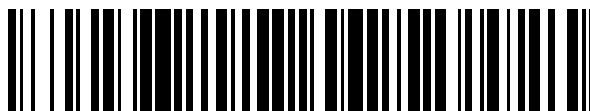


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 494**

51 Int. Cl.:

C07K 5/02 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2007 E 07810457 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2041156**

54 Título: **Péptidos de 4-amino-4-oxobutanoilo en calidad de inhibidores de la replicación viral**

30 Prioridad:

13.07.2006 US 830488 P

22.06.2007 US 945786 P

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

14.03.2014

73 Titular/es:

ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

300 GEORGE STREET

NEW HAVEN, CT 06511, US

72 Inventor/es:

PHADKE, AVINASH;

WANG, XIANGZHU;

ZHANG, SUOMING y

AGARWAL, ATUL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 448 494 T3

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

DESCRIPCIÓN

Péptidos de 4-amino-4-oxobutanoilo en calidad de inhibidores de la replicación viral

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patente provisional de EE.UU. n°s 60/830.488, presentada el 13 de julio de 2006 y 60/945.786, presentada el 22 de junio de 2007.

10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona péptidos de 4-amino-4-oxobutanoilo, útiles como agentes antivirales. Determinados péptidos de 4-amino-4-oxobutanoilo descritos en esta memoria son inhibidores potentes y/o selectivos de la replicación viral, particularmente la replicación del virus de la hepatitis C. La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen uno o más péptidos de 4-amino-4-oxobutanoilo y uno o más soportes, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Composiciones farmacéuticas de este tipo pueden contener un péptido de 4-amino-4-oxobutanoilo como el único agente activo, o puede contener una combinación de un péptido de 4-amino-4-oxobutanoilo o un compuesto relacionado y uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. También se describen en esta memoria métodos para tratar infecciones virales que incluyen infecciones por la hepatitis C en mamíferos.

ANTECEDENTES

Un 3% estimado de la población mundial está infectada con el virus de la hepatitis C. De los expuestos a HCV, el 80% se vuelve crónicamente infectado, al menos el 30% desarrolla cirrosis del hígado y el 1-4% desarrolla carcinoma hepatocelular. El virus de la hepatitis C (HCV – siglas en inglés) es una de las causas más prevalentes de enfermedad crónica del hígado en los Estados Unidos de América, que asciende según los informes a aproximadamente el 15 por ciento de hepatitis viral aguda, 60 a 70 por ciento de hepatitis crónica y hasta 50 por ciento de cirrosis, enfermedad del hígado de fase terminal y cáncer hepático. La infección por HCV crónica es la causa más común de trasplante de hígado en los EE.UU., Australia y la mayoría de los países de Europa. La hepatitis C provoca 10.000 a 12.000 muertes estimadas anualmente en los Estados Unidos de América. Aun cuando la fase aguda de la infección por HCV está habitualmente asociada con síntomas suaves, una cierta evidencia sugiere que sólo aproximadamente el 15% a 20% de la población infectada superará el HCV.

El HCV es un virus de ARN con envoltura y cadena sencilla que contiene un genoma de cadena positiva de aproximadamente 9,6 kb. El HCV se clasifica como un miembro del género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Se han caracterizado al menos 4 cepas de HCV, GT-1 – GT-4.

El ciclo vital del HCV incluye la entrada en células hospedadoras; la traducción del genoma de HCV, el procesamiento de poliproteínas y el ensamblaje del complejo replicasa; la replicación de ARN y el ensamblaje y liberación de viriones. La traducción del genoma de ARN de HCV proporciona una poliproteína de más de 3000 aminoácidos de longitud que es procesada por al menos dos proteasas celulares y dos proteasas virales. La poliproteína de HCV es:

45 NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

Se ha informado que la peptidasa señal celular y la peptidasa del péptido señal son las responsables de la escisión del N-terminal tercero de la poliproteína (C-E1-E2-p7) procedente de las proteínas no estructurales (NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B). La proteasa NS2-NS3 media en una primera escisión cis en el sitio NS2-NS3. La proteasa NS3-NS4A media entonces en una segunda escisión cis en la unión NS3-NS4A. El complejo NS3-NS4A se escinde luego en los tres sitios situados aguas abajo para separar las proteínas no estructurales restantes. Se reafirma que un procesamiento preciso de la poliproteína es esencial para formar un complejo de HCV-replicasa activo.

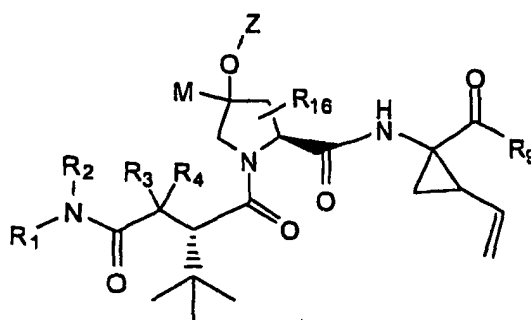
55 Una vez que se ha escindido la poliproteína, se ensambla el complejo de replicasa que comprende al menos las proteínas no estructurales NS3-NS5B. El complejo de replicasa es citoplásmico y está asociado a la membrana. Actividades enzimáticas principales en el complejo de replicasa incluyen actividad de la serina proteasa y actividad de NTPasa helicasa en NS3, y actividad de ARN polimerasa ARN-dependiente de NS5B. En el proceso de replicación del ARN se produce una copia de la hebra complementaria negativa del ARN genómico. La copia de la hebra negativa se utiliza como molde para sintetizar ARNs genómicos de hebra positiva adicionales que pueden

participar en la traducción, replicación, empaquetamiento o en cualquier combinación de los mismos para producir virus progenie. El ensamblaje de un complejo de replicasa funcional ha sido descrito como un componente del mecanismo de replicación de HCV. Se menciona la solicitud provisional 60/669.872 "Pharmaceutical Compositions and Methods of Inhibiting HCV Replication", presentada el 11 de abril de 2005 por su descripción relacionada con el ensamblaje del complejo de replicasa.

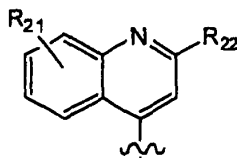
El tratamiento actual de una infección por hepatitis C incluye típicamente la administración de un interferón tal como interferón (IFN) pegilado, en combinación con ribavirina. El éxito de las actuales terapias, según se mide por la respuesta virológica sostenida (SVR – siglas en inglés) depende de la cepa de HCV con la que esté infectado el paciente, y de la adherencia del paciente al régimen de tratamiento. Solamente el 50% de los pacientes infectados con la cepa GT-1 de HCV exhiben una respuesta virológica sostenida. Agentes antivirales de acción directa tales como ACH-806, VX-950 y NM 283 (profármaco de NM 107) se encuentran en desarrollo clínico para el tratamiento de HCV crónico. Debido a la carencia de terapias eficaces para el tratamiento de determinadas cepas de HCV y a la elevada tasa de mutación de HCV, se necesitan nuevas terapias. La presente invención cumple esta necesidad y proporciona ventajas adicionales que se describen en esta memoria.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto o a una sal de la fórmula



en donde R₁ y R₂ están unidos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o piperazina, o un anillo de piperazina condensado a un fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, CONH₂, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; R₃ y R₄ se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₂; R₉ es hidroxilo, amino, -COOH, -NR₁₀R₁₁, -OR₁₂, -NR₁₀SO₂R₁₁, -(C=O)OR₁₀ o -CONR₁₀R₁₁; R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, (heterocicloalquil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alquilo C₀-C₂ o (heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, trifluorometilo y trifluorometoxi; R₁₆ es 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; M es hidrógeno o metilo; y Z es una quinolina de la fórmula



en donde R₂₁ representa un sustituyente en la posición 7 de la quinolina, y 0 a 2 sustituyentes adicionales, independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CONH₂, -COOH, alquilo C₁-C₄, alcanilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquil C₁-C₄-amino, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y R₂₂ es (fenil)alquilo C₀-C₂ o (piridil)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -COOH, -CONH₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquil C₁-C₄-amino, trifluorometilo y trifluorometoxi.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DESCRIPCIÓN Y TERMINOLOGÍA QUÍMICAS

Antes de proseguir con la invención en detalle, puede ser de ayuda proporcionar definiciones de determinados

términos y expresiones a utilizar en esta memoria. Compuestos de la presente invención se describen utilizando la nomenclatura estándar. A menos que se defina de otro modo, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el que habitualmente se entiende por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. A menos que se contradiga de manera clara por el contexto, cada uno de los nombres del compuesto incluye la forma de ácido libre o base libre del compuesto, así como hidratos del compuesto y todas las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.


