla se calentara hasta RT y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se adicionó el 2-bromoindol 19-1 (preparado como se describe en el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141) (1,009 g; 3,00 mmoles) en THF (15 mL) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,289 g; 0,25 mmol). La mezcla se agitó 24 horas en reflujo, punto en el cual el material de partida aún se encontraba presente, pero la reacción se apagó mediante la adición de AcOH (2 mL).

Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en TBME (100 mL). El extracto se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y se secó (MgSO₄). La evaporación a presión reducida proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía flash utilizando 0–15 % de EtOAc en hexano como eluyente para dar el éster de 2-ciclopropilindol 25-1 deseado como un sólido verde claro (0,540 g; 60 % de rendimiento): MS-ES *m/z* 298,1 (MH⁺). El éster de metilo 25-1 se saponificó de la manera usual (NaOH / DMSO) para dar el ácido carboxílico correspondiente 25-2 con 80 % de rendimiento. MS-ES *m/z* 284,1 (MH⁺).

Ejemplo 26 (ejemplo de referencia)

Ácido 3-ciclopropil-1-metil-2-(1-pirazolil)-6-indolcarboxílico

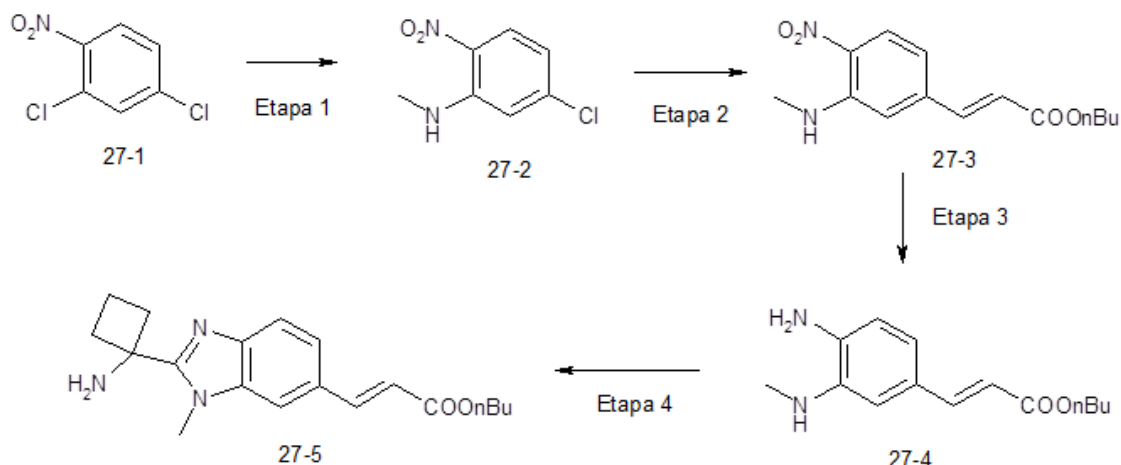


El 2-bromoindol 19-1 (preparado como se describe en el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141) (1,00 g; 2,97 mmoles) y pirazol (2,0 g; 20,4 mmoles, 9,9 equivalentes) se cargaron en un tubo sellado y la mezcla se calentó a 160° C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a RT y se cargó en una columna de cromatografía flash. El producto se eluyó con 40–100 % de EtOAc en hexano como eluyentes. El material recuperado (1,60 g) que estaba contaminado con pirazol, se disolvió en una mezcla de THF / MeOH / agua y se alcalinizó con NaOH 1N. Los componentes orgánicos se evaporaron entonces a presión reducida y el residuo se trató con HCl concentrado para precipitar el ácido 2-pirazolilindol carboxílico 26-1 deseado (0,400 g; 43 % de rendimiento).

Pueden prepararse análogos que contengan sustituyentes heterocíclicos unidos por *N* en el C-2 del anillo de indol de una manera similar, comenzando con heterociclos a base de nitrógeno tales como imidazoles y triazoles.

Ejemplo 27

Éster metílico del ácido (E)-3-[2-(1-aminociclobutil)-3-metil-3*H*-bencimidazol-5-il]-acrílico



Etapa 1:

Se mezclaron 2,4-dicloronitrobenz (27-1) (61 g; 0,32 mol), trietilamina (68 mL; 0,48 mol), y metilamina 2,0 M en THF (500 mL; 1,0 mol) en un matraz de 3 litros de fondo redondo equipado con un condensador Graham bajo presión de argón. La solución se calentó entonces a 40° C con agitación y comenzó a formarse un sólido blanco (Et₃NH⁺Cl). Después de calentar por ~ 6 horas, la TLC (en acetato de etilo al 20 % en hexano) mostró que la reacción se había completado en un ~ 60 %. Se adicionaron otros dos equivalentes más de la solución de metilamina en THF (330 mL) y la mezcla se calentó a 40° C con agitación durante otras 16 horas. La TLC mostró que todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido blanco se separó por filtración y se lavó minuciosamente con THF. El filtrado se concentró a presión reducida y se redisolvió en 800 mL de diclorometano, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Los

disolventes se eliminaron al vacío para dar el compuesto 27-2 como un sólido anaranjado (59,5 g; cuantitativo), que era lo suficientemente puro para ser usado en la próxima etapa.

Etapa 2:

5 A un tubo de presión seco se le agregó el compuesto 27-2 (2,88 g; 15 mmoles), Pd₂(dba)₃ (414 mg; 0,45 mmol), P(*t*-Bu)₃ (solución 0,1 M en dioxano; 18 mL; 1,8 mmoles), y *N,N*-diclohexilmetilamina (3,6 mL; 16,5 mmoles) bajo atmósfera de argón. Se desgasificó con argón acrilato de *n*-butilo (2,4 mL; 16,5 mmoles) durante 35 minutos antes de ser agregado a la mezcla. El tubo se selló entonces y la mezcla se calentó a 110° C mientras se agitaba a lo largo del fin de semana. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). El residuo sólido se eliminó por filtración de la mezcla a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo (700 mL). El filtrado se concentró al vacío y se co-evaporó con hexano tres veces. El sólido rojo se agitó entonces con hexanos (40 mL) a 60° C. La mezcla se enfrió a 0° C durante 15 minutos y el sólido rojo se recogió por filtración y se lavó con hexanos, y se secó posteriormente a alto vacío (3,4 g; 81 % de rendimiento). El producto 27-3 tenía aproximadamente una pureza del 90 % de acuerdo con RMN. Pudo obtenerse más producto a partir del filtrado mediante purificación en columna flash.

15 Etapa 3:

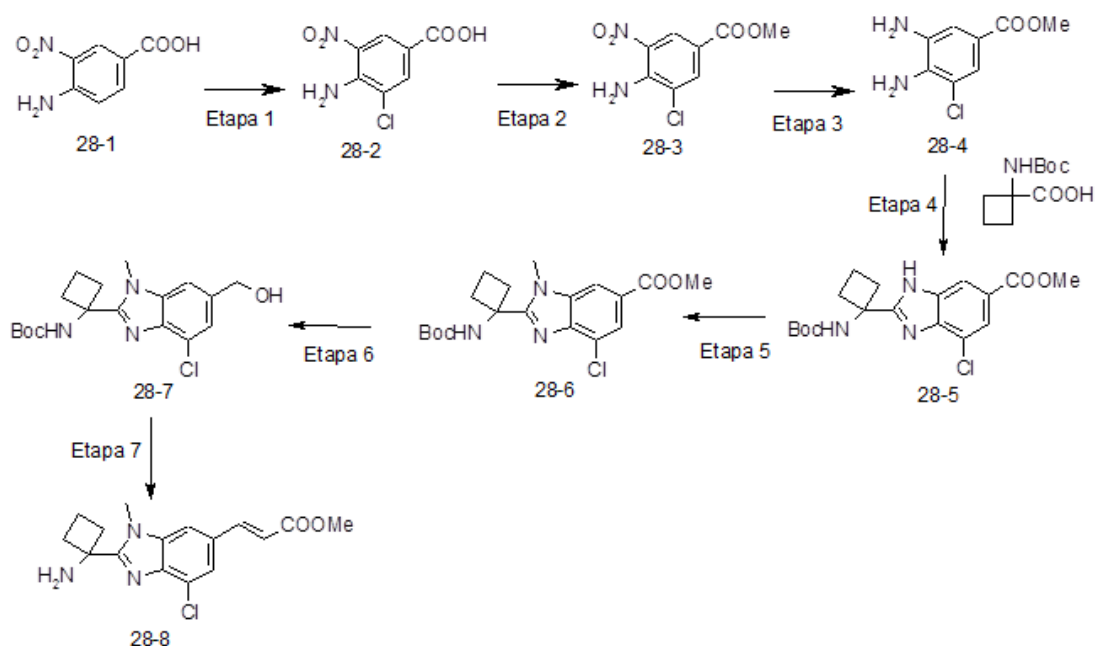
El compuesto 27-3 se convirtió en el compuesto 27-4 usando el método del Ejemplo 11, Etapa 5.

Etapa 4:

El compuesto 27-4 se convirtió en el compuesto 27-5 usando el método del Ejemplo 3.

Ejemplo 28

20 Éster metílico del ácido (E)-3-[2-(1-aminociclobutil)-7-cloro-3-metil-3*H*-bencimidazol-5-il]-acrílico



Etapa 1:

25 Se disolvió ácido 4-amino-3-nitrobenzoico 28-1 (15,00 g; 82 mmoles) en AcOH (200 mL) y se agregó cloruro de sulfurilo (6,62 mL; 82 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas a RT, después de lo cual se añadió cloruro de sulfurilo adicional (1,5 mL) para completar la reacción. Después de agitar durante una hora más a RT, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y el sólido precipitado se recogió por filtración. El producto 28-2 se lavó con agua, se secó con aire y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

30 El producto 28-2 en bruto se disolvió en MeOH (300 mL) y se agregó H₂SO₄ conc. (1 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días, punto después del cual la conversión se había completado en ~ 75 %. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La mezcla se alcalinizó por la

adición lenta de Na₂CO₃ acuoso saturado y se separó la fase orgánica. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 28-3 como un sólido beis (12,32 g) que se utilizó directamente en la próxima etapa.

Etapa 3:

5 Se disolvieron en EtOH – agua 3 : 2 (600 mL) la nitroanilina 28-3 (11,32 g; 49 mmoles), hidrosulfito de sodio (35,54 g; 204 mmoles) y NaHCO₃ (17,15 g; 204 mmoles). La mezcla anaranjada se agitó durante 20 horas a RT. El EtOH se eliminó entonces a presión reducida y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y evaporó para dar el compuesto 28-4 como un sólido pardo (4,60 g; 46 % de rendimiento) que se utilizó sin purificación en la próxima etapa.

10 Etapa 4:

Se disolvieron en DMF (30 mL) la diamina 28-4 (1,00 g; 5,0 mmoles), ácido *N*-Boc-1-aminocilobutanocarboxílico (1,07 g; 5,0 mmoles), HATU (2,20 g; 5,8 mmoles) y Et₃N (2,10 mL; 15,0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 días a RT. La mezcla de reacción se vertió en hielo y el sólido precipitado se recogió por medio de filtración. El material se lavó con agua, se disolvió en EtOAc y el extracto se lavó con salmuera. La solución se secó entonces (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se calentó a 80° C durante 3 horas. El análisis de HPLC indicaba conversión completa al derivado de bencimidazol deseado. El AcOH se eliminó a presión reducida, el residuo se recogió en EtOAc y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. Después de secado (MgSO₄), la eliminación del disolvente dio el compuesto 28-5 como un sólido anaranjado (563 mg) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa 5:

El bencimidazol 28-5 (1,63 g; 4,29 mmoles) y K₂CO₃ (2,96 g; 21,45 mmoles) se suspendieron en DMF (10 mL) y se agregó yodometano (0,27 mL; 4,30 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El material se lavó con agua, se disolvió en EtOAc, y la solución se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso al 5 % y salmuera. Después de secado (MgSO₄) y eliminación de componentes volátiles a presión reducida, se obtuvo el compuesto 28-6 como un sólido pardo (1,44 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6:

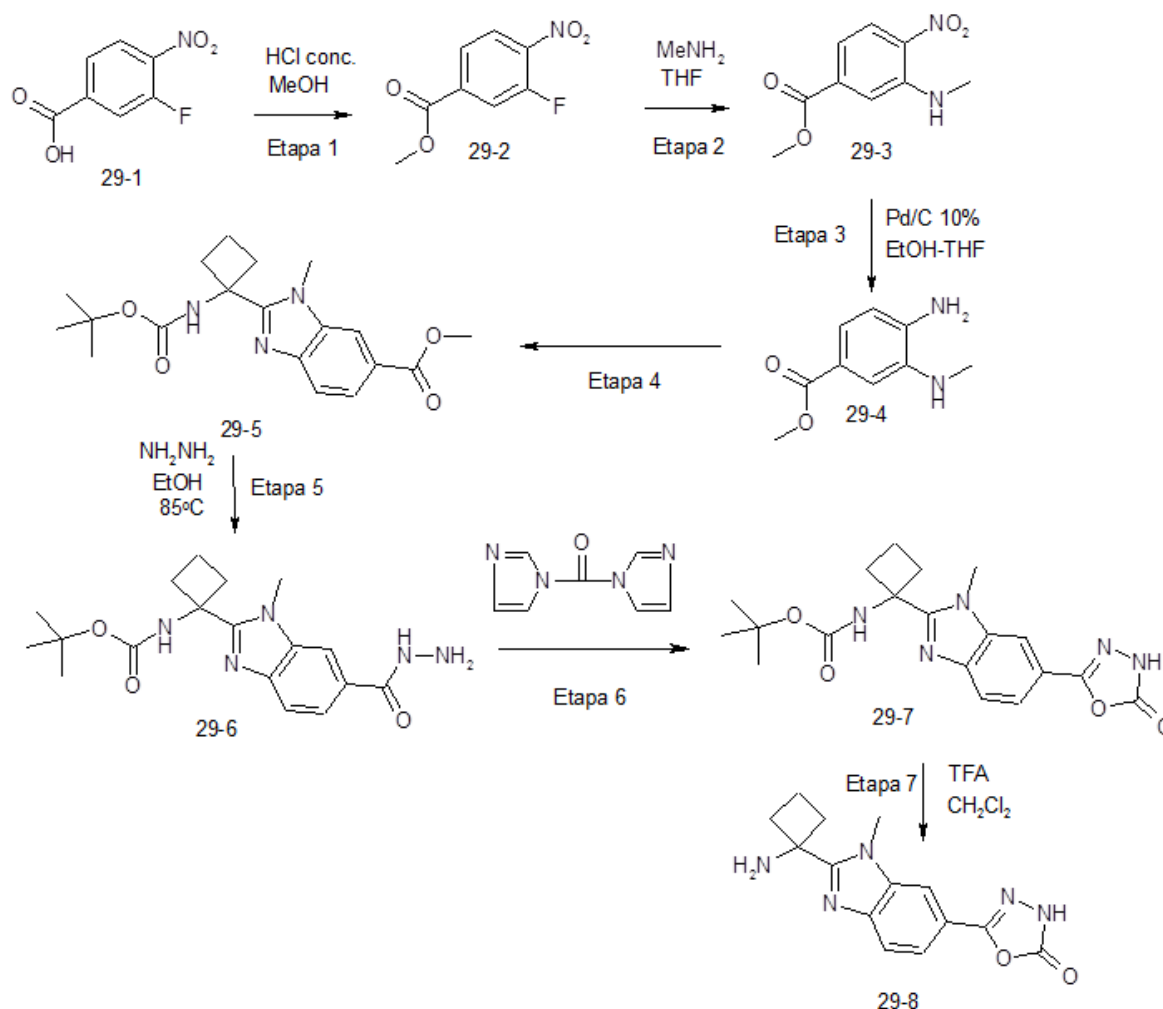
30 El éster metílico 28-6 (1,22 g; 3,10 mmoles) se disolvió en THF (30 mL) y se agregó LiBH₄ (0,243 g; 11,14 mmoles) en pequeñas porciones a RT. La mezcla se agitó entonces a 40° C durante 16 horas. Debido a que la conversión no se había completado aún, se agregó más LiBH₄ (0,100 g; 4,6 mmoles) y la mezcla se agitó durante otras 3 horas a 70° C. La mezcla de reacción se enfrió a RT y el residuo se diluyó con EtOAc. Se agregó agua cuidadosamente y se separó la fase orgánica. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄). El alcohol 28-7 en bruto (961 mg) se combinó con otros lotes y se purificó mediante cromatografía flash.

Etapa 7:

35 El alcohol 28-7 purificado de la etapa anterior (0,450 g; 1,02 mmoles) se disolvió en DCM (20 mL) y se agregó peryodinano de Dess-Martin (0,551 g; 1,30 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas a RT. Se agregó luego (carboetoximetil)trifenilfosforano (0,550 g; 1,58 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas. Los componentes volátiles se eliminaron entonces a presión reducida y el residuo se disolvió en TFA – DCM 1 : 1 para llevar a cabo la remoción del grupo protector Boc. Después de agitar durante 1 hora a RT, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1N. La fase acuosa que contenía el producto se separó, se neutralizó con Na₂CO₃ 2M y se extrajo 2 x con EtOAc. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto 28-8 como una espuma blanca (212 mg) que se purificó mediante cromatografía flash utilizando 80–100 % de EtOAc en hexano como eluyentes. El fragmento de bencimidazol deseado se obtuvo como un sólido blanco (66 mg).

45 Ejemplo 29

5-[2-(1-aminociclobutil)-3-metil-3*H*-bencimidazol-5-il]-3*H*-[1,3,4]oxadiazol-2-ona



Etapa 1:

- 5 Se agregó HCl 10 N (2 mL) a una solución de ácido 3-fluoro-4-nitro-benzoico (29-1) (10 g; 54,0 mmoles) en 300 mL de MeOH y la solución se sometió a reflujo durante 15 horas. La mezcla se concentró entonces, el residuo se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con 2 x agua, y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó para dar 10,45 g (97 % de rendimiento) de compuesto 29-2 como un sólido blanco. El compuesto se utilizó como tal para la siguiente reacción.

Etapa 2:

- 10 Se agregó metilamina (80 mL de una solución 2 N en THF) gota a gota a una solución de compuesto 29-2 (10 g; 50,2 mmoles) en 100 mL de THF a 0° C. La mezcla se siguió agitando a 0° C durante 20 minutos, luego a temperatura ambiente durante 15 horas. Los componentes volátiles se evaporaron entonces, y el residuo se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con 2 x agua, NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó para dar 10,21 g (96 % de rendimiento) de compuesto 29-3 como un sólido anaranjado. El compuesto se utilizó como tal para la siguiente reacción.

15 Etapa 3:

Se adicionó paladio (al 10 % sobre carbón; 1 g) a una solución de compuesto 29-3 (10 g; 47,6 mmoles) en 400 mL de una mezcla 1 / 1 de THF – etanol absoluto. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, luego la solución se filtró para separar el catalizador y se concentró para dar 8,5 g (99 % de rendimiento) de compuesto 29-4 como un sólido blancuzco. El compuesto se utilizó como tal para la siguiente reacción.

20 Etapa 4:

El compuesto 29-4 se convirtió en el compuesto 29-5 utilizando el método del ejemplo 7.

Etapa 5:

Un mezcla de compuesto 29-5 (730 mg; 2,03 mmoles) y monohidrato de hidrazina (500 μ L; 10,3 mmoles) en 5 mL de etanol se calentó en un vial con tapa a rosca a 85° C durante 72 horas. La solución se concentró luego, se diluyó con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó para generar 642 mg (88 %) de compuesto 29-6 como un sólido blanco grisáceo que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 6:

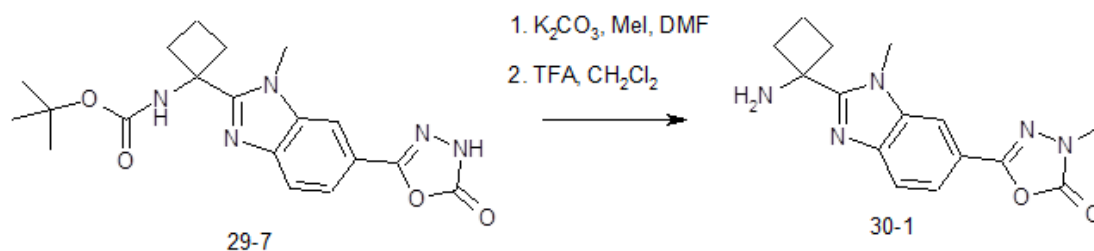
Se agregó trietilamina (190 μ L; 1,36 mmoles) a una solución de compuesto 29-6 (350 mg; 0,97 mmol) y 1,1'-carbonil diimidazol (190 mg; 1,17 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Los componentes volátiles se eliminaron, y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó para generar 318 mg (85 % de rendimiento) de compuesto 29-7 como un sólido blanco ceroso que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 7:

Se adicionó gota a gota TFA (3 mL) a una suspensión de compuesto 29-7 (150 mg; 0,39 mmol) en diclorometano (10 mL) y la solución resultante se agitó durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron para dar 150 mg (rendimiento cuantitativo) de la sal de trifluoracetato del compuesto 29-8 deseado como un sólido beis.

Ejemplo 30 (ejemplo de referencia)

5-[2-(1-aminociclobutil)-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-3-metil-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona

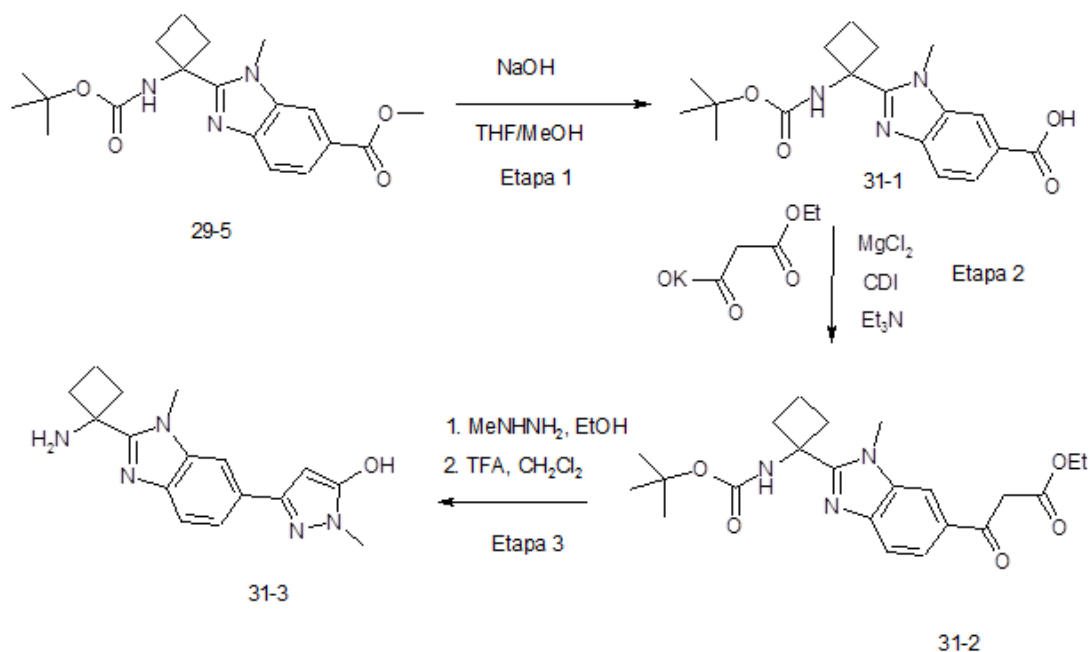


Se agregó carbonato de potasio (32 mg; 0,23 mmol) a una solución del compuesto 29-7 (80 mg; 0,21 mmol) en DMF (1 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adicionó entonces yodometano (12,5 μ L; 0,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 x), salmuera, luego se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y evaporó para dar 67 mg (81 % de rendimiento) de un sólido beis. El tratamiento con TFA según se describe en el Ejemplo 29, Etapa 7, proporcionó 57 mg (rendimiento cuantitativo) de la sal de trifluoracetato del compuesto 30-1 deseado como un sólido beis.

El compuesto 30-1 puede ser acoplado a intermedios de indol de la fórmula general II para dar compuestos de la fórmula I, utilizando los procedimientos de los Ejemplos 4 y 34, Etapa 1.

Ejemplo 31 (ejemplo de referencia)

5-[2-(1-aminociclobutil)-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-2-metil-2H-pirazol-3-ol



Etapa 1:

Se agregó NaOH (10 N; 11 mL; 110 mmoles) a una solución del compuesto 29-5 (5,0 g; 13,9 mmoles) en una mezcla 3 : 2 : 1 de THF, MeOH y agua (180 mL) y la solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró entonces, se ajustó el pH a 4 empleando HCl 1N, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó para dar el compuesto 31-1 (3,94 g; 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. El compuesto se utilizó como tal para la siguiente reacción.

Etapa 2:

Se adicionó 1,1'-carbodiimidazol (702 mg; 4,33 mmoles) a una solución del compuesto 31-1 (1 g; 2,90 mmoles) en THF (24 mL). La solución se agitó durante 15 horas y se agregó luego gota a gota a una solución del anión de malonato (preparado por la adición de Et₃N (0,81 mL; 5,80 mmoles) y MgCl₂ (690 mg; 7,25 mmoles) a una solución de monoetilmalonato de potasio (1 g; 5,96 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) seguida de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas) a 0° C. La mezcla resultante se calentó entonces lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 48 horas. La mezcla se concentró y se adicionó tolueno. La mezcla se enfrió a 10-15° C y se hidrolizó lentamente por medio de la adición de HCl 1 M hasta que el pH alcanzó 3-4. Las capas se separaron entonces y la capa orgánica se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar un aceite amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: hexano : AcOEt 4 : 6 para dar 885 mg (74 % de rendimiento) del compuesto 31-2 como un sólido blanco.

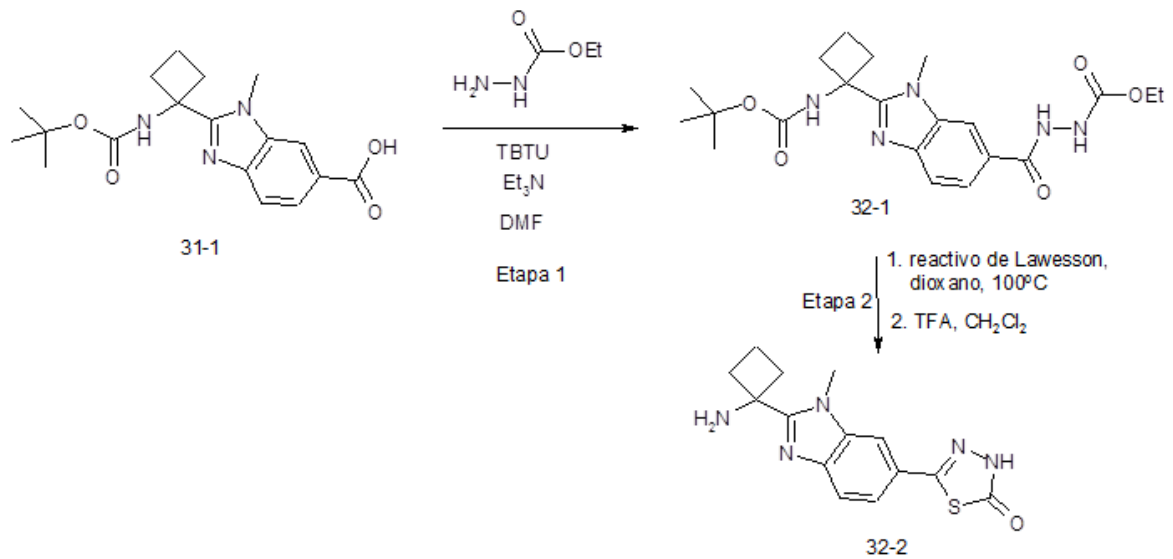
Etapa 3:

Se agregó metilhidrazina (20 μL; 0,55 mmol) a una solución del compuesto 31-2 (100 mg; 0,24 mmol) en EtOH (2,5 mL). La mezcla se agitó a 80° C durante 15 horas. La mezcla se concentró luego y se agregó agua, a lo que le siguió la adición de HCl 1N para ajustar el pH a 6-7. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró para dar 94 mg (98 % de rendimiento) de un sólido amarillo pálido. El tratamiento con TFA en diclorometano como se describió en el Ejemplo 29, Etapa 7, proporcionó 93 mg (rendimiento cuantitativo) de la sal de trifluoracetato del compuesto 31-3.

El compuesto 31-3 puede ser acoplado a intermedios de indol de la fórmula general II para dar compuestos de la fórmula I, utilizando los procedimientos de los Ejemplos 4 y 34, Etapa 1.

Ejemplo 32 (ejemplo de referencia)

5-[2-(1-aminociclobutil)-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-3H-1,3,4-tiadiazol-2-ona



Etapa 1:

5 Se adicionaron TBTU (380 mg; 1,18 mmoles) y trietilamina (380 μ L, 2,73 mmoles) a una solución de compuesto 31-1 (350 mg; 1,01 mmoles) y carbazato de etilo (120 mg; 1,15 mmoles) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se diluyó luego con EtOAc. La suspensión orgánica resultante se lavó con 2 x agua y 1 x NaHCO₃ saturado acuoso. Se adicionó entonces THF a la capa orgánica para obtener una solución que se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc para dar 290 mg (66 %) del compuesto 32-1 como un sólido beis. El compuesto se empleó como tal para la siguiente reacción.

Etapa 2:

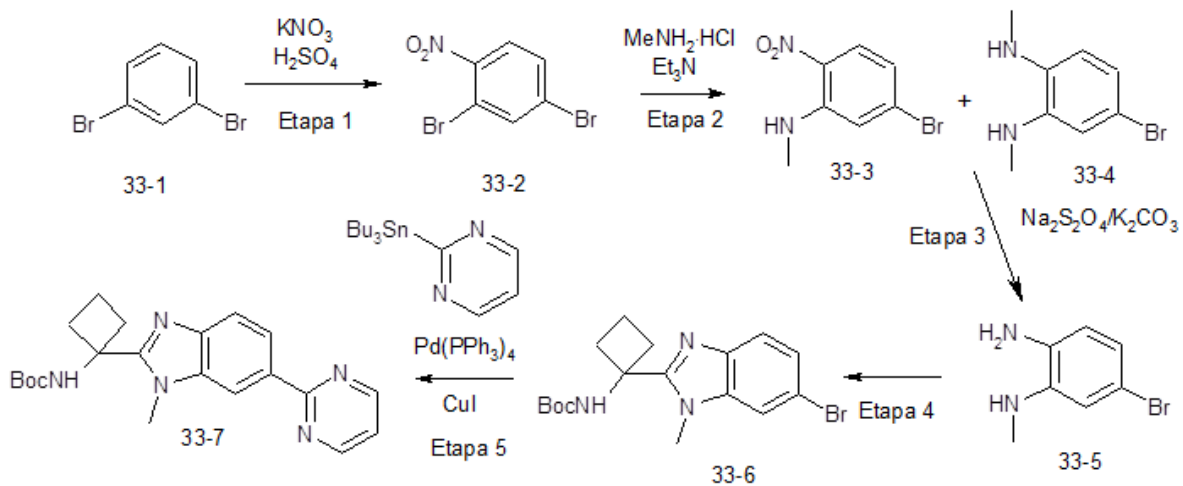
10 Se agregó reactivo de Lawesson (70 mg; 0,17 mmol) a un solución del compuesto 32-1 (150 mg; 0,35 mmoles) en dioxano (10 mL) a 100° C. La mezcla resultante se agitó a 100° C durante 8 horas, y luego a 140° C durante 4 horas. La mezcla se enfrió entonces a 100° C, y se adicionó otra porción de reactivo de Lawesson (70 mg; 0,17 mmol). La solución se calentó entonces a 100° C durante 15 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo sólido se trituró con EtOAc, y se filtró. El sólido beis resultante (100 mg) se trató con TFA como se describió en el Ejemplo 29, Etapa 7, para dar 93 mg de la sal de trifluoracetato del compuesto 32-2.

15

El compuesto 32-2 puede ser acoplado a intermedios de indol de la fórmula general II para dar compuestos de la fórmula I, utilizando los procedimientos de los Ejemplos 4 y 34, Etapa 1.