La expresión "péptidos de 4-amino-4-oxobutanoilo" comprende todos los compuestos que satisfacen la Fórmula I, incluidos cualesquiera enantiómeros, racematos y estereoisómeros, así como todas las sales farmacéuticamente aceptables de este tipo de compuestos. La frase "un compuesto de Fórmula I" incluye todas las formas de estos compuestos incluidos sales e hidratos, a menos que se contradiga claramente por el contexto en el que se utilice esta frase.

Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino que más bien denotan la presencia de al menos uno de los objetos referenciados. El término "o" significa "y/o". Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" han de interpretarse como expresiones de extremos abiertos (es decir, que significan "que incluye pero no limitado a"). La referencia de intervalos de valores pretende meramente servir como un método taquigráfico para aludir individualmente a cada uno de los valores separados que caen dentro del intervalo, a menos que se indique de otro modo en esta memoria, y cada uno de los valores separados se incorpora en la descripción como si se refiriera individualmente en esta memoria. Los puntos finales de todos los intervalos están incluidos dentro del intervalo y son independientemente combinables. Todos los métodos descritos en esta memoria se pueden realizar en un orden adecuado, a menos que se indique de otro modo en esta memoria o se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o el lenguaje ilustrativo (p. ej., "tal como") pretende meramente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación del alcance de la invención, a menos que se reivindique de otro modo. Ningún lenguaje en la descripción debería interpretarse como indicativo de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención tal como se utiliza en esta memoria. A menos que se defina de otro modo, términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el que habitualmente se entiende por un experto en la técnica al que pertenece esta invención.

Un "agente activo" significa un compuesto (incluido un compuesto de la invención), elemento o mezcla que, cuando se administra a un paciente solo o en combinación con otro compuesto, elemento o mezcla, confiere, directa o indirectamente, un efecto fisiológico al paciente. El efecto fisiológico indirecto puede producirse a través de un metabolito o de otro mecanismo indirecto. Cuando el agente activo es un compuesto, entonces están incluidas sales, solvatos (incluidos hidratos) del compuesto libre, formas cristalinas, formas no cristalinas y cualesquiera polimorfos del compuesto. Los compuestos pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, p. ej. átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser adicionalmente mezclas de diastereoisómeros. Para compuestos que tienen centros asimétricos, quedan abarcados todos los isómeros ópticos en forma pura y mezclas de los mismos. Además, compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden producirse en formas Z y E, con todas las formas isoméricas de los compuestos. En esas situaciones, los enantiómeros sencillos, es decir, formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede conseguir, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía utilizando, por ejemplo, una columna de HPLC quirál. En esta memoria se contemplan todas las formas, independientemente de los métodos utilizados para obtenerlas.

Un guión ("-") que no se encuentre entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de fijación para un sustituyente. Por ejemplo, $-(\text{CH}_2)\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_8$ está fijado a través del carbono del grupo metileno (CH_2).

"Alcanoílo" indica un grupo alquilo según se define en esta memoria, fijado a través de un puente ceto ($-(\text{C}=\text{O})-$). Grupos alcanoílo tienen el número indicado de átomos de carbono, estando incluido el carbono del grupo ceto en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo alcanoílo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$.

Un enlace representado por una combinación de una línea de trazos continuos y de trazos discontinuos, es decir, , puede ser un enlace sencillo o doble.

“Alquilo” es un grupo hidrocarbonado alifático saturado, de cadena ramificada o lineal, que tiene el número especificado de átomos de carbono, generalmente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término alquilo C₁-C₆, tal como se utiliza en esta memoria, indica un grupo alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Otras realizaciones incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono, p. ej. alquilo C₁-C₈, alquilo C₁ y alquilo C₁-C₂. Cuando alquilo C₀-C_n se utiliza en esta memoria en unión con otro grupo, por ejemplo (aril)alquilo C₀-C₄, el grupo indicado, en este caso arilo, está unido directamente por un enlace covalente sencillo (C₀) o está fijado por una cadena de alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, en este caso de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Alquilo C₀-C_n se utiliza en unión con heteroarilo, arilo, fenilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, p. ej. (heteroaril de 5 a 10 miembros)alquilo C₀-C₂, (aril)alquilo C₀-C₂, (fenil)alquilo C₀-C₂, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄ y (heterocicloalquil)alquilo C₀-C₄. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 3-metilbutilo, t-butilo, n-pentilo y sec-pentilo.

“Alquenilo” indica una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados, que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Grupos alquenilo descritos en esta memoria tienen el número indicado de átomos de carbono. P. ej., alquenilo C₂-C₆ indica un grupo alquenilo de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Cuando no se indica número alguno de átomos de carbono, los grupos alquenilo descritos en esta memoria tienen típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, a pesar de que se prefieren grupos alquenilo inferior que tienen 8 o menos átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen grupos etenilo, propenilo y butenilo.

“Alquinilo” indica una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces carbono-carbono insaturados, que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Grupos alquinilo descritos en esta memoria tienen el número indicado de átomos de carbono. P. ej., alquinilo C₂-C₆ indica un grupo alquinilo de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Cuando no se indica número alguno de átomos de carbono, los grupos alquinilo descritos en esta memoria tienen típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, a pesar de que se prefieren grupos alquinilo inferior que tienen 8 o menos átomos de carbono.

“Alcoxi” indica un grupo alquilo según se define arriba con el número indicado de átomos de carbono fijados a través de un puente de oxígeno (-O-). Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi. Cuando “alcoxi C₀-C_n” se utiliza con otro grupo, por ejemplo (heteroaril)alcoxi C₀-C₄, el grupo indicado, en este caso heteroarilo, está fijado a través de un puente de oxígeno unido de manera covalente (alcoxi C₀), o está fijado por un grupo alcoxi que tiene el número especificado de átomos de carbono, en este caso de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono que está unido covalentemente al grupo al que sustituye a través del átomo de oxígeno de alcoxi.

La expresión “éster alquílico” indica un grupo alquilo según se define en esta memoria, fijado a través de un enlace éster. El enlace éster puede estar en cualquier orientación, p. ej. un grupo de la fórmula -O(C=O)alquilo o un grupo de la fórmula -(C=O)Oalquilo.

“Alquiltio” significa alquilo-S, en que el grupo alquilo es un grupo alquilo según se define en esta memoria que tiene el número indicado de átomos de carbono, y el punto de fijación del sustituyente alquiltio se encuentra sobre el átomo de azufre. Un grupo alquiltio ilustrativo es metiltio.

“Arilo” indica un grupo aromático que contiene sólo carbono en el anillo o los anillos aromáticos. Grupos aromáticos de este tipo pueden estar sustituidos adicionalmente con átomos o grupos de carbono o no de carbono. Grupos arilo típicos contienen 1 ó 2 anillos separados, condensados o colgantes, y de 6 a aproximadamente 12 átomos del anillo, sin heteroátomos como miembros del anillo. En los casos en los que se indique, los grupos arilo pueden estar sustituidos. Una sustitución de este tipo puede incluir la fusión a un grupo cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S, para formar, por ejemplo, un grupo 3,4-metilendioxi-fenilo. Grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, incluido 1-naftilo y 2-naftilo, y bi-fenilo.

En el término “(aril)alquilo”, arilo y alquilo son como se definen antes y el punto de fijación se encuentra en el grupo alquilo. “(Aril)alquilo C₀-C₄” indica un grupo arilo que está directamente fijado a través de un enlace covalente sencillo (aril)alquilo C₀ o está fijado a través de un grupo alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos (aril)alquilo incluyen grupos piperonilo y (fenil)alquilo tales como bencilo y feniletilo. De manera similar, el término “(aril)alcoxi C₀-C₄” indica un grupo arilo que está directamente fijado a la

molécula a la que sustituye a través de un puente de oxígeno, p. ej. (aril)alcoxi C_0 , o está unido covalentemente a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Un “anillo carbocíclico” es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene sólo átomos de carbono del anillo. Un “anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros” tiene de 5 a 7 átomos de carbono del anillo. A menos que se indique de otro modo, el anillo carbocíclico puede estar fijado a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Cuando se indica, los anillos carbocíclicos descritos en esta memoria pueden estar sustituidos en cualquier carbono del anillo disponible si el compuesto resultante es estable. Anillos carbocíclicos incluyen grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo y
10 ciclohexilo; grupos cicloalqueno tal como ciclohexenilo, grupos cicloalquilo puenteados; y grupos arilo tal como fenilo.