Ejemplo 33

Éster *tert*-butílico del ácido [1-(1-metil-6-pirimidin-2-il-1*H*-bencimidazol-2-il)ciclobutil] carbámico



Etapa 1:

Se disolvió 1,3-dibromobenceno obtenible en el comercio 33-1 (4,1 mL; 33,9 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (35 mL) que se enfrió en un baño de hielo. Se agregó lentamente nitrato de potasio (3,4 g; 33,9 mmoles) (en pequeñas porciones) de modo de mantener la temperatura de reacción interna por debajo de 10° C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y luego se vertió en 1 L de hielo. El precipitado amarillo formado (33-2) se filtró y se lavó con agua, se secó a presión reducida y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

Una mezcla del compuesto 33-2 (6,3 g; 22,4 mmoles) e hidrocloreuro de metilamina (3,0 g; 44,8 mmoles) en DMF (50 mL) y se enfrió a 0° C. Se agregó trietilamina (9,4 mL; 67 mmoles) y la mezcla se dejó bajo agitación a RT durante 3,5 horas, luego se calentó a 70° C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y el precipitado resultante se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x) y el extracto se lavó con agua (3 x) y NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla de los compuestos 33-3 y 33-4 como un sólido anaranjado (4,8 g), que se utilizó sin modificar en la próxima etapa.

Etapa 3:

La reducción del compuesto nitro 33-3 con Na₂S₂O₄ / K₂CO₃ se llevó a cabo empleando el método descrito en el Ejemplo 11, Etapa 5. El compuesto 33-5 (1,5 g; ~ 20 % de rendimiento a lo largo de las 3 etapas) se aisló de la mezcla de reacción después de cromatografía de columna, utilizando un gradiente de disolvente de EtOAc en hexanos de 17 % a 25 %.

Etapa 4:

La dianilina 33-5 se convirtió en el compuesto 33-6 utilizando el método descrito en el Ejemplo 7.

Etapa 5:

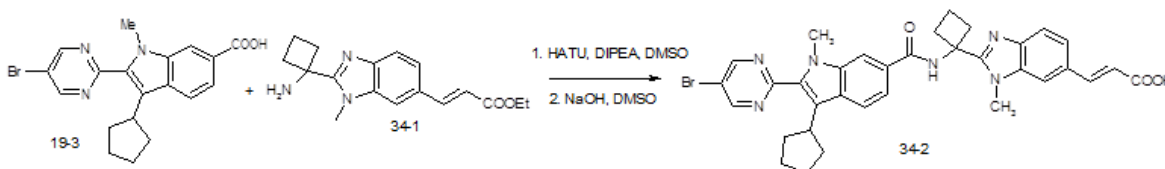
Se hizo burbujear argón a través de una mezcla del compuesto 33-6 (300 mg; 0,79 mmol), cloruro de litio (67 mg; 1,6 mmoles), PPh₃ (31 mg; 0,12 mmol) y 2-tributil-estananilpirimidina (365 mg; 0,99 mmol) en DMF (6,0 mL) durante 15 minutos. Se agregaron Pd(PPh₃)₄ (91 mg; 0,079 mmol) y CuI (15 mg; 0,079 mmol) y la mezcla se calentó a 100° C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) luego, y se concentró para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (hexano : EtOAc, 3 : 7 a 2 : 8) para dar el compuesto 33-7 como un sólido amarillo (100 mg; 24 %).

El compuesto 33-7 puede ser desprotegido empleando condiciones estándar como se describieron en el Ejemplo 29, Etapa 7, y la amina resultante acoplada a intermedios de indol de la fórmula general II para dar compuestos de la fórmula I, utilizando los procedimientos de los Ejemplos 4 y 34, Etapa 1.

Será obvio para alguien con pericia en la especialidad que la preparación de intermedios análogos que llevan restos heterocíclicos o aromáticos similares puede ser llevada a cabo utilizando este procedimiento o modificaciones del mismo. Alternativamente, la reacción de acoplamiento de la Etapa 5 puede ser realizada utilizando las condiciones típicas de la bien conocida reacción de Suzuki (A. Suzuki, Pure Appl. Chem., (1994), 66, 213; N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev., (1995), 95, 2457).

Ejemplo 34

Ácido (E)-3-[2-(1-[[2-(5-bromopirimidin-2-il)-3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-6-carbonil]-amino]-ciclobutil)-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-acrílico



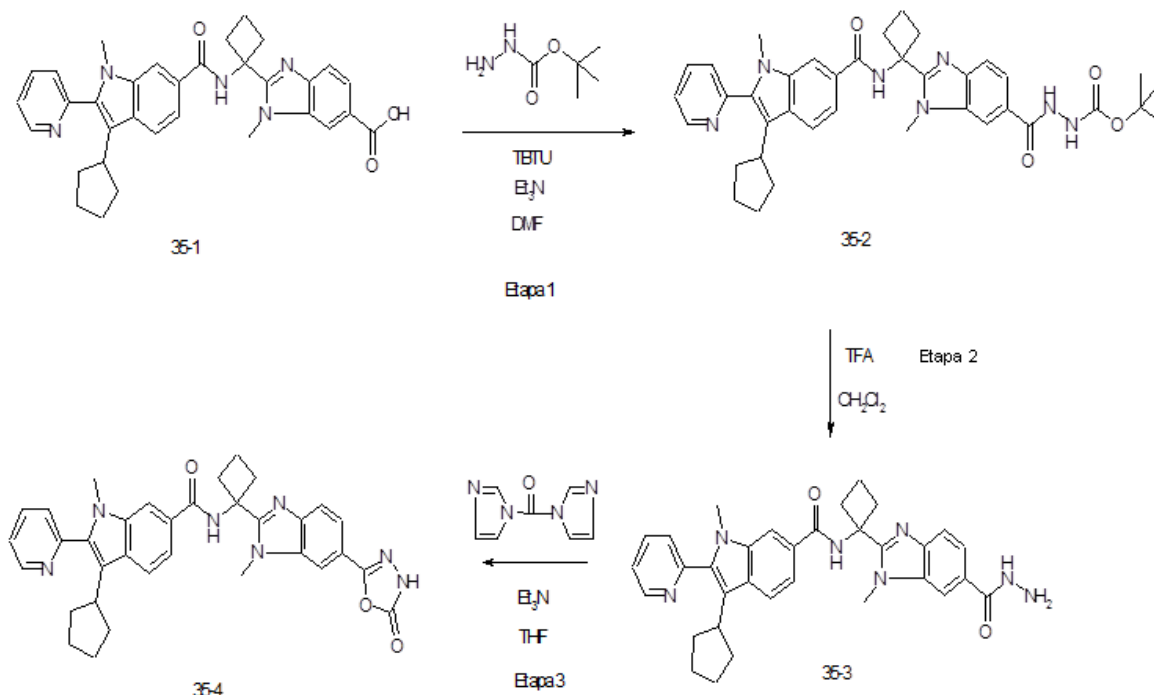
El compuesto 19-3 (Ejemplo 19) y el compuesto 34-1 (preparado a partir del compuesto 10-2 utilizando el procedimiento del Ejemplo 3) se acoplaron utilizando el método del Ejemplo 4 para dar el compuesto 34-2 (compuesto 3085, Tabla 3) como un sólido amarillo oscuro (9,3 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), □ 1,63 (bs, 2H), 1,80-1,95 (m, 6H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,70 (ddd, *J* = 9,3 y 10,6 Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,54 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H),

8,12 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

Ejemplo 35

{1-[1-metil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]-ciclobutil}-amida del ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carboxílico



5

Etapa 1:

Se adicionaron TBTU (350 mg; 1,09 mmoles) y trietilamina (380 mL; 2,73 mmoles) a una solución del compuesto 35-1 (compuesto 1025, Tabla 1) (487 mg; 0,89 mmol) y carbazato de *terc*-butilo (130 mg; 0,98 mmol) en DMF (8 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc. La suspensión orgánica resultante se lavó con 2 x agua y 1 x NaHCO₃ acuoso saturado. Luego se agregó TFA a la capa orgánica y la solución resultante se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc para dar 421 mg (72 %) del compuesto 35-2 como un sólido beis. El compuesto se utilizó como tal para la siguiente reacción.

10

Etapa 2:

Se agregó TFA (3 mL) gota a gota a una solución del compuesto 35-2 (200 mg; 0,3 mmol) en diclorometano (3 mL) y la solución resultante se agitó durante 2 horas. Los componentes volátiles se evaporaron para dar 170 mg (rendimiento cuantitativo) de la sal de trifluoracetato del compuesto 35-3 que se utilizó sin purificación ulterior.

15

Etapa 3 (etapa de referencia):

Se agregó 1,1'-carbonil diimidazol (25 mg; 0,15 mmol) en una porción a una solución del compuesto 35-3 (100 mg; 0,13 mmol) y trietilamina (80 μL; 0,57 mmol) en 2 mL de THF, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró entonces a presión reducida, se diluyó con 4 mL de DMSO, y se purificó directamente en una columna de HPLC semi-preparativa de fase inversa de C₁₈ (utilizando un gradiente de disolvente de 5 % de H₂O en MeCN a 100 % de MeCN) para aislar el compuesto 35-4 (compuesto 1128, Tabla 1) como un sólido amorfo amarillo con una homogeneidad >95 % (29 mg; 39 % de rendimiento).

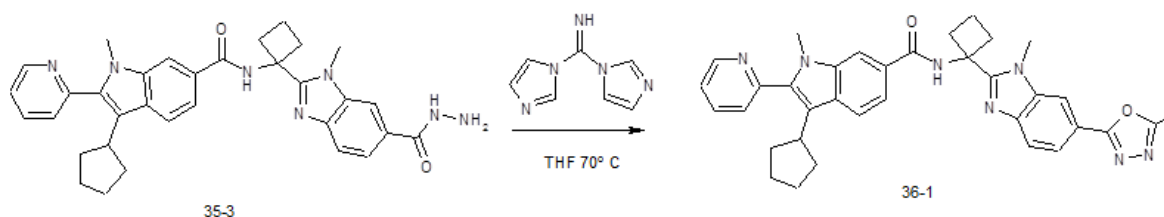
20

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,54-1,68 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 6H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,57-7,72 (m, 3H), 7,82-7,92 (m, 2H), 7,94-8,02 (m, 1H), 8,06-8,15 (m, 2H), 8,78 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,62 (s, 1H).

25

Ejemplo 36

{1-[6-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]-ciclobutil}-amida del ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carboxílico

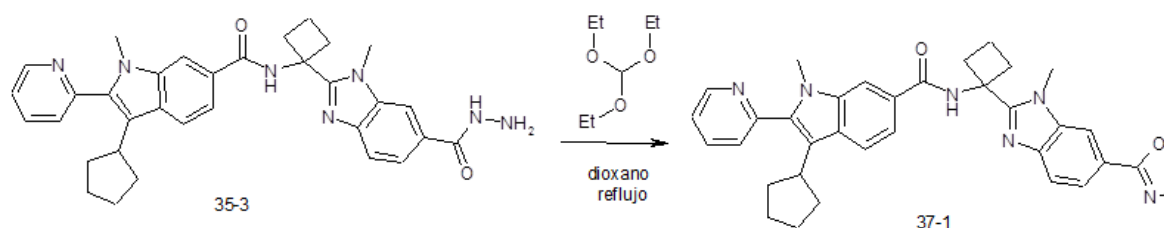


5 Se agregó C-(di-imidazol-1-il)-metilnamina (25 mg; 0,16 mmol) en una sola porción a una solución del compuesto 35-3 (Ejemplo 35) (80 mg; 0,14 mmol) en THF (4 mL). La solución resultante se calentó a 70° C durante 16 horas, tiempo después del cual se observó un precipitado blanco. La reacción se concentró entonces a presión reducida, se disolvió en 4 mL de DMSO y se purificó directamente en una columna de HPLC semi-preparativa de fase inversa de C₁₈ (utilizando un gradiente de disolvente de 5 % de H₂O en MeCN a 100 % de MeCN) para aislar el compuesto 36-1 (compuesto 1129, Tabla 1) como un sólido amorfo amarillo con una homogeneidad >95 % (19 mg; 23 % de rendimiento).

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,54-1,67 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 6H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,49 (dd, J = 1,8 y 5,7 Hz, 1H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,86-7,92 (m, 2H) 7,96-8,01 (m, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,78 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 37 (ejemplo de referencia)

[1-(1-metil-6-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]-ciclobutil]-amida del ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carboxílico

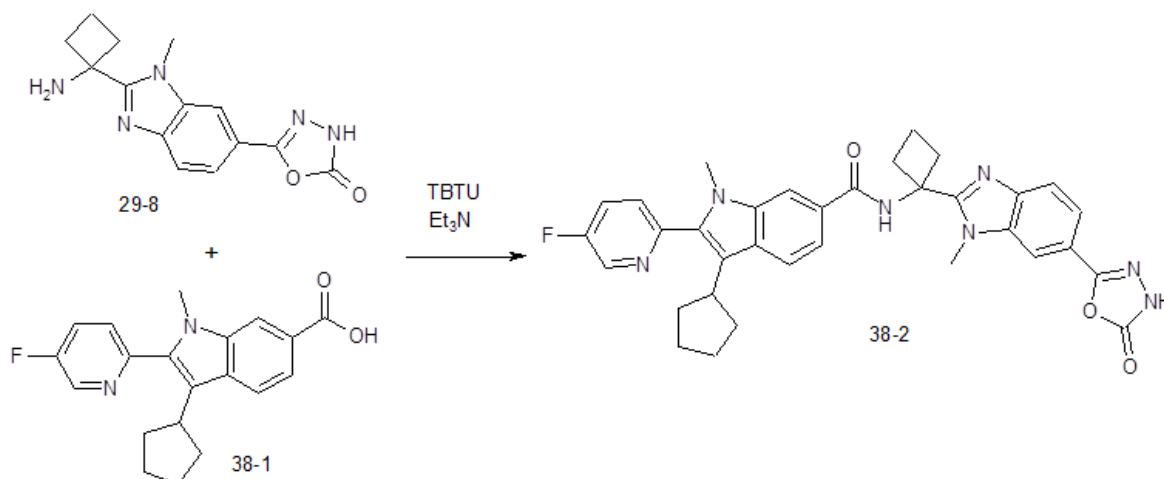


15 Una suspensión del compuesto 35-3 (Ejemplo 27) (50 mg; 0,09 mmol) y ortoformiato de trietilo (1 mL; 6 mmoles) en dioxano (3 mL) se calentó en reflujo durante 18 horas. La solución resultante casi transparente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se disolvió en DMSO (1 mL) y se purificó en una columna de HPLC semi-preparativa de fase inversa de C₁₈ (utilizando un gradiente de disolvente de 5 % de H₂O en MeCN a 100 % de MeCN) para aislar el compuesto 37-1 (compuesto 1130, Tabla 1) como un sólido amorfo amarillo con una homogeneidad >95 % (27 mg; 53 % de rendimiento).

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,55-1,68 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 6H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,49 (dd, J = 2,2 y 5,3 Hz, 1H), 7,56-7,73 (m, 3H), 7,93-8,05 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,79 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

25 Ejemplo 38 (ejemplo de referencia)

[1-(1-metil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]-ciclobutil]-amida del ácido 3-ciclopentil-2-(5-fluor-piridin-2-il)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico



Se agregaron TBTU (45 mg; 0,14 mmol) y trietilamina (49 mL; 0,35 mmol) a una solución del compuesto 38-1 (preparado utilizando procedimientos descritos en el documento WO 03/010141) (45 mg; 0,13 mmol) y compuesto 29-8 (Ejemplo 29) (45 mg; 0,11 mmol) en DMF. La solución se agitó durante 15 horas y se purificó directamente en una columna de HPLC semi-preparativa de fase inversa de C₁₈ (utilizando un gradiente de disolvente de 5 % de H₂O en MeCN a 100 % de MeCN) para aislar el compuesto 38-2 (compuesto 1143, Tabla 1) como un sólido amorfo amarillo con una homogeneidad >95 % (23 mg; 34 % de rendimiento).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,54-1,68 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 6H), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,57-7,72 (m, 3H), 7,79-7,95 (m, 3H), 8,10 (s, 2H), 8,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,63 (s, 1H).

Ejemplo 39:

Inhibición de actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN NS5B

Los compuestos de la invención fueron ensayados para determinar la actividad inhibidora contra la polimerasa dependiente de ARN (NS5B) del virus de la hepatitis C, de acuerdo con el protocolo descrito en el documento WO 03/010141.