15 “Cicloalquilo” es un grupo del anillo hidrocarbonado saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Grupos cicloalquilo monocíclicos tienen típicamente de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono del anillo o de 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono del anillo. Sustituyentes cicloalquilo pueden colgar de un átomo de nitrógeno o de carbono sustituido, o un átomo de carbono sustituido que puede tener dos sustituyentes puede tener un grupo cicloalquilo que está fijado a un grupo espiro. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, así como grupos del anillo, saturados, puenteados o enjaulados tales como norbornano o adamantano. De igual manera, “cicloalqueno” es un grupo del anillo de hidrocarburos
20 que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono entre átomos de carbono del anillo.

25 Los términos “(cicloalquil)alquilo C_0-C_n ” y “(cicloalqueno)alquilo C_0-C_n ” indican un sustituyente en el que el cicloalquilo o cicloalqueno y el alquilo son como se definen en esta memoria, y el punto de fijación grupo (cicloalquil)alquilo o del grupo (cicloalqueno)alquilo a la molécula a la que sustituye es un enlace covalente sencillo, (alquilo C_0) o sobre el grupo alquilo. (Cicloalquil)alquilo abarca, pero no se limita a ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclohexilmetilo.

30 “Haloalquilo” indica grupos alquilo tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo permisible de átomos de halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo, difluorometilo 2-fluoroetilo y penta-fluoroetilo.

35 “Haloalcoxi” indica un grupo haloalquilo según se define en esta memoria fijado a través de un puente de oxígeno (el oxígeno de un radical alcohol).

“Halo” o “halógeno” indica cualquiera de flúor, cloro, bromo y yodo.

40 “Heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico estable que tiene el número indicado de átomos del anillo que contienen de 1 a 3 o, en algunas realizaciones, de 1 a 2 heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono, o un sistema bicíclico o tricíclico estable que contiene al menos un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 o, en algunas realizaciones, de 1 a 2 heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono. Grupos heteroarilo monocíclicos tienen típicamente de 5 a 7 átomos del anillo. En algunas realizaciones, grupos heteroarilo bicíclicos son grupos heteroarilo de 9 a 10 miembros, es decir,
45 grupos que contienen 9 ó 10 átomos del anillo, en que un anillo aromático de 5 a 7 miembros está fijado a un segundo anillo aromático o no aromático. Grupos “heteroarilo tricíclicos” contienen tres anillos condensados, al menos uno de los cuales es un anillo heteroarilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, estos heteroátomos no están adyacentes uno a otro. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no sea mayor que 2. Se prefiere particularmente que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no sea mayor que 1. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a oxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridizinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilpirazolilo, tiofenilo, triazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzodioxinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo e isoxazolilo.

55 El término “heterocicloalquilo” indica un grupo monocíclico saturado que tiene el número indicado de átomos del anillo y que contiene de 1 a aproximadamente 3 heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono, o un sistema de anillos bicíclico saturado que tiene al menos un átomo del anillo N, O o S, siendo los átomos restantes carbono. Grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen habitualmente de 4 a aproximadamente 8 átomos del anillo. En algunas realizaciones, grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de
60 5 a 7 átomos del anillo. Grupos heterocicloalquilo bicíclicos tienen típicamente de aproximadamente cinco a

aproximadamente 12 átomos del anillo. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen grupos morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

5 El término “(heterocicloalquil)alquilo” indica un sustituyente saturado, en que el heterocicloalquilo y alquilo son como se definen en esta memoria, y el punto de fijación del grupo (heterocicloalquil)alquilo a la molécula a la que sustituye se encuentra en el grupo alquilo. Este término abarca, pero no se limita a piperidilmetilo, piperazinilmetilo y pirrolidinilmetilo.

10 La expresión “anillo heterocíclico” indica un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene el número indicado de átomos del anillo, típicamente de 5 a 8 átomos del anillo y que contiene de 1 a aproximadamente 4 heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los restantes átomos del anillo, carbono, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o heterocíclico o tricíclico aromático que contiene al menos 1 heteroátomo en el sistema de anillos múltiple elegidos de N, O y S y que contiene hasta 4 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S en cada uno de los anillos del sistema de anillos múltiple. Anillos bicíclicos y tricíclicos tienen el número indicado de átomos del anillo, teniendo los sistemas de anillo heterocíclicos bicíclicos típicamente de 7 a 11 átomos del anillo y los sistemas tricíclicos de 10 a 15 átomos del anillo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piridilo, indolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, benz[*b*]tiofenilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienilo, isoindolilo, dihidroisoindolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

Ejemplos adicionales de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a 1,1-dioxo-tieno-tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotiocromanilo, 1,4-dioxanilo, 5-pteridinilo, tetrahidroindazolilo, azetidino, bencimidazolilo, benzisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofurazanilo, benzoisoxolilo, benzopiranilo, benzopirazolilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolinonilo, benzoxazolilo, beta-carbolinilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanonilo, cromanilo, cinnolinilo, cumarinilo, dihidroazetidino, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrocumarinilo, dihidroindolilo, dihidroisocumarinilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinonilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, hexahidroazepinilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridilo, imidazopirimidinilo, imidazotiadiazolilo, imidazotiazolilo, imidazotiofenilo, indolinilo, indolizino, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocumarinilo, isoindolinonilo, isoindolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxibencilo, nafiridinilo, oxadiazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxopiperidinilo, oxopirazolilo, oxopiridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolopirazinilo, pirazolopiridazinilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotiofenilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroimidazopirazinilo, tetrahidroimidazopiridazinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirimidilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirazolopirazinilo, tetrahidropirazolopiridinilo; tetrahidropirazolopirimidilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiazolopirimidilo, tetrahidrotiazolopirazinilo, tetrahidrotiazolopiridazinilo, tetrahidrotiazopiridinilo, tetrazolopiridilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tieno-tetrahidrotiopiranilo, tienilo, tiocromanilo, triazinilo, triazolopirazinilo, triazolopiridazinilo, triazolopiridilo, triazolopirimidinilo, triazolotiofenilo, y en los casos en los que sea posible, sus N-óxidos.

45 “Hidroxi-alquilo” es un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono y está sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo. En los casos en los que se indique, el grupo hidroxi-alquilo puede estar adicionalmente sustituido.

50 La expresión “mono- y/o di-alquilamino” indica grupos alquilamino secundarios o terciarios, en donde los grupos alquilo son grupos alquilo independientemente elegidos según se definen en esta memoria que tiene el número indicado de átomos de carbono. El punto de fijación del grupo alquilamino se encuentra en el nitrógeno. Ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metil-propil-amino.

55 “Mono- y/o di-alquilcarboxamida” indica un grupo mono-alquilcarboxamida de fórmula (alquil1)-NH-(C=O)- o un grupo dialquilcarboxamida de la fórmula (alquil1)(alquil2)-N-(C=O)-, en el que el punto de fijación del sustituyente mono- o di-alquilcarboxamida a la molécula a la que sustituye se encuentra sobre el carbono del grupo carbonilo. La expresión “mono- y/o di-alquilcarboxamida” incluye también grupos de la fórmula (alquil1)(C=O)NH- y (alquil1)(C=O)(alquil2)N-, en que el punto de fijación es el átomo de nitrógeno. Los grupos alquil1 y alquil2 son grupos alquilo independientemente elegidos que tienen el número indicado de átomos de carbono.

“Oxo” significa un grupo ceto (C=O). Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono no aromático resulta en una conversión de -CH₂- en -C(=O)-. Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono aromático resulta en una conversión de -CH- en -C(=O)- y una pérdida la aromaticidad.

5 El término “sustituido”, tal como se utiliza en esta memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces en el átomo están reemplazados 2 hidrógenos. Cuando un grupo oxo sustituye a restos aromáticos, el anillo
10 parcialmente insaturado correspondiente reemplaza al anillo aromático. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una piridona. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si estas combinaciones dan como resultado compuestos estables o compuestos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable quiere dar a entender que implica que un compuesto es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a partir de la mezcla de reacción y a la subsiguiente
15 formulación en un agente terapéutico eficaz. A menos que se especifique de otro modo, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo se ha de entender que, cuando (cicloalquil)alquilo se lista como un posible sustituyente, el punto de fijación de este sustituyente a la estructura del núcleo se encuentra en la parte de alquilo.

20 Grupos adecuados que pueden estar presentes en una posición “sustituida” incluyen, pero no se limitan a, p. ej., halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo (tal como un grupo alcanóilo C₂-C₆ tal como acilo o similar); carboxamido; grupos alquilo (que incluyen grupos cicloalquilo que tienen 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono o 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono); grupos alqueno y alquino (que incluyen grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 8, o de 2 a aproximadamente 6 átomos de
25 carbono); grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces oxígeno y de 1 a aproximadamente 8 o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio que incluyen aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que incluyen aquellos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que incluyen los que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a
30 aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que incluyen grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 8 o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo que tiene 6 o más átomos de carbono y uno o más anillos (p. ej. fenilo, bifenilo, naftilo o similar, siendo cada uno de los anillos aromático sustituido o no sustituido); arilalquilo que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a
35 aproximadamente 18 átomos de carbono del anillo, siendo bencilo un grupo arilalquilo ilustrativo; arilalcoxi que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono del anillo, siendo benciloxi un grupo arilalcoxi ilustrativo; o un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados con 3 a aproximadamente 8 miembros por anillo y uno o más átomos de N, O o S, p. ej. cumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo. Grupos heterocíclicos de este tipo pueden estar adicionalmente sustituidos, p. ej., con hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno y amino.

45 Un grupo “vinilo” es un sustituyente de la fórmula •HC=.

Una “forma de dosificación” significa una unidad de administración de un agente activo. Ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, inyecciones, suspensiones, líquidos, emulsiones, cremas, ungüentos, supositorios, formas inhalables, formas transdermales, y similares.

50 “Composiciones farmacéuticas” son composiciones que comprenden al menos un agente activo tal como un compuesto o sal de Fórmula I y al menos otra sustancia tal como un soporte, excipiente o diluyente. Composiciones farmacéuticas cumplen los patrones GMP (siglas inglesas de buena práctica de fabricación) de la FDA de EE.UU. para fármacos humanos o no humanos.

55 “Sales farmacéuticamente aceptables” incluyen derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto parental se modifica preparando sales por adición de ácidos o bases orgánicas, no tóxicas, de los mismos. Las sales de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de un compuesto parental que contiene un resto de carácter básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato, o similar de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar
60

5 formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Reacciones de este tipo se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, en los casos en que sea practicable, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Sales de los presentes compuestos incluyen, además, solvatos de los compuestos y de las sales de los compuestos.

10 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos de carácter básico tales como aminas; sales de álcalis u orgánicas de residuos de carácter ácido tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, sales de ácidos no tóxicos convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, 15 benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, en que n es 0-4, y similares. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar p. ej., en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., pág. 1418 (1985).

20 El término "soporte", aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención, se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona un compuesto activo.

25 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no es ni biológicamente indeseable ni indeseable de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de este tipo de excipientes.

30 Un "paciente" es un ser humano o un animal no humano que necesita un tratamiento médico. Tratamiento médico puede incluir tratamiento de una afección existente tal como una enfermedad o trastorno, tratamiento profiláctico o preventivo, o tratamiento diagnóstico. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente humano.

35 "Proporciona" significa dar, administrar, vender, distribuir, transferir (para obtener beneficios o no), fabricar, mezclar o dispensar.

40 "Proporcionar a un compuesto de Fórmula I con al menos un agente activo adicional" significa que el compuesto de Fórmula I y el o los agentes activos adicionales se proporcionan simultáneamente en una forma de dosificación única, se proporcionan concomitantemente en formas de dosificación separadas o se proporcionan en formas de dosificación separadas para la administración separada durante un cierto período de tiempo que está dentro del tiempo en el que tanto el compuesto de Fórmula I como el al menos un agente activo adicional se encuentran dentro del torrente sanguíneo de un paciente. El compuesto de Fórmula I y el agente activo adicional no necesitan ser prescritos para un paciente por el mismo operario para el cuidado médico. El agente o los agentes activos adicionales no requieren una prescripción. La administración del compuesto de Fórmula I o del al menos un agente activo adicional puede producirse a través de cualquier vía apropiada, por ejemplo comprimidos orales, cápsulas orales, líquidos orales, inhalación, inyección, supositorios o contacto tópico. 45

50 "Tratamiento", tal como se utiliza en esta memoria, incluye proporcionar un compuesto de Fórmula I y al menos un agente activo adicional suficiente para: (a) prevenir que aparezca una enfermedad o síntoma de una enfermedad en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, pero a quien no se le haya diagnosticado que la tenga (p. ej. incluidas enfermedades que pueden estar asociadas con o provocadas por una enfermedad primaria tal como la fibrosis hepática que puede resultar en el contexto de una infección por HCV crónica); (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. "Tratar" y "tratamiento" significa también proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y al menos un agente activo adicional a un paciente que tiene o que es susceptible a una infección por hepatitis C. 55

60 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una combinación farmacéutica de esta invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de síntomas, p. ej. una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de una infección por hepatitis C. Por ejemplo, un paciente infectado con un virus de la hepatitis C puede presentar niveles elevados de determinadas enzimas del

hígado, incluidas AST y ALT. Niveles normales de AST son de 5 a 40 unidades por litro de suero (la parte líquida de la sangre) y niveles normales de ALT son de 7 a 56 unidades por litro de suero. Una cantidad terapéuticamente eficaz es, por lo tanto, una cantidad suficiente para proporcionar una reducción significativa en niveles de AST y ALT elevados o una cantidad suficiente para proporcionar un retorno de los niveles de AST y ALT al intervalo normal. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también una cantidad suficiente para prevenir un incremento significativo o para reducir significativamente el nivel detectable de virus o anticuerpos virales en la sangre, suero o tejidos del paciente. Un método de determinar la eficacia del tratamiento incluye medir los niveles de ARN de HCV por un método convencional para determinar los niveles de ARN virales tales como el ensayo TaqMan de Roche. En determinadas realizaciones preferidas, el tratamiento reduce los niveles de ARN de HCV por debajo del límite de cuantificación (30 UI/mL, según se mide por el ensayo TaqMan(R) de Roche) o, más preferiblemente, por debajo del límite de detección (10 UI/mL, TaqMan de Roche).

Un incremento o reducción significativo en el nivel detectable de virus o anticuerpos virales es cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en un ensayo paramétrico estándar de significancia estadística tal como el ensayo T de Student, en que $p < 0,05$.

DESCRIPCIÓN QUÍMICA

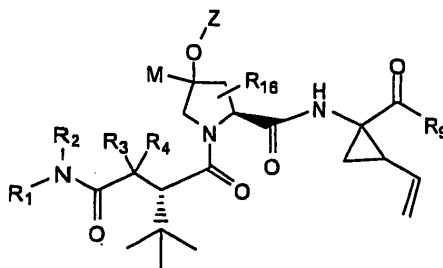
La Fórmula I incluye todas las subfórmulas de la misma. En determinadas situaciones, los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, p. ej. átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser adicionalmente mezclas de diastereoisómeros. Para compuestos que tengan centros asimétricos, debe entenderse que quedan abarcados todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Además, pueden producirse compuestos con dobles enlaces carbono-carbono en formas Z y E, estando incluidas todas las formas isoméricas de los compuestos en la presente invención. En estas situaciones, enantiómeros sencillos, es decir, formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede conseguir, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

En los casos en los que existe un compuesto en diversas formas tautoméricas, la invención no se limita a uno cualquiera de los tautómeros específicos, sino que más bien incluye todas las formas tautoméricas.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general, y sin limitación, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio e isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C .

Determinados compuestos se describen en esta memoria utilizando una fórmula general que incluye variables, p. ej. R_1 - R_9 , R_{16} , R_{18} , R_{19} , n, M, Y y Z. A menos que se especifique de otro modo, cada una de las variables dentro de una fórmula de este tipo se define independientemente de otras variables. Así, si se dice que un grupo está sustituido, p. ej., con 0-2 R^* , entonces el grupo puede estar sustituido con hasta dos grupos R^* , y R^* , cada vez que aparezca, se selecciona independientemente de la definición de R^* . También, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, solamente si este tipo de combinaciones resultan en compuestos estables.

Además de los compuestos de Fórmula I según se describen antes, también se describen en esta memoria compuestos de Fórmula I en la que se cumplen una o más de las siguientes condiciones para las variables R_1 - R_9 , R_{16} , M y Z. La descripción incluye compuestos de Fórmula I que portan cualquier combinación de las definiciones de variables recogidas más adelante que resultan en un compuesto estable.



(Fórmula I)

5 R₁ y R₂ están unidos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o piperazina o un anillo de piperazina condensado a un fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, CONH₂, -COOH, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₄.