Ejemplo 40:

Especificidad de la inhibición de polimerasa de ARN dependiente de ARN NS5B

Los compuestos de la invención fueron ensayados para determinar la actividad inhibidora contra polimerasa de ARN dependiente de ARN de virus de polio en el formato que se describió para la polimerasa de HCV, con la excepción que se utilizó la polimerasa de virus de polio en lugar de la polimerasa de HCV NS5B, como se describe en el documento WO 03/010141. Se investigó también el perfil de los compuestos para la inhibición de la polimerasa de ARN dependiente de ADN de timo de ternero II en un formato de ensayo descrito previamente (McKercher et. al., 2004, Nucleic Acids Res., 32: 422-431)

Ejemplo 41:

Ensayo de replicación de ARN de HCV con el gen indicador de luciferasa en base a células

Cultivo celular:

Se establecieron células Huh-7 con un replicón de HCV subgenómico estable que codifica un gen indicador de luciferasa modificado (expresado como un gen de fusión de luciferasa – FMDV2A - neomicina – fosfotransferasa) como ha sido descrito previamente (Lohman et. al., 1999, Science, 285: 110-113; Vrolijk et. al., 2003, J. Virol. Methods, 110: 201-209), excepto que las células de replicón se habían seleccionado con 0,25 mg/mL de G418. La cantidad de luciferasa expresada por células seleccionadas se correlaciona directamente con el nivel de replicación de HCV. Estas células, designadas como células MP-1, son mantenidas en medio Earle de Dulbecco modificado (DMEM) enriquecido con 10 % de FBS y 0,25 mg/mL de neomicina (medio estándar). Las células se hacen pasar por tripsinización y se congelan en 90 % de FBS / 10 % de DMSO. En el transcurso del ensayo, se utilizó medio de DMEM enriquecido con 10 % de FBS, que contenía 0,5 % de DMSO y el que carecía de neomicina (medio de ensayo). El día del ensayo, las células MP-1 se tripsinizaron y diluyeron a 100.000 células/mL en medio de ensayo.

ES 2 431 314 T3

Se distribuyeron 100 μ L dentro de cada pocillo de una placa ViewPlate[®] de 96 pocillos negra (Packard). La placa se incubó entonces a 37° C con 5 % de CO₂ durante dos horas.

Reactivos y materiales

Producto	Compañía	Nº de Catálogo	Almacenamiento
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4° C
DMSO	Sigma	D-2650	RT
PBS de Dulbecco	Gibco-BRL	14190-136	RT
Suero fetal bovino	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Geneticina (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Tripsina-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
ViewPlate [®] -96, negra	Packard	6005182	RT
Cinta adhesiva, negra	Packard	6005189	RT
Unidad de filtro PVDF de 0,22 μ m	Millipore	SLGV025LS	RT
Placa de titulación de polipropileno de pocillos profundos.	Beckman	267007	RT

5 Preparación del compuesto de ensayo

El compuesto de ensayo en 100 % de DMSO se diluyó primeramente en medio de ensayo hasta una concentración final de DMSO de 0,5 %. La solución se sonicó durante 15 minutos y se filtró a través de una unidad de filtro Millipore de 0,22 μ M. Dentro de la columna 3 de una placa de titulación de polipropileno de pocillos profundos se transfirió el volumen adecuado a medio de ensayo para obtener la concentración de partida (2 x) a ser ensayada. En las columnas 2 y 4 a 12, se adicionaron 200 μ L de medio de ensayo (que contenía 0,5 % de DMSO). La diluciones en serie (1/2) se prepararon transfiriendo 200 μ L de la columna 3 a la columna 4, luego de la columna 4 a la columna 5, y así sucesivamente hasta la columna 11. Las columnas 2 y 12 son los controles de no inhibición.

Adición del compuesto de ensayo a las células

Se transfirió un volumen de 100 μ L de cada pocillo de la placa de dilución del compuesto al pocillo correspondiente de la placa de células (dos columnas serán utilizadas como el "control de no inhibición"; diez [10] columnas son usadas para la respuesta de dosis). La placa de cultivo celular se incubó a 37° C con 5 % de CO₂ durante 72 horas.

Ensayo de luciferasa

A continuación del período de 72 horas de incubación, el medio fue aspirado de la placa de ensayo de 96 pocillos y se agregó a cada pocillo un volumen de 100 μ L de 1 x tampón de lisis Glo (Promega) previamente entibiado a temperatura ambiente. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos con agitación ocasional. Se colocó una cinta negra en la parte inferior de la placa. Se agregaron a cada pocillo 100 μ L de sustrato de luciferasa Bright-Glo (Promega) previamente entibiado a temperatura ambiente, a lo que le siguió un mezclado suave. La luminiscencia se determinó en un instrumento Packard Topcount utilizando Data Mode Luminiscence (CPS) con un retardo de conteo de 1 minuto y un tiempo de conteo de 2 segundos.

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

La determinación de luminiscencia (CPS) en cada pocillo de la placa de cultivo fue una medición de la cantidad de replicación de ARN de HCV en presencia de diversas concentraciones de inhibidor. El % de inhibición fue calculado con la siguiente ecuación:

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

- 5 Un ajuste de curva no lineal adaptada al modelo de Hill se aplicó a la información de inhibición – concentración, y la concentración efectiva de 50 % (CE₅₀) se calculó mediante el uso de software SAS (Software estadístico; SAS Institute, Inc., Cary, N. C.)

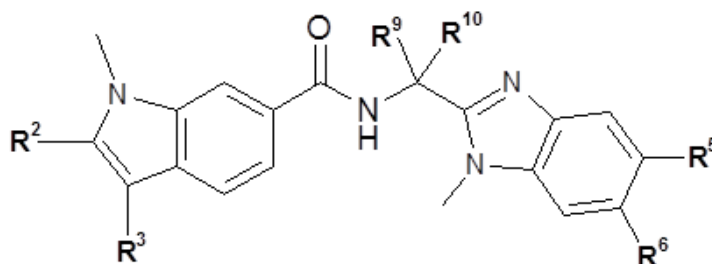
Tablas de compuestos

- 10 Se ha encontrado que todos los compuestos enumerados en las Tablas 1 a 4 a continuación tienen inesperadamente buena actividad en el ensayo de replicación de ARN de HCV en base a células descrito en el Ejemplo 41.

- 15 Los tiempos de retención (t_R) para cada compuesto se midieron utilizando las condiciones de HPLC analíticas corrientes descritas en los Ejemplos. Como es bien conocido por la persona con pericia en la especialidad, los valores de tiempo de retención son sensibles a las condiciones de medición específicas. Por lo tanto, aún si se emplearan condiciones idénticas de disolvente, caudal, gradiente lineal, y similares, los valores de tiempo de retención pueden variar cuando son medidos, por ejemplo, en diferentes instrumentos de HPLC. Aún cuando sean medidos en el mismo instrumento, los valores pueden variar, por ejemplo, al utilizar diferentes columnas individuales de HPLC, o cuando son medidos en el mismo instrumento y en la misma columna individual, los valores pueden variar, por ejemplo, entre mediciones individuales tomadas en diferentes oportunidades.

20

TABLA 1



en donde R², R³, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ son como se indica en la Tabla.

Comp. No	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1006				H		4,6	602,3
1017				H		6,4	575,3
1020			H			6,0	577,2

ES 2 431 314 T3

Comp. №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1023			H			4,7	617,4
1092			H			5,9	620,3
1101			H			5,4	604,3
1115			H			5,4	613,3
1116			H			6,0	591,3
1122			H			5,0	615,3
1129			H			4,4	587,3
1134			H			6,4	623,3
1138			H			5,3	676,3 678,3

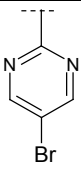
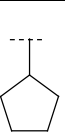
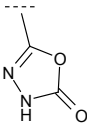
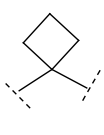
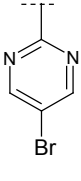
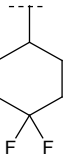
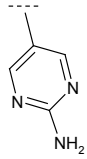
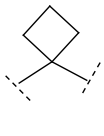
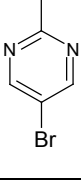
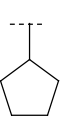
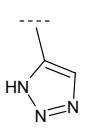

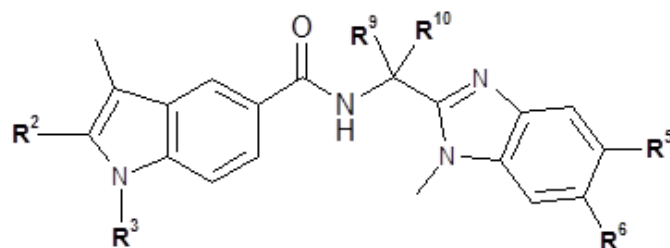
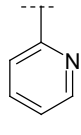
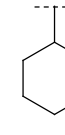
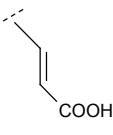
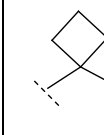
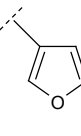
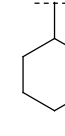
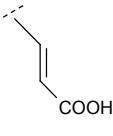
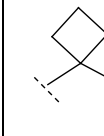
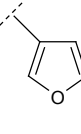
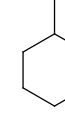
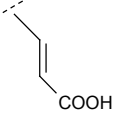
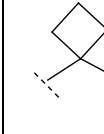
Comp. No	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1140			H			6,3	667,3 669,3
1150			H			5,8	726,3 728,3
1151			H			6,4	650,0 652,0

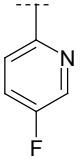
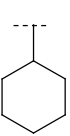
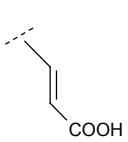
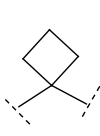
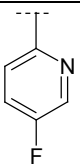
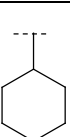
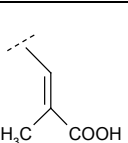
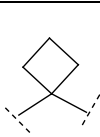
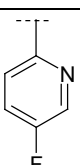
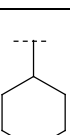
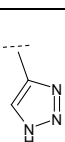
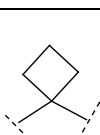
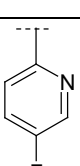
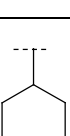
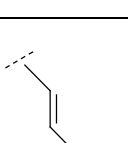

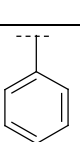
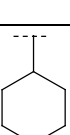
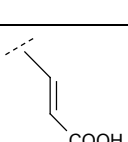
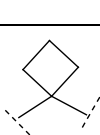
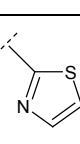
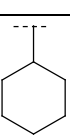
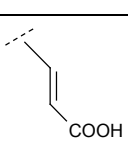
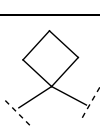
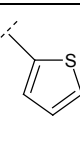
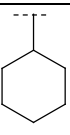
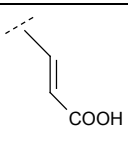
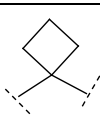
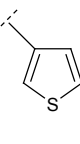
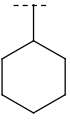
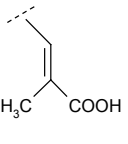
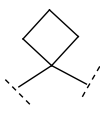
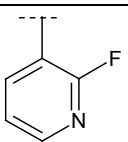
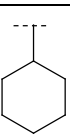
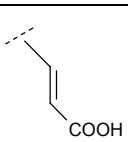
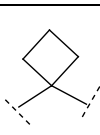
TABLA 2



en donde R², R³, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ son como se indica en la Tabla.

Comp. No	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2008			H			4,5	588,4
2011			H			6,2	577,4
2012				H		6,2	577,4

ES 2 431 314 T3

Comp. №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2017			H			5,6	606,3
2023			H			5,9	620,3
2027			H			6,0	603,3
2032			H			6,3	618,3
2035			H			6,1	587,3
2037			H			5,2	594,3
2039			H			6,0	593,3
2041			H			6,1	607,3
2060			H			5,2	606,2

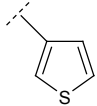
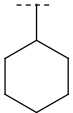
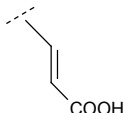
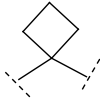
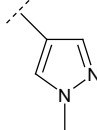
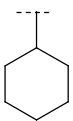
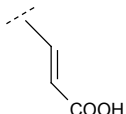
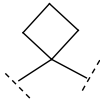
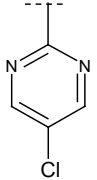
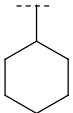
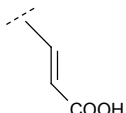
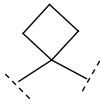
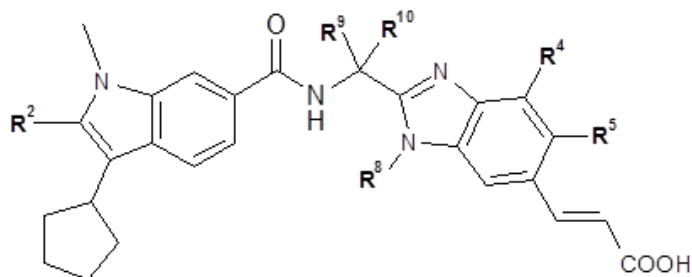
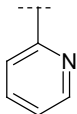
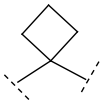
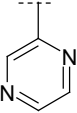
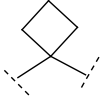

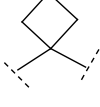
Comp. No	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
2064			H			6,0	593,3
2073			H			5,6	591,3
2074			H			6,5	623,4 625,4

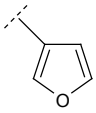
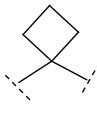
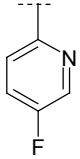
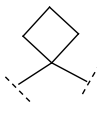
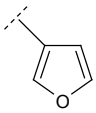
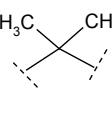
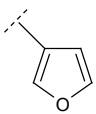
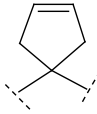
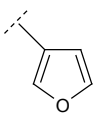
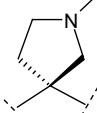
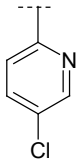

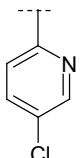
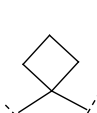
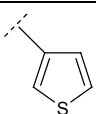
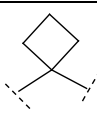
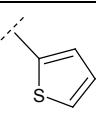
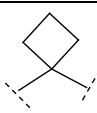
TABLA 3



en donde R², R⁴, R⁵, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se indica en la Tabla.

Comp. No	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
3003		H	H	CH ₃		4,9	574,3
3004		H	H	CH ₃		5,2	575,2
3010		H	H	CH ₃		5,1	580,2

ES 2 431 314 T3

Comp. №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
3011		H	H	CH ₃		6,0	563,2
3012		H	H	CH ₃		5,6	592,2
3019		H	H	CH ₃		6,1	551,2
3023		H	H	CH ₃		6,3	575,3
3046		H	H	CH ₃		5,7	592,3
3054		H	H	CH ₃		6,4	620,3
3055		H	H	CH ₃		6,3	608,3
3063		H	H	CH ₃		6,2	579,3
3067		H	H	CH ₃		5,9	579,2

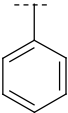
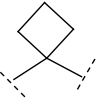
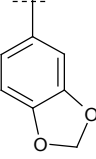
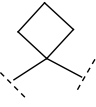
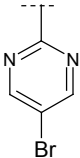
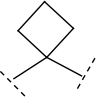
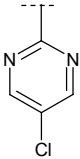
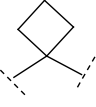
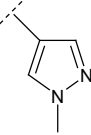
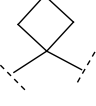
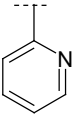
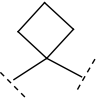
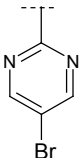
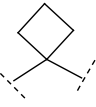
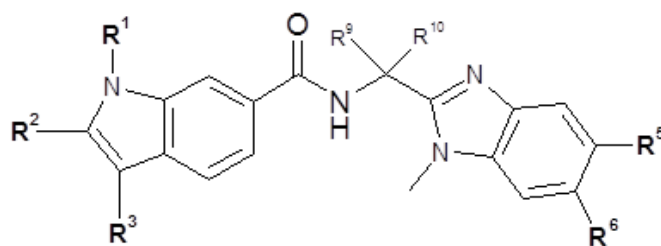
Comp. №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
3082		H	H	CH ₃		6,0	573,3
3084		H	H	CH ₃		5,9	617,3
3085		H	H	CH ₃		5,7	653,2
3126		H	H	CH ₃		6,2	609,2
3128		H	H	CH ₃		5,6	577,3
3130		Cl	H	CH ₃		5,4	608,3 610,3
3131		Cl	H	CH ₃		7,1	689,3 687,6