R₃, R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₂.

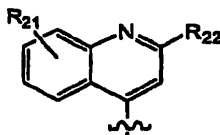
10 R₉ es hidroxilo, amino, -COOH, -NR₁₀R₁₁, -OR₁₂, -NR₁₀SO₂R₁₁, -(C=O)OR₁₀ o -CONR₁₀R₁₁.

15 R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, (heterocicloalquil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alquilo C₀-C₂ o (heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, trifluorometilo y trifluorometoxi.

R₁₆ es 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

20 M es hidrógeno o metilo.

Z es una quinolina de la fórmula



25 en que R₂₁ representa un sustituyente en la posición 7 de la quinolina y 0 a 2 sustituyentes adicionales, independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CONH₂, -COOH, alquilo C₁-C₄, alcanóilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquil C₁-C₄-amino, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₂; y

30 R₂₂ es (fenil)alquilo C₀-C₂ o (piridil)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -COOH, -CONH₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquil C₁-C₄-amino, trifluorometilo y trifluorometoxi.

PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

35 Compuestos de la invención se pueden administrar como el producto químico puro, pero preferiblemente se administran en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención junto con al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

40 Compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, mediante inhalación o spray, sublingual, transdermal, a través de administración bucal, rectal, en forma de una disolución oftálmica o por otros medios en formulaciones unitarias de dosificación que contienen soportes farmacéuticamente aceptables convencionales. La composición farmacéutica se puede formular como cualquier forma farmacéuticamente útil, p. ej. en forma de un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdermal o una disolución oftálmica. Algunas formas de dosificación tales como comprimidos y cápsulas se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, p. ej. una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

Soportes incluyen excipientes y diluyentes y han de ser de una pureza lo suficientemente elevada y de una toxicidad lo suficientemente baja como para hacerles adecuados para la administración al paciente que está siendo tratado. El soporte puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos por sí mismo. La cantidad de soporte empleado en unión con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto.

Clases de soportes incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, agentes tampón, agentes colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, saboreantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos, agentes para la formación de comprimidos y agentes humectantes. Algunos soportes se pueden listar en más de una clase, por ejemplo el aceite vegetal se puede utilizar como un lubricante en algunas formulaciones y como un diluyente en otras. Soportes farmacéuticamente aceptables ilustrativos incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco y aceites vegetales. Agentes activos opcionales pueden estar incluidos en una composición farmacéutica, los cuales no interfieren sustancialmente con la actividad del compuesto de la presente invención.

Los aglutinantes son sustancias que unen o "pegan" polvos entre sí y los hacen cohesivos formando gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden una resistencia cohesiva a la ya disponible en el diluyente o agente conferidor de consistencia. Ejemplos de aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes del maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. La cantidad de aglutinante en la composición puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20% en peso de la composición, o entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6% en peso.

Los diluyentes incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados del trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede ser, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso de la composición total, de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso o de aproximadamente 12 a aproximadamente 60%.

Los desintegrantes son materiales añadidos a la composición farmacéutica para ayudar a disgregarla (desintegrarla) y liberar el agente activo. Desintegrantes adecuados incluyen almidones; incluidos almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil-almidón de sodio; gomas naturales y sintéticas tales como goma de algarroba, karaya, guar y tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa sódica; alginatos tales como ácido alginico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 2 y 15% en peso de la composición, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10% en peso.

Los lubricantes son sustancias añadidas a la formulación farmacéutica para permitir que el comprimido, gránulos, etc., después de haber sido comprimidos, se liberen del molde o troquel reduciendo el rozamiento o el desgaste. Ejemplos de lubricantes útiles en formas de dosificación farmacéuticas incluyen ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico, y similares. Los lubricantes se añaden habitualmente en la última etapa antes de la compresión de la tableta, dado que han de estar presentes sobre las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa para comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% en peso de la composición, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2%, o entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1,5% en peso. La cantidad de compuesto o sal de la invención en una dosis unitaria se puede variar o ajustar generalmente de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 900 miligramos, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos o de aproximadamente 1 y aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del compuesto. La dosificación real empleada puede variarse en función de la edad, sexo, peso y gravedad del estado que esté siendo tratado del paciente.

A menudo se prefieren composiciones farmacéuticas formuladas para la administración oral. Estas composiciones contienen entre 0,1 y 99% de un compuesto de la invención, y habitualmente al menos aproximadamente 5% (% en peso) de un compuesto de la invención. Algunas realizaciones contienen entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50%, o entre 5% y 75% de un compuesto de la invención.

Formulaciones líquidas

Compuestos de la invención pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes, tinturas, jarabes o elixires acuosos u oleosos, por ejemplo. Además de ello, las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar en forma de un producto seco, p. ej. en forma de gránulos o polvos, para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Componentes típicos de soportes para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (p. ej. lecitina, monooleato de sorbitán o acacia), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (p. ej. aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres silícicos, propilenglicol y alcohol etílico), y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico). Las formulaciones orales pueden contener emolientes, agentes saboreantes, agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del sabor y agentes colorantes.

Suspensiones

Suspensiones acuosas contienen el o los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Excipientes de este tipo son agentes de suspensión, por ejemplo AVICEL RC-591, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, por ejemplo lecitina y polisorbato 80. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, de n-propilo, metilparabenos, propilparabenos y benzoato sódico.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los antes reseñados, y agentes saboreantes para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones pueden ser conservadas mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Emulsiones

Composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de forma natural, por ejemplo goma de acacia o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de forma natural, por ejemplo haba de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitán.

Comprimidos y cápsulas

Los comprimidos comprenden típicamente adyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales en calidad de diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; agentes desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden utilizar deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Para el aspecto, se pueden añadir agentes colorantes tales como colorantes FD&C. Edulcorantes y agentes saboreantes tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta piperita y sabores de frutas son adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Cápsulas (que incluyen formulaciones de liberación en el tiempo y de liberación retardada) comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de los componentes del soporte depende a menudo de consideraciones secundarias tales como sabor, coste y estabilidad al almacenamiento.

Composiciones de este tipo también pueden ser revestidas por métodos convencionales, típicamente con revestimientos dependientes del pH o del tiempo, de modo que el compuesto objeto es liberado al tracto gastrointestinal en la proximidad de la aplicación tópica deseada, o en diversos instantes para prolongar la acción deseada. Formas de dosificación de este tipo incluyen típicamente, pero no se limitan a uno o más de acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, etilcelulosa, revestimientos

Eudragit, ceras y goma laca.

5 Formulaciones para el uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas con envoltura dura o blanda. Una cápsula es una forma de dosificación prevista en un recipiente o envoltura especial que contiene un agente activo. El agente activo puede estar presente en forma sólida, líquida, de gel o de polvo, o en cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable. Una envoltura de la cápsula puede estar hecha de metilcelulosa, poli(alcohol vinílico) o gelatinas desnaturalizadas o almidón u otro material. Las cápsulas de envoltura dura están hechas típicamente de mezclas de gelatinas de hueso y de piel de cerdo con una resistencia del gel relativamente elevada. Envolturas de cápsulas de envoltura blanda están hechas a menudo de gelatinas animales o vegetales. La cápsula propiamente dicha puede contener pequeñas cantidades de tintes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

15 El agente activo en una cápsula puede estar mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o, en el caso de cápsulas de gelatina blanda, el ingrediente activo puede estar mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Formulaciones inyectables y parenterales

20 Composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica. Además, en calidad de disolvente o de medio de suspensión se emplean convencionalmente aceites fijados estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijado insípido que incluyen mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables son útiles ácidos grasos tales como ácido oleico.

30 Compuestos de la invención pueden proporcionarse por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o técnicas de infusión. El fármaco, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampón pueden estar disueltos en el vehículo. En composiciones para la administración parenteral, el soporte constituye típicamente al menos aproximadamente el 90% en peso de la composición total.

FORMULACIONES ENVASADAS

40 La invención incluye combinaciones farmacéuticas envasadas. Combinaciones envasadas de este tipo incluyen un compuesto de Fórmula I en un recipiente. El recipiente puede incluir adicionalmente instrucciones para utilizar la combinación para tratar o prevenir una infección viral tal como una infección por hepatitis C en un paciente.

La combinación farmacéutica envasada puede incluir uno o más agentes activos adicionales.

45 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La invención se puede utilizar en métodos para prevenir y tratar infecciones por hepatitis C al proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un paciente en riesgo de una infección por hepatitis C o infectado con un virus de la hepatitis C.

50 Las combinaciones farmacéuticas descritas en esta memoria son útiles para prevenir y tratar infecciones por hepatitis C en pacientes. Una cantidad eficaz de una combinación farmacéutica de la invención puede ser una cantidad suficiente para (a) prevenir que se produzca una hepatitis C o un síntoma de una hepatitis C en un paciente que esté predispuesto a la hepatitis C, pero a quien todavía no se le ha diagnosticado que la tenga o, 55 prevenir enfermedades que puedan estar asociadas con o ser provocadas por una infección por hepatitis C primaria (tales como fibrosis hepática que puede resultar en el contexto por una infección por HCV crónica); (b) inhibir el progreso de la hepatitis C; y (c) provocar una regresión de la infección por hepatitis C. Una cantidad de un efecto de composición farmacéutica para inhibir el progreso o provocar una regresión de la hepatitis C incluye una cantidad eficaz para detener el empeoramiento de síntomas de la hepatitis C o reducir los síntomas experimentados por un paciente infectado con el virus de la hepatitis C. Alternativamente, una paralización en el 60

progreso o la regresión de la hepatitis C puede ser indicada por cualesquiera de varios marcadores para la enfermedad. Por ejemplo, una carencia del aumento o la reducción en la carga viral de hepatitis C o una carencia del incremento o la reducción en el número de anticuerpos HCV circulantes en la sangre de un paciente y marcadores de una paralización en el progreso o regresión de la infección por hepatitis C. Otros marcadores de la enfermedad de hepatitis C incluyen niveles de aminotransferasa, particularmente niveles de las enzimas AST y ALT del hígado. Niveles normales de AST son de 5 a 40 unidades por litro de suero (la parte líquida de la sangre) y niveles normales de ALT son de 7 a 56 unidades por litro de suero. Estos niveles serán típicamente elevados en un paciente infectado por el HCV. La regresión de la enfermedad está habitualmente marcada por el retorno de los niveles de AST y ALT al intervalo normal.

Síntomas de la hepatitis C que pueden verse afectados por una cantidad eficaz de una combinación farmacéutica de la invención incluyen función hepática disminuida, fatiga, síntomas similares a gripe: fiebre, escalofríos, dolores musculares, dolor de las articulaciones y dolores de cabeza, náuseas, aversión a determinados alimentos, pérdida inexplicable de peso, trastornos fisiológicos que incluyen depresión, sensibilidad en el abdomen e ictericia.

“Función hepática” se refiere a una función normal del hígado que incluye, pero no se limita a una función sintética que incluye la síntesis de proteínas tales como proteínas del suero (p. ej., albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (p. ej., alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa y glutaminiil-transpeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, que incluye metabolismo de hidratos de carbono, metabolismo de aminoácidos y amoníaco, metabolismo de hormonas y metabolismo de lípidos; destoxificación de fármacos exógenos; y una función hemodinámica que incluye componentes hemodinámica esplánica y portal.

Una cantidad eficaz de una combinación descrita en esta memoria proporcionará también una concentración suficiente de los agentes activos en la concentración cuando se administra a un paciente. Una concentración suficiente del agente activo es una concentración del agente en el cuerpo del paciente, necesaria para prevenir o combatir la infección. Una cantidad de este tipo se puede establecer experimentalmente, por ejemplo evaluando la concentración en sangre del agente, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad. La cantidad de un agente activo suficiente para inhibir una infección viral in vitro se puede determinar con un ensayo convencional para la infectividad viral tal como un ensayo basado en replicón, que ha sido descrito en la bibliografía.

También se describe el uso de combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y al menos un agente activo adicional en terapias profilácticas. En el contexto del tratamiento profiláctico o preventivo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad suficiente para disminuir significativamente el riesgo del paciente a contraer una infección por hepatitis C.

Métodos de tratamiento incluyen proporcionar determinadas cantidades de dosificación de un compuesto de la invención y el al menos un agente activo adicional a un paciente. Niveles de dosificación de cada uno de los agentes activos de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles para el tratamiento de las afecciones arriba indicadas (aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 7 g por paciente al día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de soporte para producir una forma de dosificación sencilla variará en función del paciente tratado y del modo de administración particular. Formas unitarias de dosificación contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de cada uno de los agentes activos, 25 mg a 500 mg, o 25 mg a 200 mg de un compuesto de la invención se proporcionan diariamente a un paciente. Cuando el agente activo adicional es NM283 (valopicitabina), se proporcionan típicamente al paciente 100 mg a 1000 mg/día o 200 mg a 800 mg/día o 200 a 400 mg/día de cualquiera de esos agentes. Cuando el agente activo adicional es VX-950, se administran al paciente 1000 mg a 3750 mg/día, o 1200 mg a 1800 mg/día. Son particularmente preferidos regímenes de tratamiento en los que VX-950 es un agente activo adicional y aproximadamente 350 hasta aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg de VX-950 se administran a un paciente tres veces al día, o aproximadamente 350 a aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 700 hasta aproximadamente 800 mg se administran cada 12 horas.

La frecuencia de la dosificación puede variar también en función del compuesto utilizado y de la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos infecciosos se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos, y se prefiere particularmente un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces al día.

Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la

salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación del fármaco y la gravedad de la enfermedad particular que esté siendo sometida a terapia.

MÉTODOS DE COMBINACIÓN

5 También se describen métodos de tratamiento en los que se proporciona un compuesto o sal de la invención junto con uno o más agentes activos adicionales. En determinadas realizaciones, el agente (o agentes) activo(s) es(son) un inhibidor de la proteasa de HCV o un inhibidor de la polimerasa de HCV. Por ejemplo, el inhibidor de la proteasa puede ser telaprevir (VX-950) y el inhibidor de la polimerasa puede ser valopicitabina, o NM 107, el agente activo
10 en el que valopicitabina se convierte in vivo. En determinadas realizaciones, el segundo agente activo es ribavirina, interferón o conjugado de Peg-interferón alfa.

El compuesto de la invención y un agente activo adicional pueden: (1) co-formularse y administrarse o suministrarse simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrarse mediante alternancia o en paralelo en forma de formulaciones separadas; o (3) por cualquier otro régimen de terapia de combinación conocido en la técnica. Cuando se suministra en terapia alternativa, los métodos pueden comprender administrar o suministrar secuencialmente el compuesto de la invención y un agente activo adicional, p. ej. en disolución, emulsión, suspensión, comprimidos, píldoras o cápsulas separados, o mediante diferentes infecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes
15 activos se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia simultánea, se administran juntas dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos. También se pueden utilizar diversas secuencias de terapia de combinación intermitente.

Un método de tratamiento incluye proporcionar a un paciente un compuesto de Fórmula I y un interferón tal como un interferón pegilado o interferón gamma. El interferón puede ser el único compuesto proporcionado por el compuesto de la invención, o puede estar provisto de un agente activo adicional que no es un interferón.

También se describen métodos de tratamiento y combinaciones farmacéuticas adicionales que incluyen compuestos de la invención y uno cualquiera o una combinación de los siguientes compuestos y sustancias en calidad de un agente activo adicional:

Inhibidores de caspasa: IDN 6556 (Idun Pharmaceuticals)

Inhibidores de ciclofilina: NiM811 (Novartis) y DEBIO-025 (Debiopharm)

35 inhibidores de citocromo P450 monooxigenasa: ritonavir (documento WO 94/14436), ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944 y VX-497. Inhibidores de CYP preferidos incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina y clometiazol.

40 Glucocorticoides: hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona y dexametasona.

Hematopoyetinas: hematopoyetina-1 y hematopoyetina-2. Otros miembros de la super-familia de hematopoyetina tales como los diversos factores de estimulación de colonias (p. ej., G-CSF, GM-CSF, M-CSF), Epo y SCF (siglas inglesas de factor de células madre).

45 Terapias homeopáticas: cardo mariano, silimarina, ginseng, glicirrizina, raíz de regaliz, esquisandra, vitamina C, vitamina E, beta caroteno, y selenio.