TABLA 4

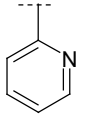
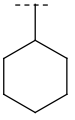
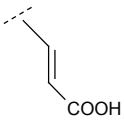
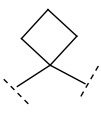
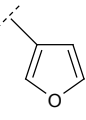
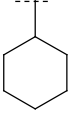
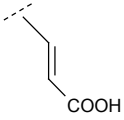
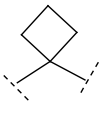
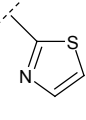
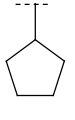
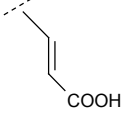
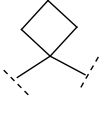
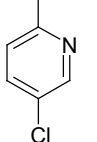
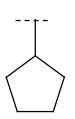
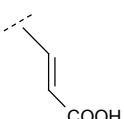
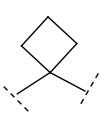
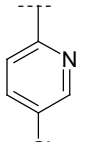
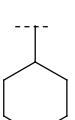
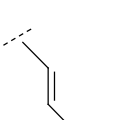
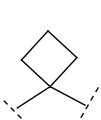
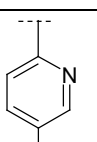
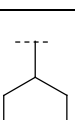
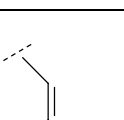
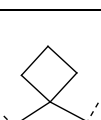
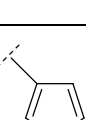
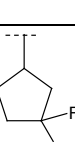
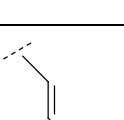
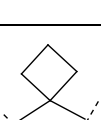
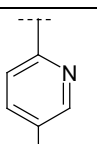
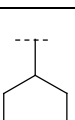
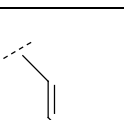
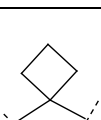
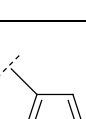
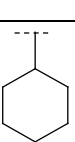
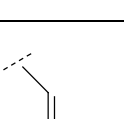
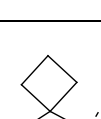


ES 2 431 314 T3

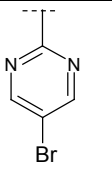
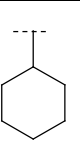
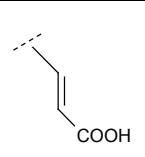
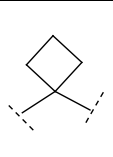
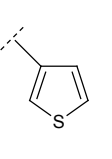
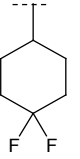
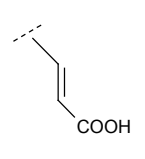
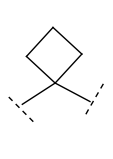
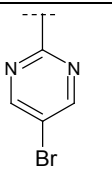
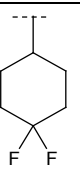
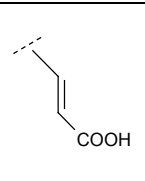
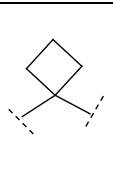
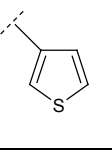
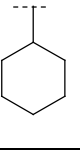
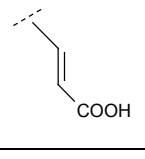
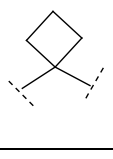
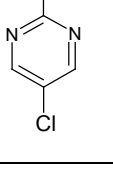
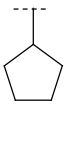
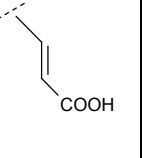
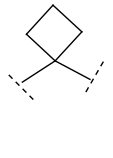
en donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ son como se indica en la Tabla.

Comp. No	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (MH) ⁺
4001	CH ₃				H		4,7	574,3
4003	CH ₃				H		5,4	575,4
4004	CH ₃			H			5,4	588,3
4005	CH ₃			H			5,8	589,3
4006	CH ₃				H		3,3	563,1
4008	H			H			6,1	563,3
4009	H			H			5,9	549,3
4011	CH ₃			H			6,4	577,4
4012	CH ₃				H		6,5	577,4
4014	H			H			4,8	574,3

ES 2 431 314 T3

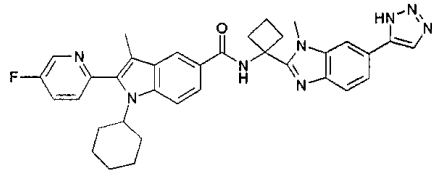
Comp. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (MH) ⁺
4015	H				H		4,9	574,3
4016	H				H		6,2	561,3
4019	CH ₃				H		5,6	580,2
4020	CH ₃				H		6,3	608,2
4021	CH ₃			H			6,5	622,3
4030	CH ₃			H			5,7	606,4
4032	CH ₃			H			5,4	599,3
4035	H			H			6,4	592,3
4038	CH ₃			H			5,4	613,2

ES 2 431 314 T3

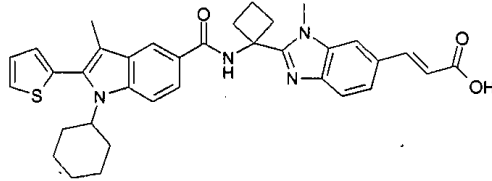
Comp. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (min)	MS (MH) ⁺
4039	CH ₃			H			6,7	667,2 669,2
4040	CH ₃			H			5,6	629,3
4041	CH ₃			H			6,2	703,3
4043	CH ₃			H			6,9	593,4
4044	CH ₃				H		6,4	609,4

REIVINDICACIONES

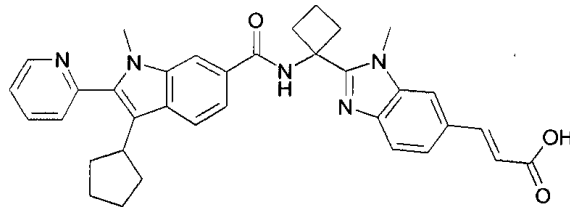
1. Un compuesto, seleccionado entre



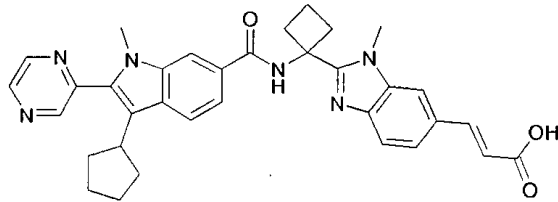
;



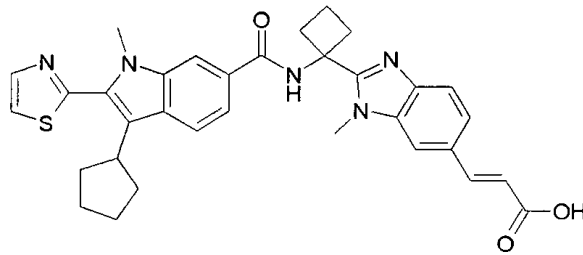
;



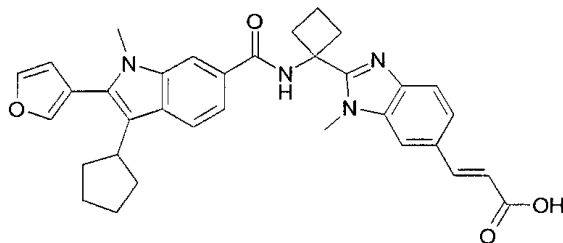
;



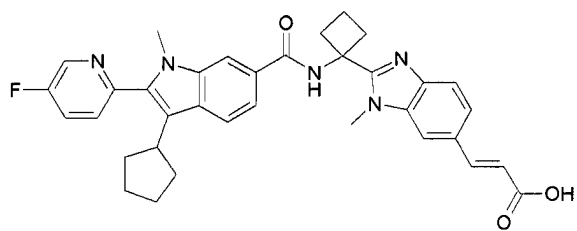
;



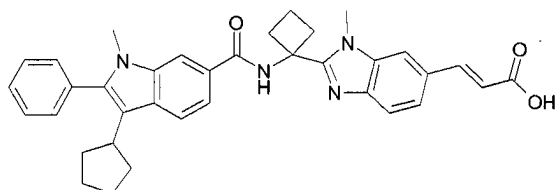
;



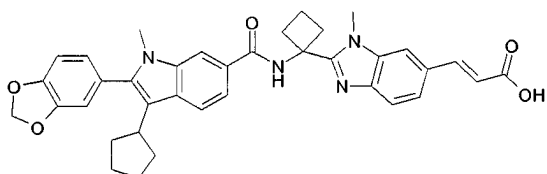
;



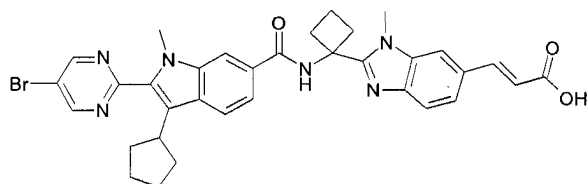
;



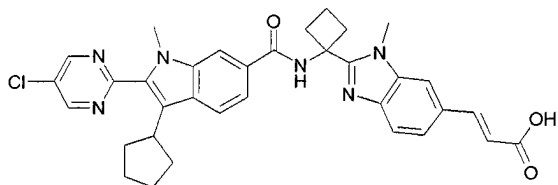
;



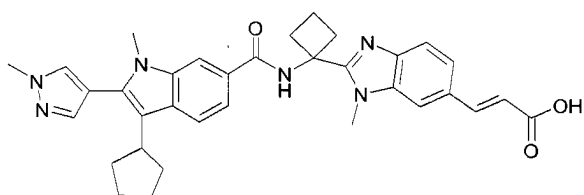
;



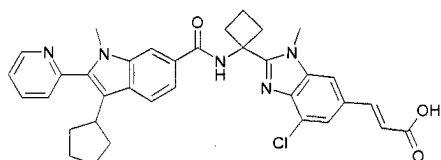
;



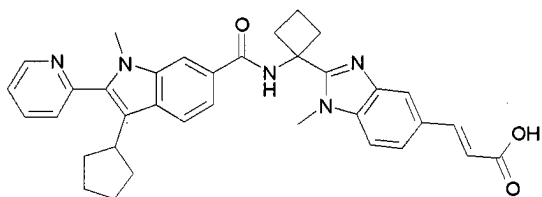
;



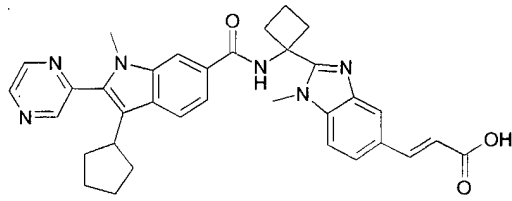
;



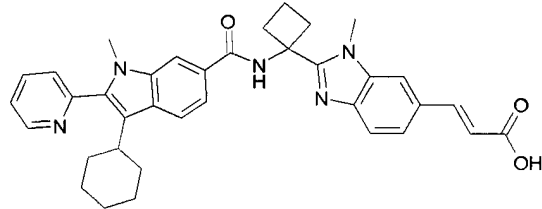
;



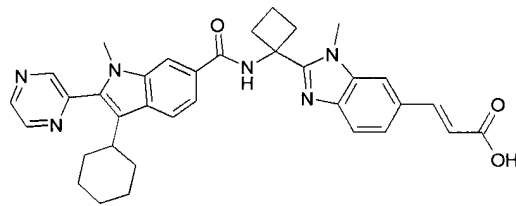
;



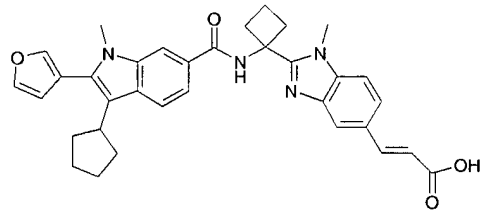
;



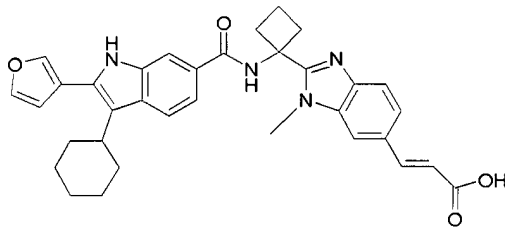
;



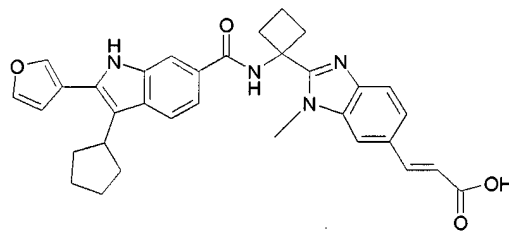
;



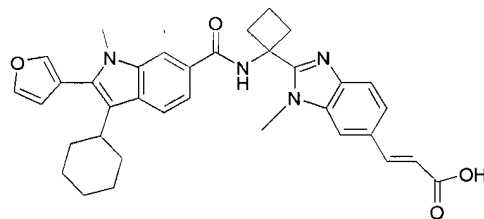
;



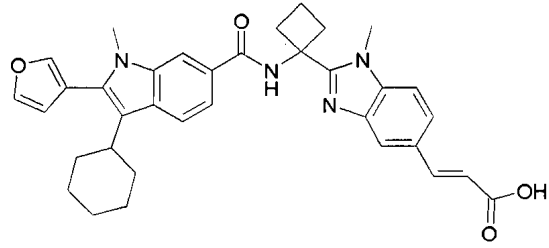
;



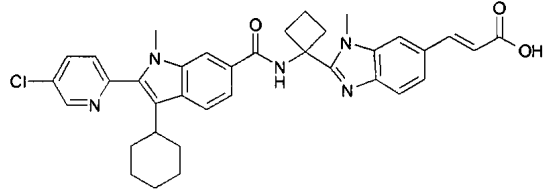
;



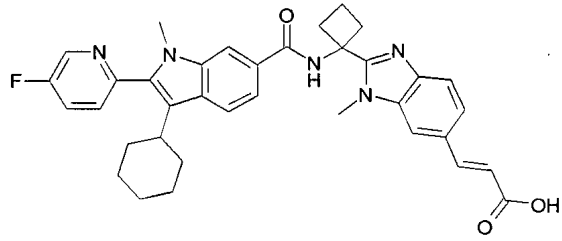
;



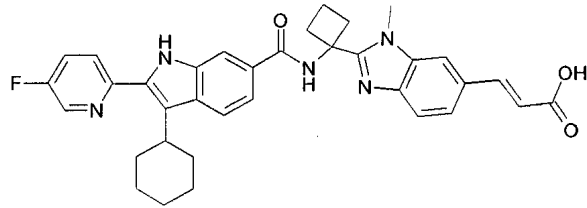
;



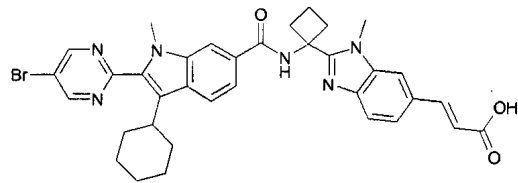
;



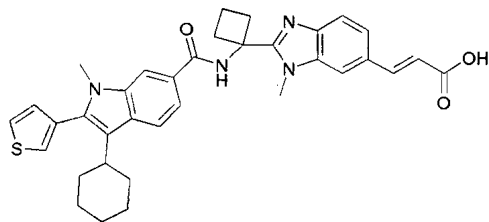
;



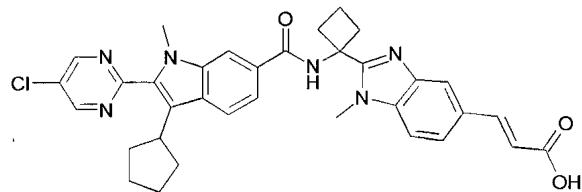
;



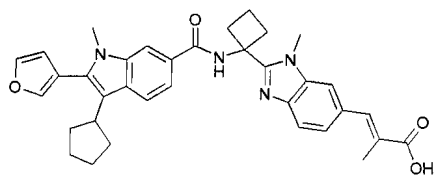
;



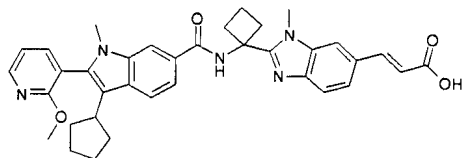
;



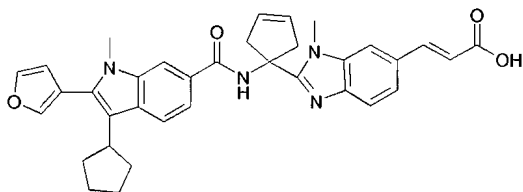
;