Compuestos inmunomoduladores: talidomida, IL-2, hematopoyetinas, inhibidores de IMPDH, por ejemplo Merimepodib (Vertex Pharmaceuticals Inc.), interferón, incluido interferón natural (tal como OMNIFERON, Viragen y SUMIFERON, Sumitomo, una mezcla de interferones naturales), interferón alfa natural (ALFERON, Hemispherx Biopharma, Inc.), interferón alfa natural de células linfoblastoides (WELLFERON, Glaxo Wellcome), interferón alfa oral, Peg-interferón, Peg-interferón alfa 2a (PEGASYS, Roche), interferón alfa 2a recombinante (ROFERON, Roche), interferón alfa 2b inhalado (AERX, Aradigm), Peg-interferón alfa 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/ Novartis, PEGINTRON, Schering), interferón alfa 2b recombinante (INTRON A, Schering), interferón alfa 2b pegilado (PEGINTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), interferón beta-1a (REBIF, Serono, Inc. y Pfizer), interferón alfa consenso (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical), interferón gamma-1b (ACTIMMUNE, Intermune, Inc.), interferón alfa no pegilado, interferón alfa y sus análogos, y timosina alfa 1 sintética (ZADAXIN, SciClone Pharmaceuticals Inc.).

Inmunosupresores: sirolimus (RAPAMUNE, Wyeth)

60 Interleucinas: (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12), LIF, TGF-beta, TNF-alfa) y otros factores de bajo peso molecular (p. ej., AcSDKP, pEEDCK, hormonas tímicas, y minicitocinas).

Potenciadores de Interferón: EMZ702 (Transition Therapeutics) inhibidores de IRES: VGX-410C (VGX Pharma).

Anticuerpos Monoclonales y Policlonales: XTL-6865 (XTL), HuMax-HepC (Genmab), Inmuno Globina de Hepatitis C (humana) (CIVACIR, Nabi Biopharmaceuticals).

5 Análogos de nucleósidos: Lamivudina (EPIVIR, 3TC, GlaxoSmithKline), MK-0608 (Merck), zalcitabina (HIVID, Roche US Pharmaceuticals), ribavirina (que incluye COPEGUS (Roche), REBETOL (Schering), VILONA (ICN Pharmaceuticals y VIRAZOLE (ICN Pharmaceuticals) y viramidina (Valeant Pharmaceuticals), un profármaco amidina de ribavirina. También se pueden emplear combinaciones de análogos de nucleósidos.

10 Inhibidores no-nucleósidos: PSI-6130 (Roche/ Pharmasset), delaviridina (RESCRIPTOR, Pfizer) y HCV-796 (Viropharm).

Inhibidor de proteína P7: amantadina (SYMMETREL, Endo Pharmaceuticals, Inc.)

Inhibidores de polimerasas: NM283 (valopicitabine) (Idenix) y NM 107 (Idenix).

15 Inhibidores de proteasas: BILN-2061 (Boehringer Ingelheim), GW-433908 (profármaco de Amprenavir, Glaxo/ Vertex), indinavir (CRIXIVAN, Merck), ITMN-191 (Intermune/ Array Biopharma), VX950 (Vertex) y combinaciones que comprenden uno o más de los inhibidores de proteasas que anteceden.

ARN interferente: ARNi SIRNA-034 (Sima Therapeutics).

Vacunas Terapéuticas: IC41 (Intercell), IMN-0101 (Imnogenetics), GI 5005 (Globeimmune), Chronvac-C (Tripep/Inovio), ED-002 (Imnogenetics), Hepavaxx C (ViRex Medical).

20 Agonistas de TNE: adalimumab (HUMIRA, Abbott), entanercept (ENBREL, Amgen y Wyeth), infliximab (REMICADE, Centocor, Inc.).

Inhibidores de tubulina: Colchicina.

Moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato: FTY720 (Novartis).

25 Agonistas de TLR: ANA-975 (Anadys Pharmaceuticals), agonista TLR7 (Anadys Pharmaceuticals), CPG10101(Coley) y agonistas de TLR9, incluido CPG 7909 (Coley).

Inhibidores de ciclofilina: NIM811 (Novartis) y DEBIO-025 (Debiopharm)

A pacientes que reciben medicaciones contra la hepatitis C se les administra típicamente interferón junto con otro agente activo. Así, se describen métodos de tratamiento y combinaciones farmacéuticas en las que se proporciona un compuesto de la invención junto con un interferón tal como interferón alfa 2a pegilado, en calidad de agentes activos adicionales. De manera similar, se describen métodos y combinaciones farmacéuticas en los que ribavirina es un agente activo adicional.

EJEMPLOS

35

ABREVIATURAS

En el Ejemplo 1 se utilizan las siguientes abreviaturas químicas. Abreviaturas adicionales utilizadas en estos ejemplos resultarán familiares para los expertos en la técnica de la síntesis química orgánica.

40

CDI 1,1'-carbonildiimidazol

DBU diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM diclorometano

DIEA N,N-diisopropiletilamina

45

DMF dimetilformamida

HATU O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HBTU hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

NMM N-metilmorfolina

RCM metátesis de cierre del anillo

50

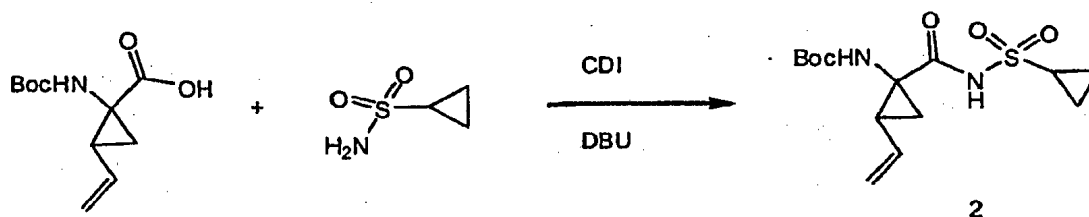
TEA acetato de trietilo

TFA ácido trifluoroacético

EJEMPLO 1. SÍNTESIS DE ÁCIDO 1-((2S,4R)-1-((S)-2-TERC.-BUTIL-4-OXO-4-(PIPERIDIN-1-IL)BUTANOIL)-4-(7-METOXI-2-FENILQUINOLIN-4-ILOXI)PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDO)-2-VINILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

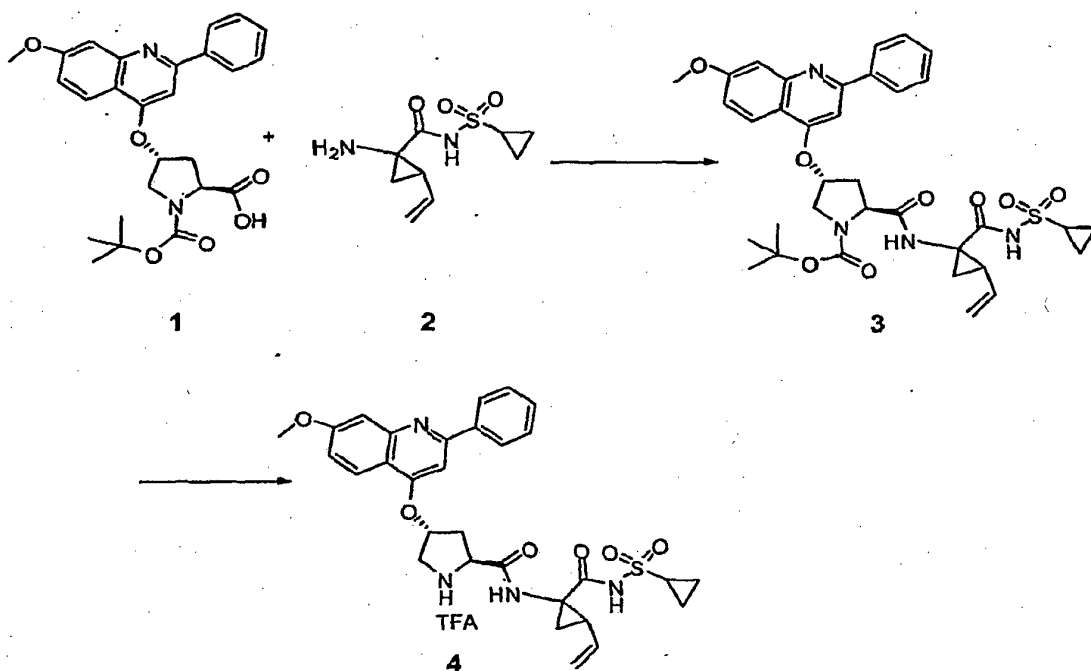
55

Etapa 1. Preparación de N-(ciclopropilsulfonil)-1-(BOC-amino)-2-vinilciclopropanocarboxamida



5 CDI (2,98 g, 18,4 mmol, 1,1 eq.) se disuelve en acetato de etilo. Se añade ácido N-Boc-ciclopropilvinílico (3,8 g, 16,7 mmol, 1,0 eq), preparado a través del proceso proporcionado por Bealeiu, P.L. et al. (J. Org. Chem. 70: 5869-79 (2005)) a la mezcla de CDI/acetato de etilo y se agita a TA hasta que se haya consumido el material de partida. A esta mezcla se añade ciclopropil-sulfonamida (2,2 g, 18,4 mmol, 1,1 eq) seguido de DBU (2,1 ml, 20,5 mmol, 1,23 eq), y la mezcla de agita a TA durante 2 h. El tratamiento y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, proporciona 2 g del compuesto 2.