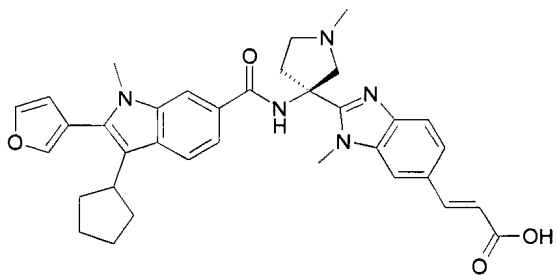
;



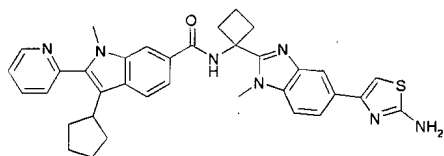
;



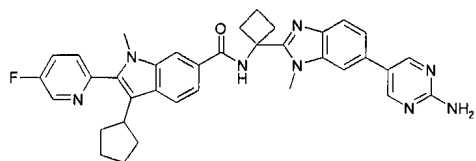
;



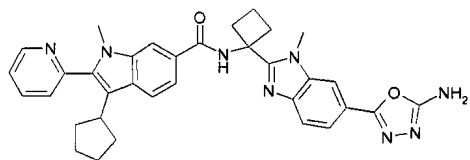
;



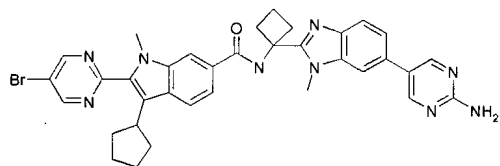
;



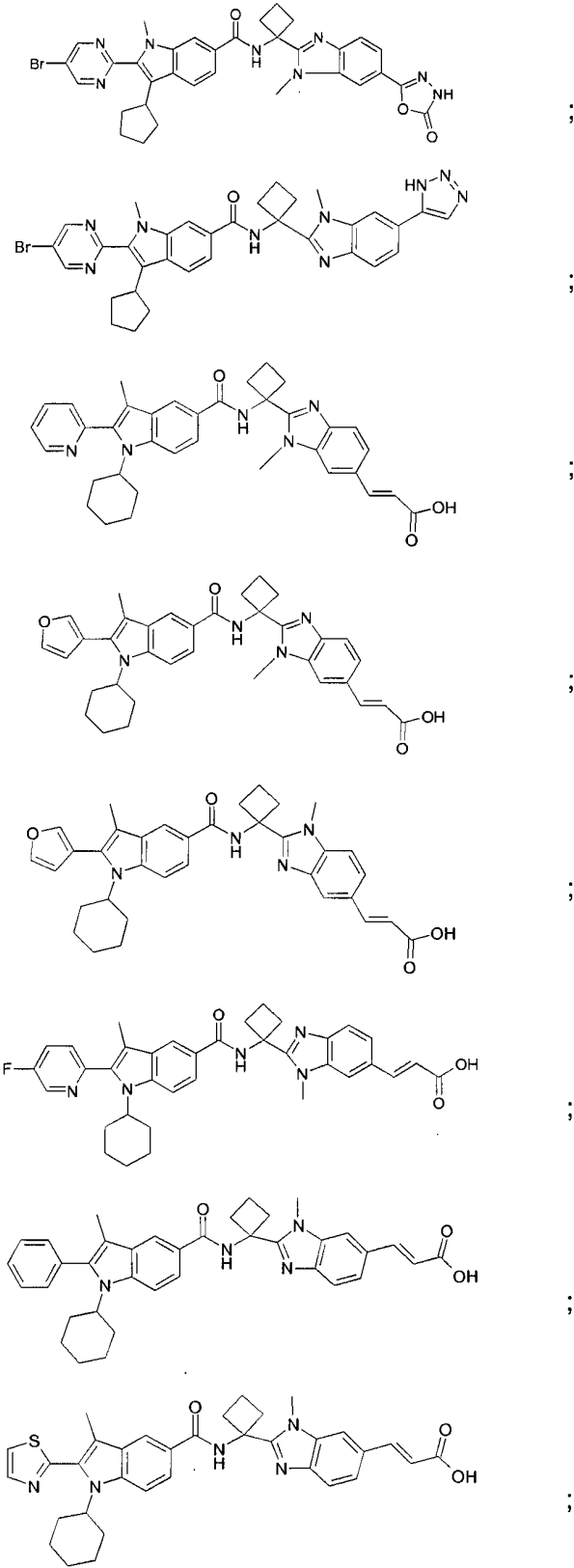
;

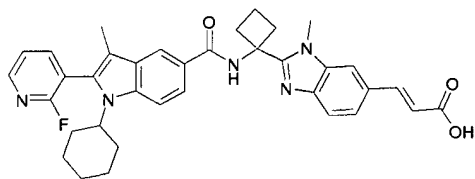


;

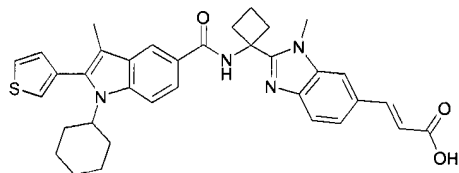


;

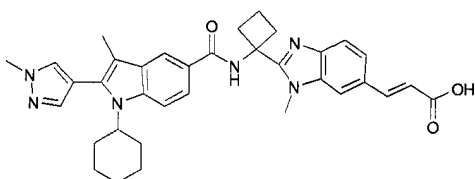




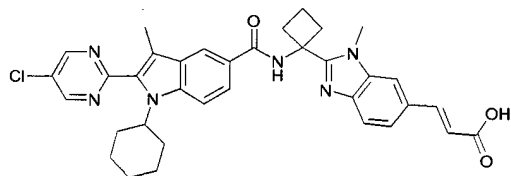
;



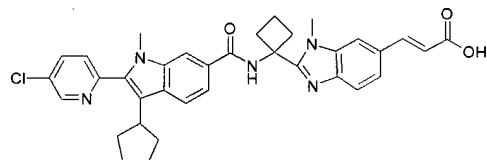
;



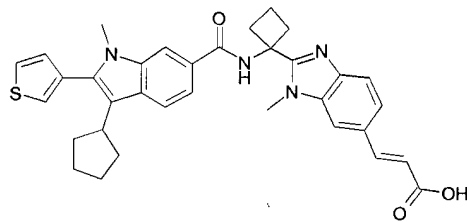
;



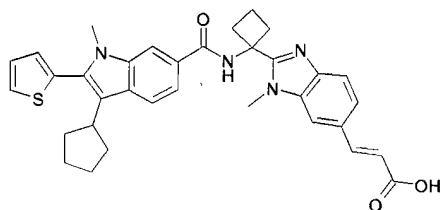
;



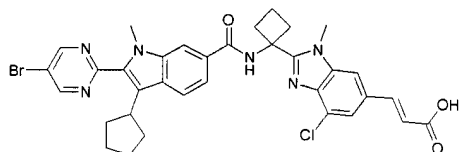
;



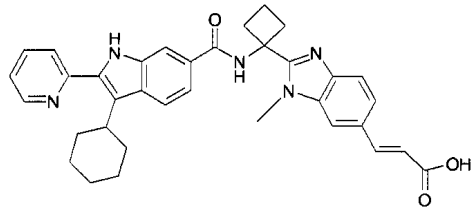
;



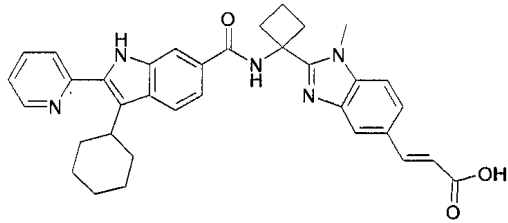
;



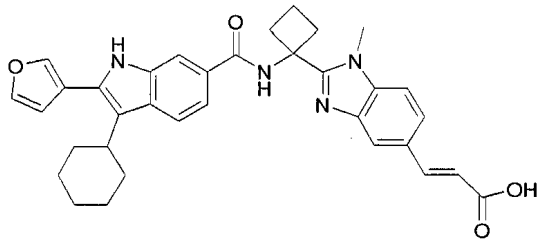
;



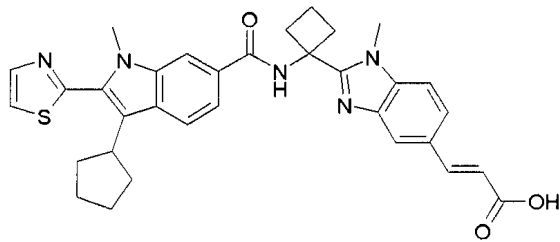
;



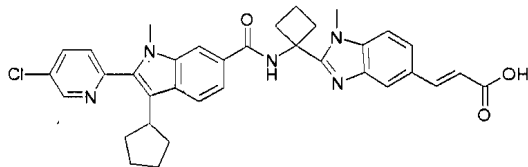
;



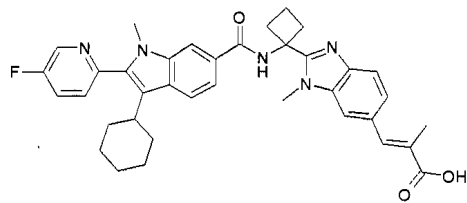
;



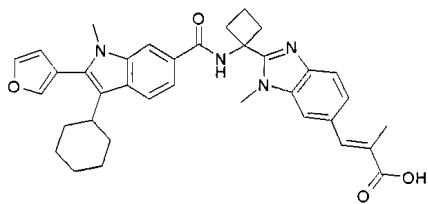
;



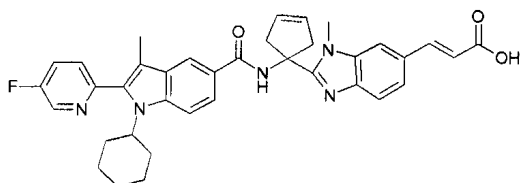
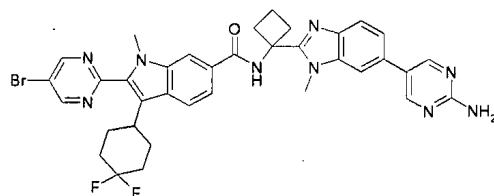
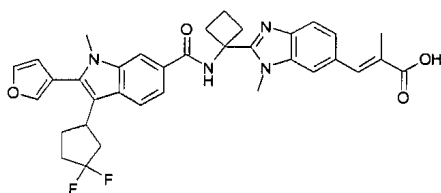
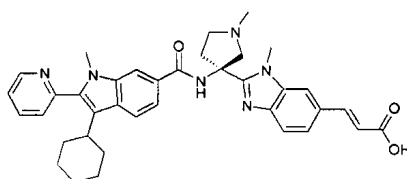
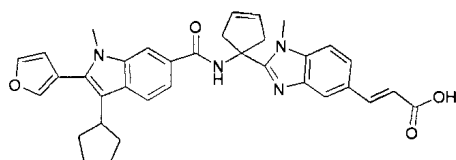
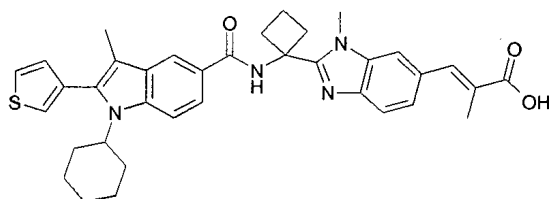
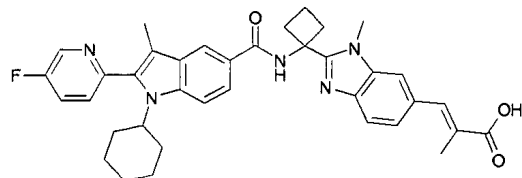
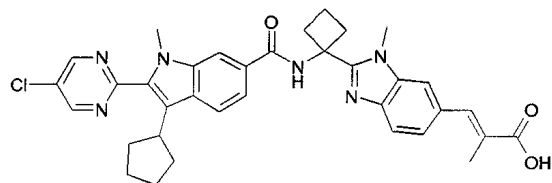
;

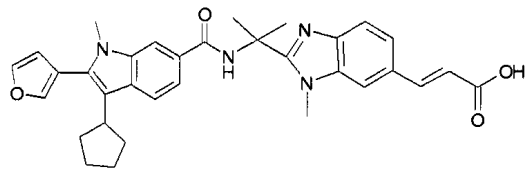


;

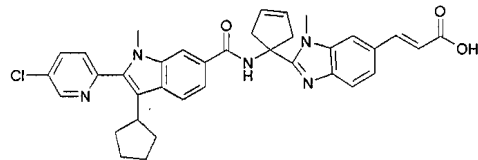


;

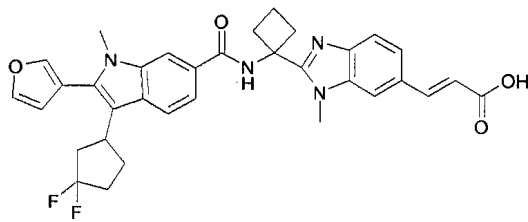




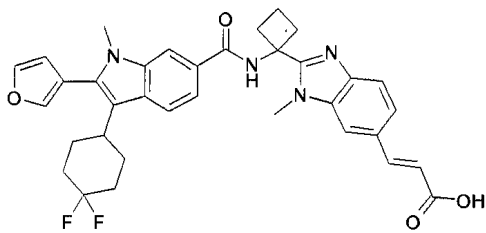
;



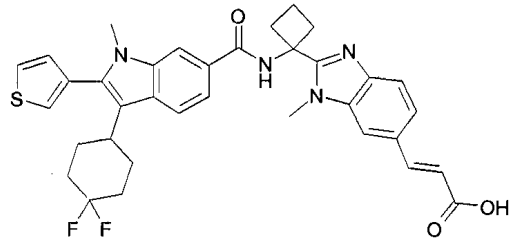
;



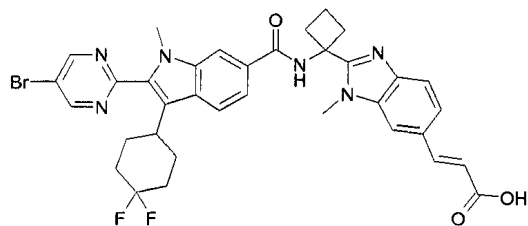
;



;



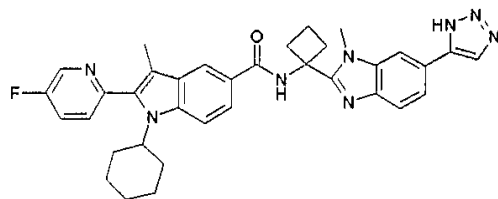
; y



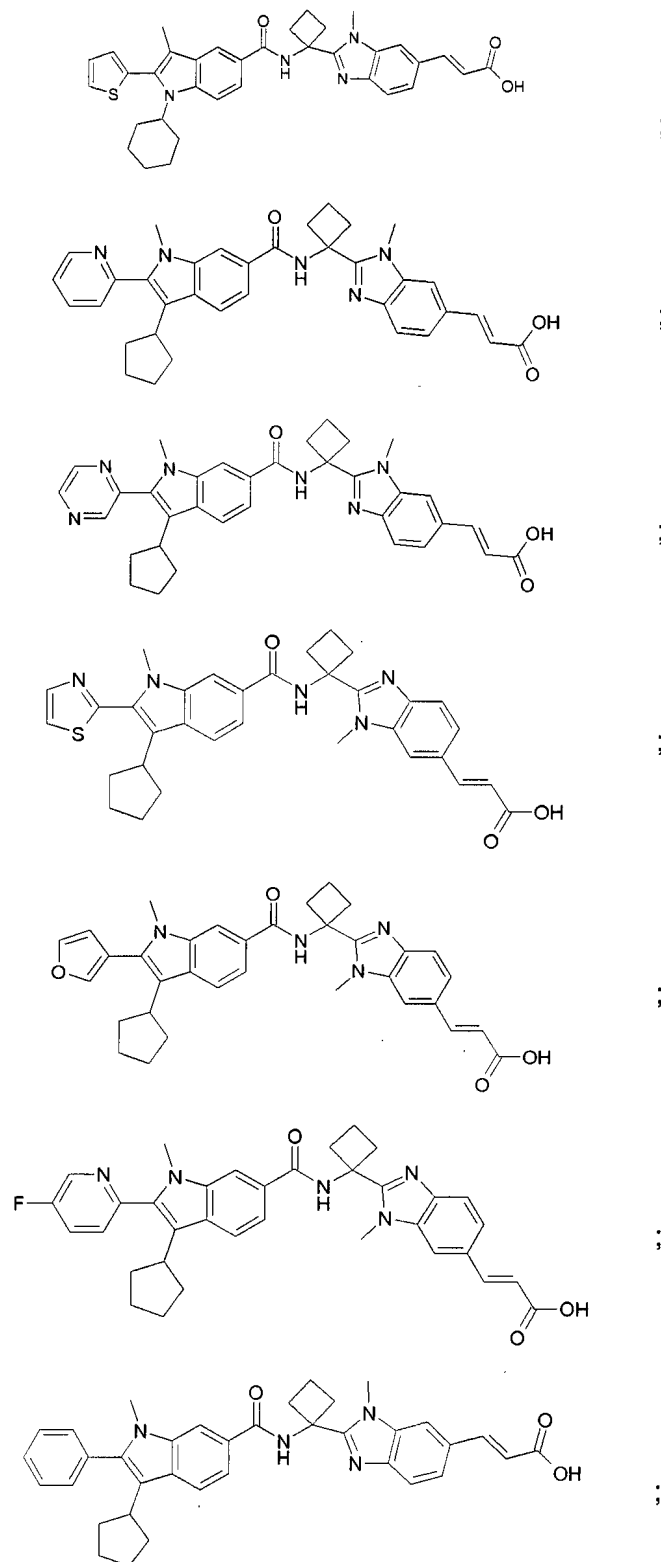
;

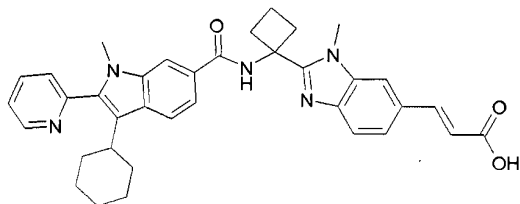
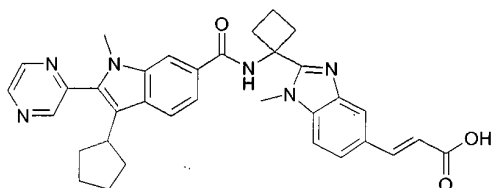
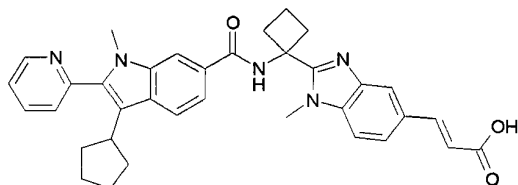
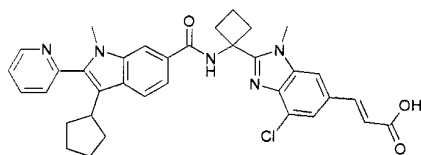
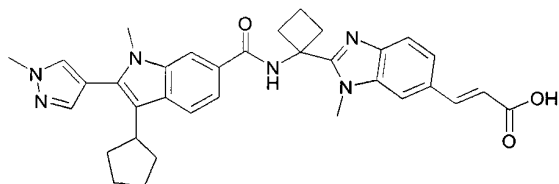
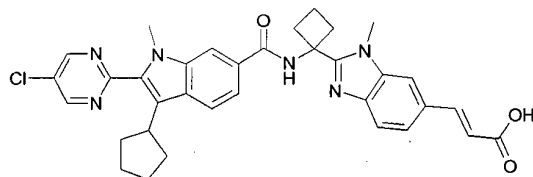
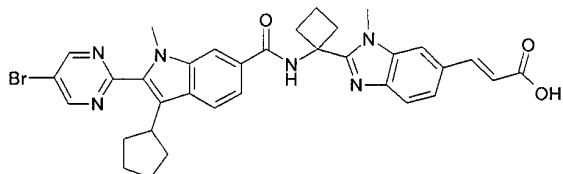
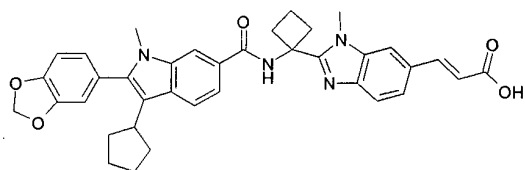
o una sal o éster del mismo.

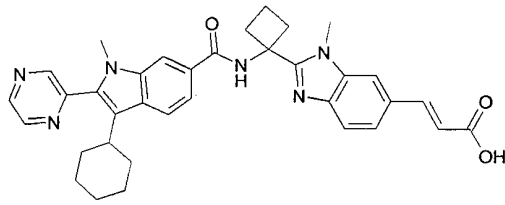
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:



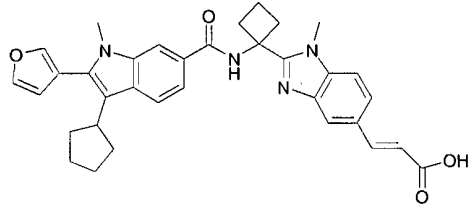
;



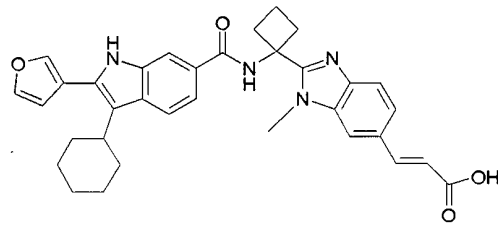




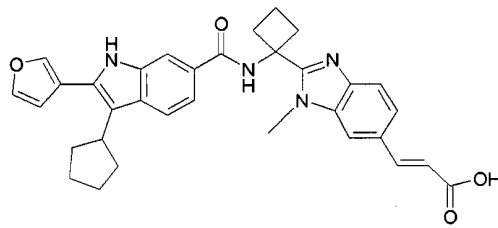
;



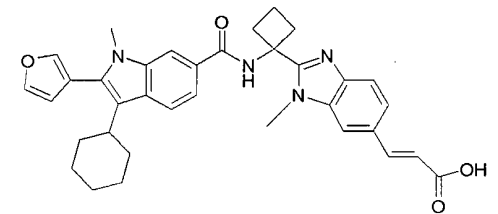
;



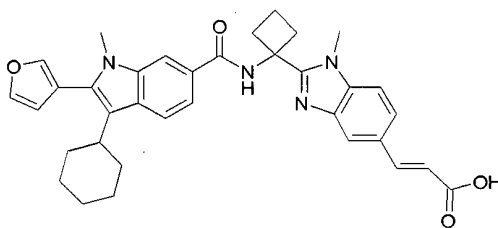
;



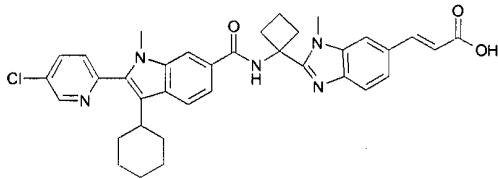
;



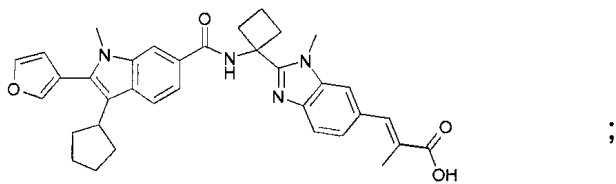
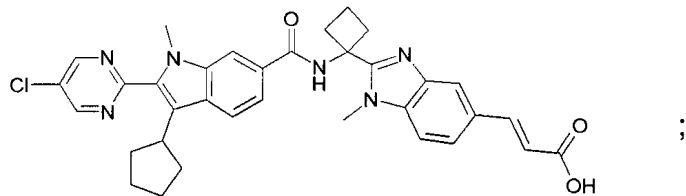
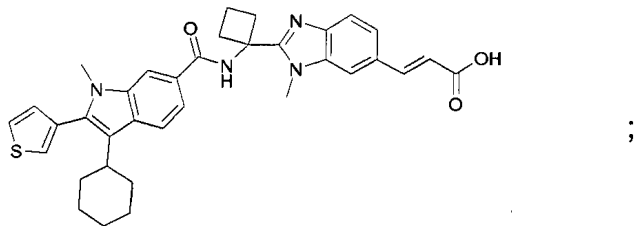
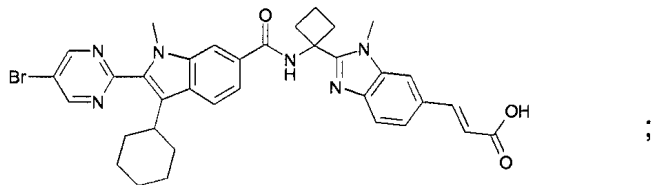
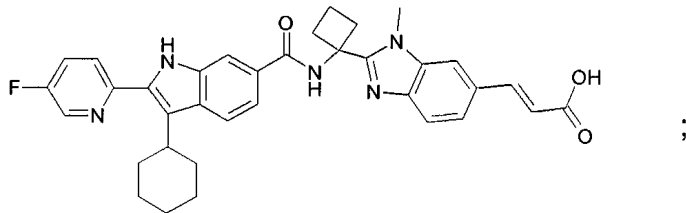
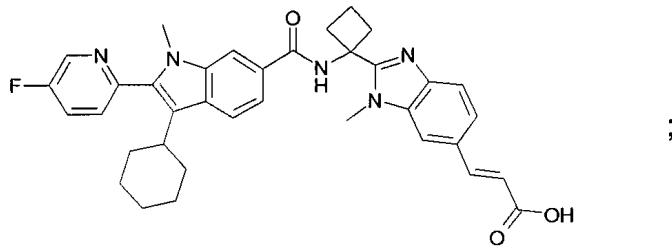
;



;

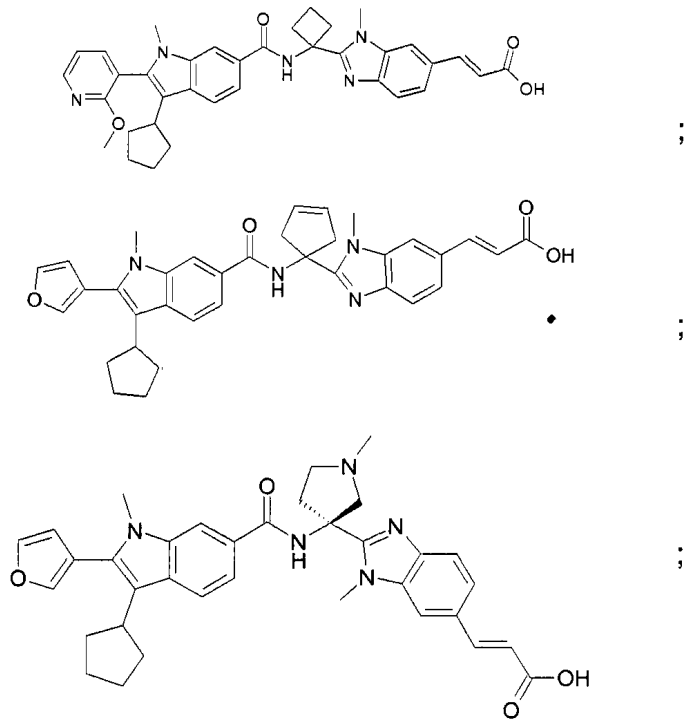


;



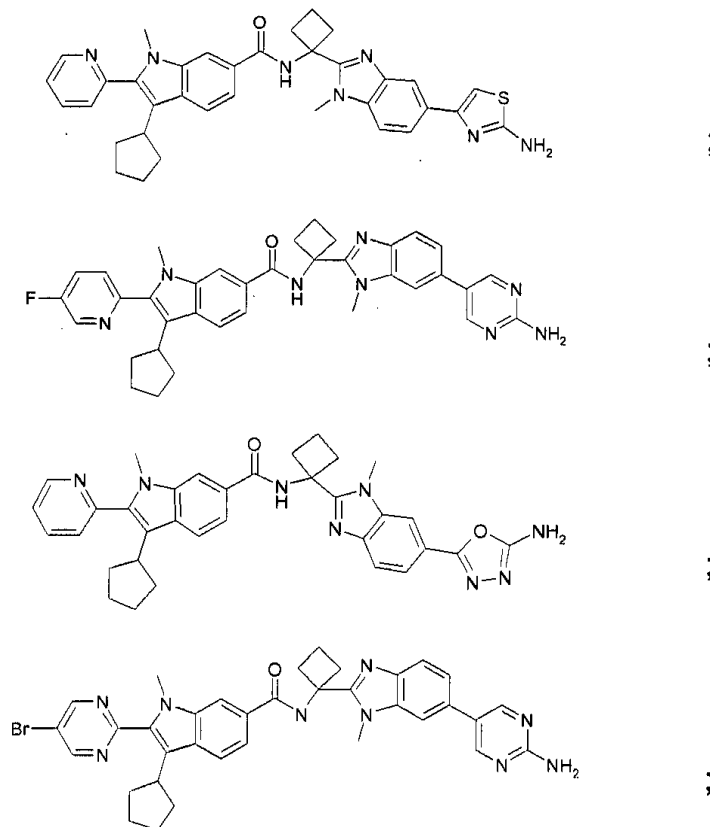
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

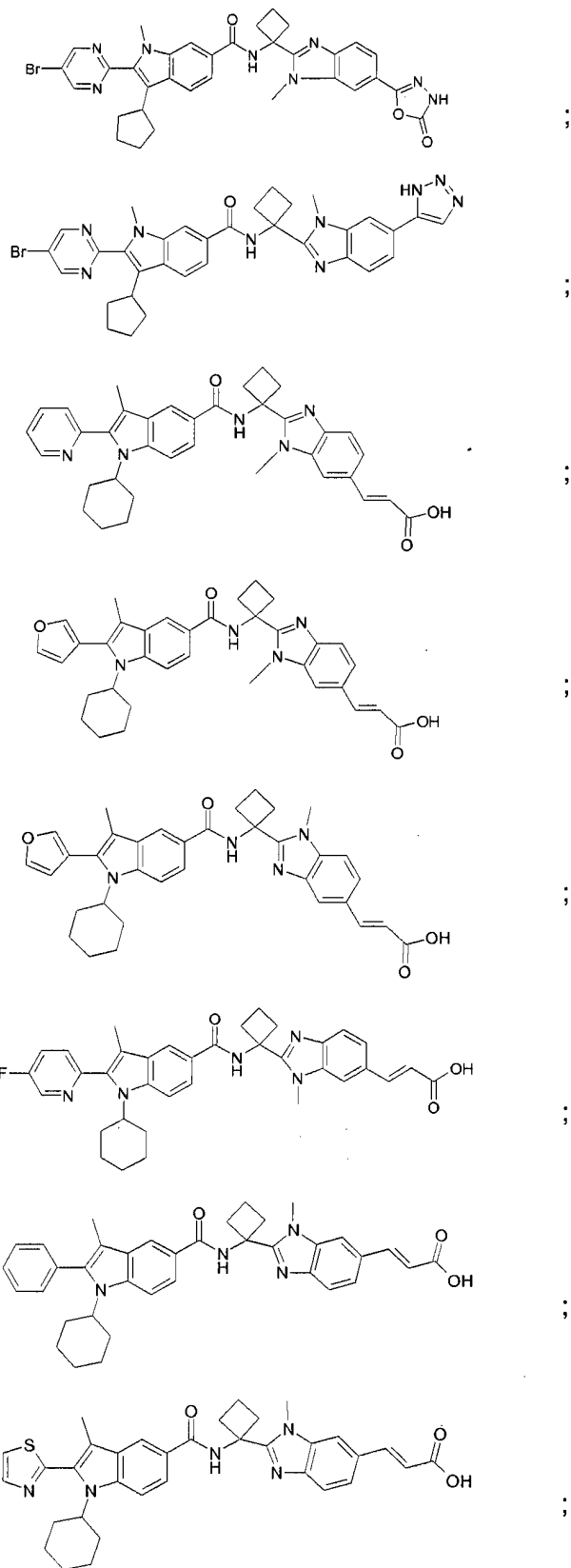
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

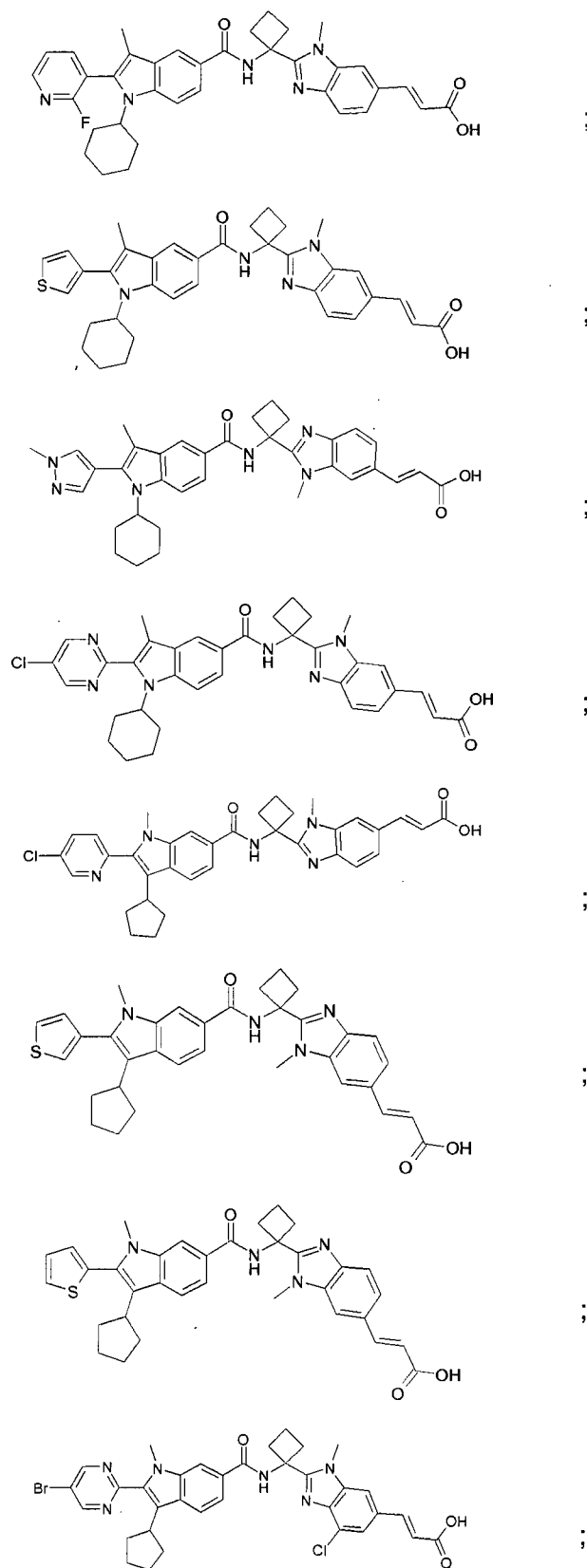


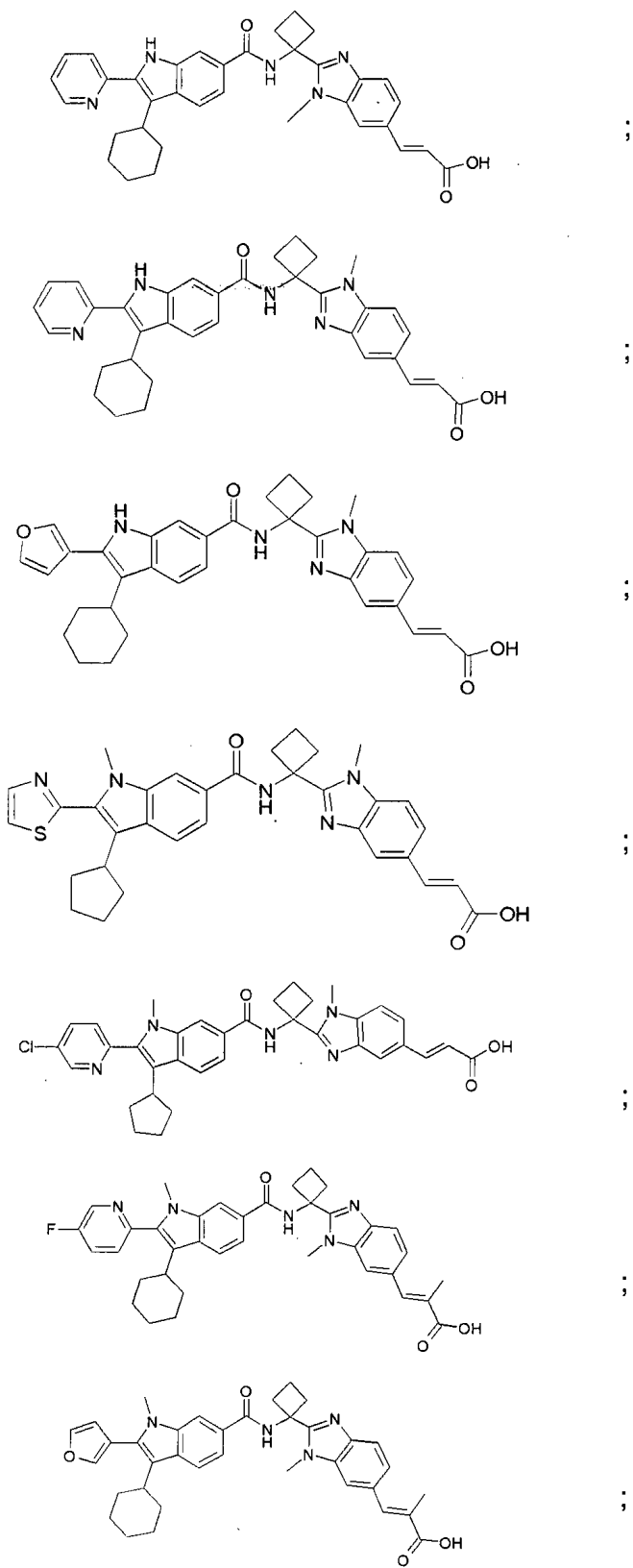
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

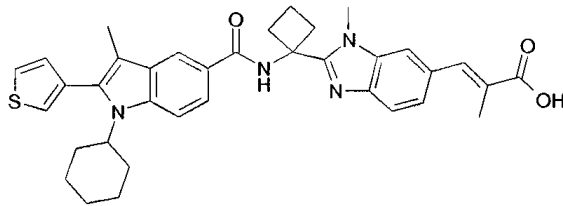
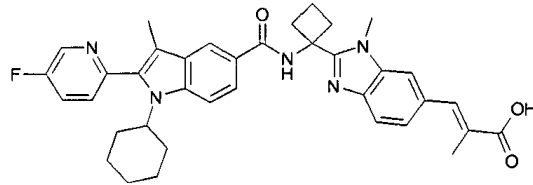
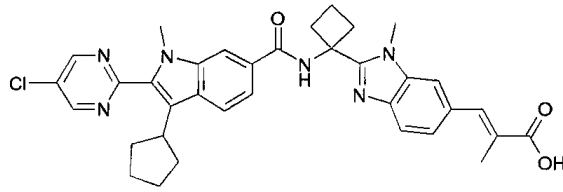
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:





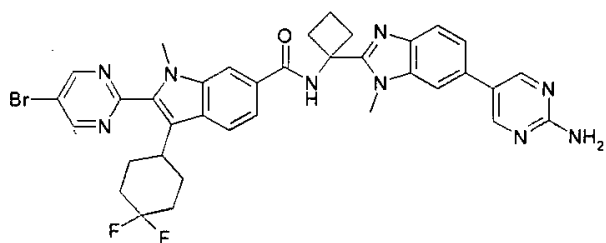
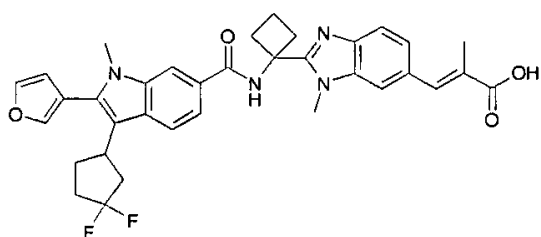
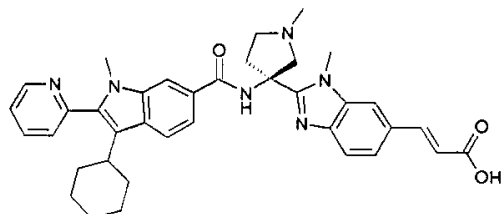
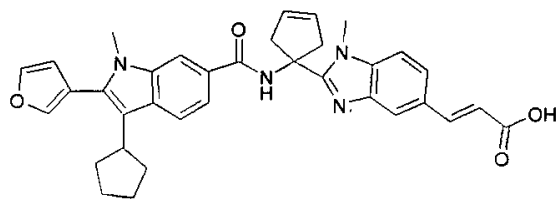


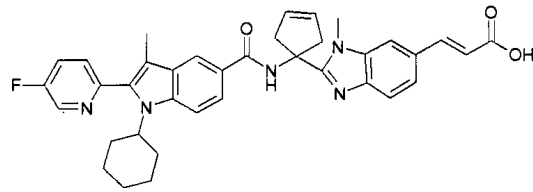




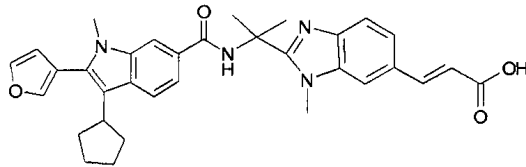
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

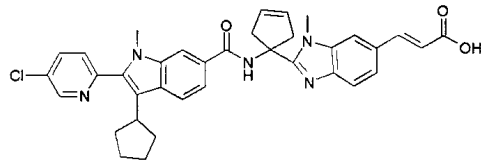




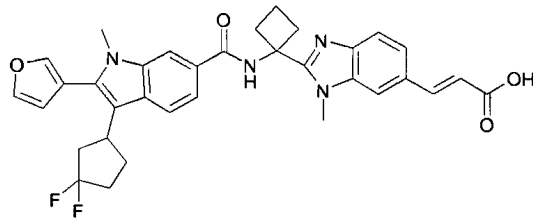
;



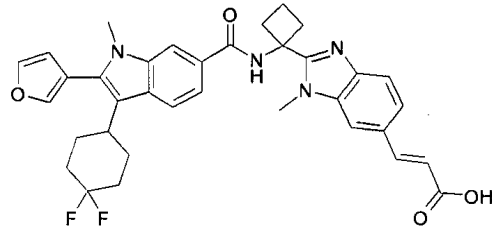
;



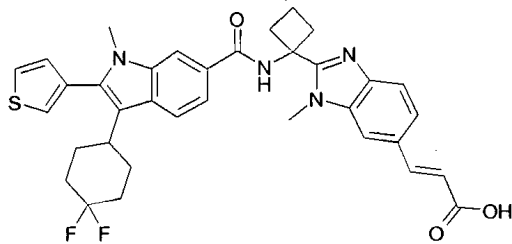
;



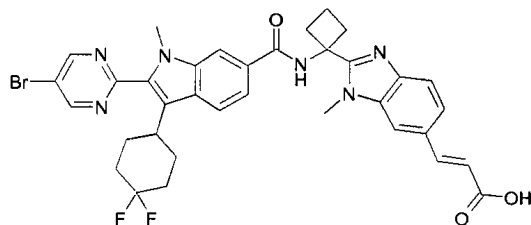
;



;



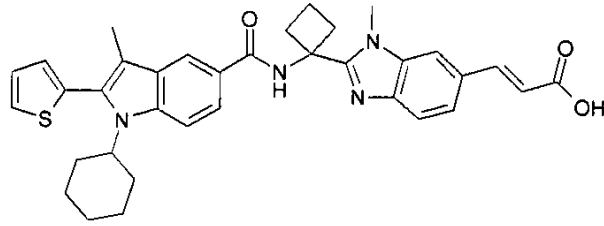
;



;

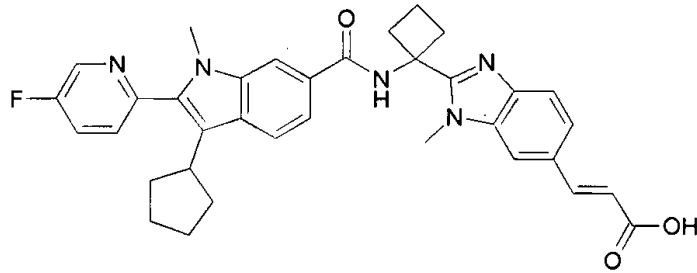
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



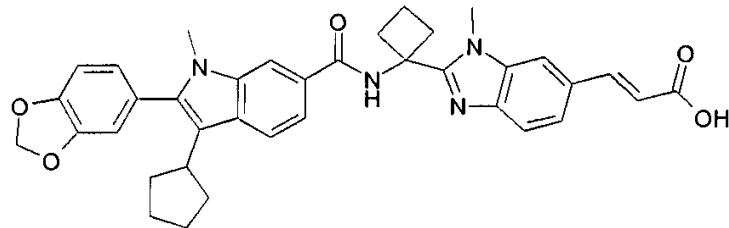
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



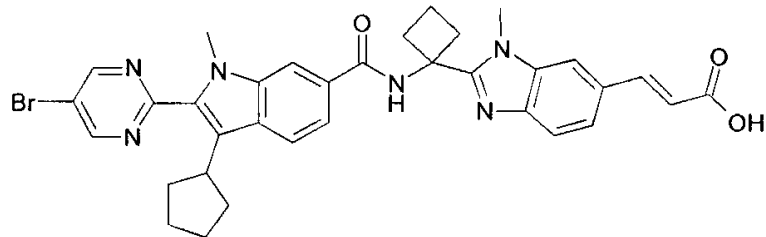
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

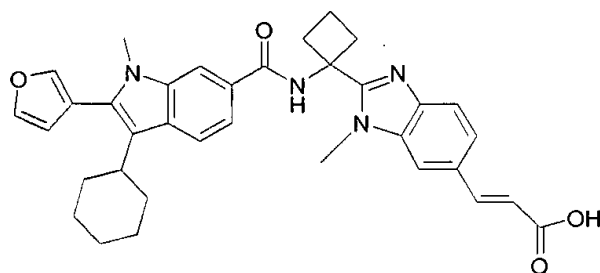
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



10

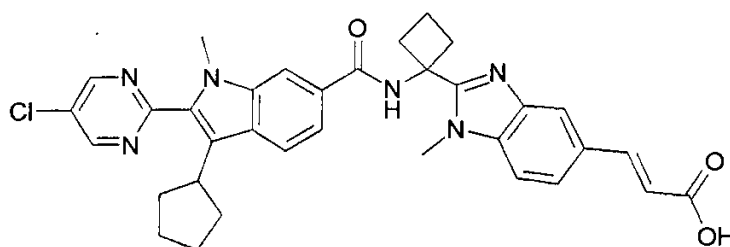
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

12. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de infección por HCV, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes antivíricos.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente antivírico se selecciona de ribavirina y amantadina.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente antivírico es otro agente anti-HCV.

15 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el otro agente anti-HCV es un agente inmunomodulador seleccionado de α -, β -, δ -, γ -, τ - y ω -interferones y formas pegiladas de los mismos.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el otro agente anti-HCV es otro inhibidor de polimerasa de HCV.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el otro agente anti-HCV es un inhibidor de proteasa NS3 de HCV.

20 19. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el otro agente anti-HCV es un inhibidor de otra diana en el ciclo vital de HCV.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dicho inhibidor de otra diana en el ciclo vital de HCV se selecciona de un agente que inhibe una diana seleccionada de helicasa de HCV, proteasa NS2/3 de HCV e IRES de HCV, y un agente que interfiere con la función de una proteína NS5A.

25 21. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso como un inhibidor de polimerasa de HCV.

22. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso como un inhibidor de actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN de la enzima NS5B, codificada por el HCV.

30 23. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso como un inhibidor de la replicación del HCV.

24. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de infección por HCV en un mamífero.
- 5 25. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de infección por HCV en un mamífero, en combinación con otro agente antivírico.
- 10 26. Un método *in vitro* para la inhibición de actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN de la enzima NS5B, codificada por el HCV, que comprende exponer la enzima NS5B a una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11 bajo condiciones en las cuales se inhibe la actividad de polimerasa de ARN dependiente de ARN de la enzima NS5B.
27. Un método *in vitro* para inhibir la replicación de HCV, que comprende la exposición de una célula infectada con HCV a una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11 bajo condiciones en las cuales se inhibe la replicación del HCV.
- 15 28. Una sal o éster farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir una infección por HCV en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la sal o éster farmacéuticamente aceptables, o la composición.
- 20 29. Una sal o éster farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir una infección por HCV en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la sal o éster farmacéuticamente aceptables, o la composición, en combinación con otro agente antivírico.
30. Uso de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de infección vírica con *Flaviviridae*.
- 25 31. Uso de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una infección por HCV.
32. Un artículo de fabricación que comprende
- una composición efectiva para el tratamiento de infección por HCV o para inhibir la polimerasa NS5B de HCV; y
- 30 material de envase que comprende una etiqueta que indica que la composición puede ser usada para tratar infección por el virus de la hepatitis C,
- en donde dicha composición comprende un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.