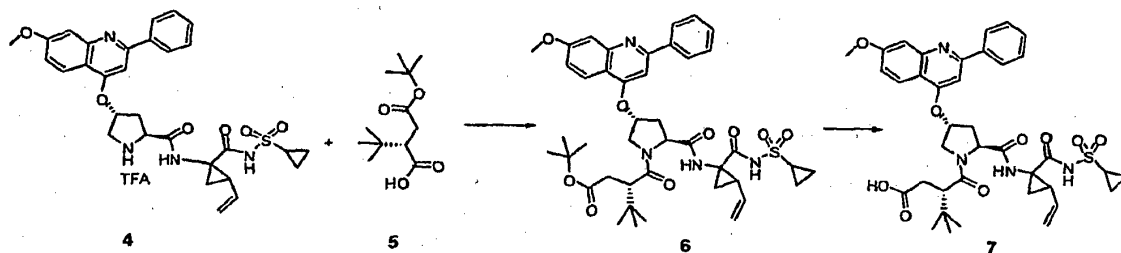
10 Etapa 2. Preparación de 2-(1-ciclopropilsulfonylcarbamoyl)-2-vinilciclopropilcarbamoyl-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc.-butilo y (2S,4R)-N-(1-ciclopropilsulfonylcarbamoyl)-2-vinilciclopropil-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamida



15 El compuesto 1 (4,3 g, 9,3 mmol, 1,1 eq), preparado de acuerdo con el método dado en el documento WO 02/060926, en DMF se agita con hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (4,1 g, 10,5 mmol, 1,3 eq) durante 30 minutos, seguido de la adición de ciclopropilamina 2 (1,92 g, 8,3 mmol, 1,0 eq) y N-metilmorfolina (2,52 g, 25,0 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agita durante una noche, y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo resultante se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado. El disolvente orgánico se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 3 bruto, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

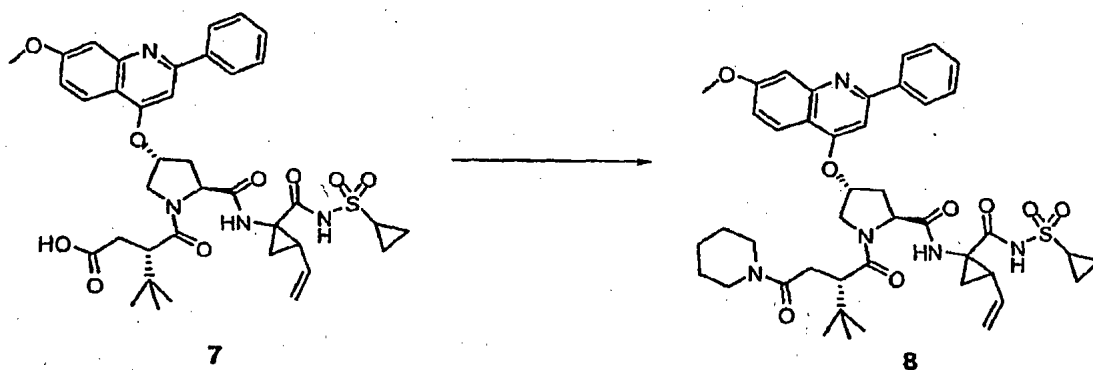
20 El compuesto 3 en 10 ml de CH₂Cl₂ seco se trata con 5 ml de TFA y se agita durante una noche. El disolvente se separa, y el residuo se recrystaliza en acetato de etilo para proporcionar 4,12 g de Compuesto 4 (rendimiento del 61% en dos etapas).

25 Etapa 3. Preparación de ácido (3S)-3-((2S,4R)-2-(1-(ciclopropilsulfonylcarbamoyl)-2-vinilciclopropilcarbamoyl)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpentanoico



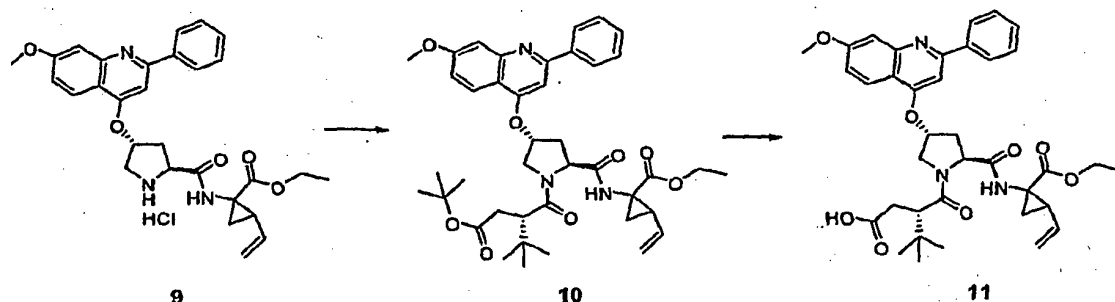
5 El ácido **5** (58 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq), preparado a través del proceso dado por Evans, D.A., et al. (J. Org. Chem. 64: 6411-6417 (1999)) en 1,2 mL de DMF se agita con **4** (138 mg, 0,21 mmol), HATU (160 mg, 0,42 mmol, 2,0 eq) y DIEA (0,63 mmol, 3,0 eq) durante una noche. La mezcla se somete a purificación mediante HPLC para proporcionar 121 mg de **6** (rendimiento del 77%), que se trata adicionalmente con 0,5 mL de TFA en 1,0 mL de DCM durante una noche. El disolvente se separó para proporcionar el Compuesto **7** con un rendimiento del 100%.

10 Etapa 4. Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-N-(1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamida



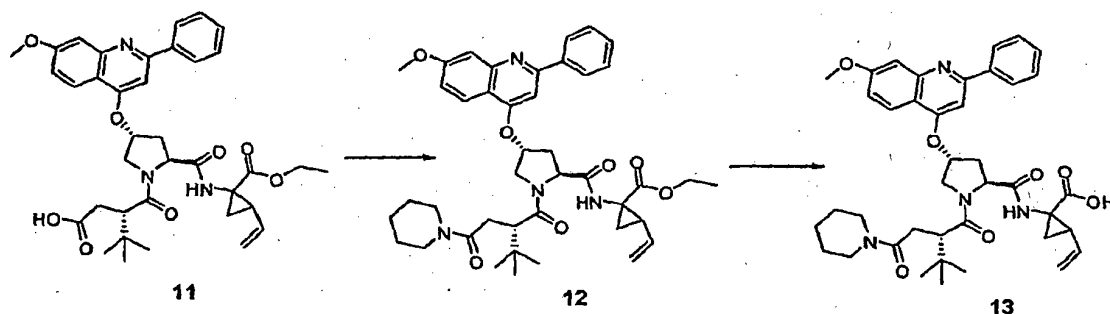
15 El ácido **7** (0,15 mmol) en 1,0 mL de DMF se agita con piperidina (exceso, 0,6 mmol, 4 eq), HATU (115 mg, 0,3 mmol, 2,0 eq) y DIEA (0,45 mmol, 3,0 eq) durante 4 h. La mezcla se somete a purificación por HPLC para proporcionar 77,1 mg de **8**.

20 Etapa 5. Preparación de ácido (3S)-3-((2S,4R)-2-(1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpentanoico



25 Etapa 5. Preparación de ácido (3S)-3-((2S,4R)-2-(1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpentanoico

El ácido **5** (105 mg, 0,46 mmol, 1,2 eq) en 1,2 mL de DMF se agita con **9** (202 mg, 0,38 mmol), HATU (290 mg, 0,76 mmol, 2,0 eq) y DIEA (1,2 mmol, 3,0 eq) durante una noche. La mezcla se somete a purificación por HPLC para proporcionar 204,3 mg de **10** (rendimiento del 75%), que se trata adicionalmente con 0,5 mL de TFA en 1,0 mL de DCM durante una noche. El disolvente se separa para proporcionar **11** con un rendimiento del 100%.



Etapa 6. Preparación del producto final

5 El ácido **11** (30 mg, 0,045 mmol) en 1,0 mL de DMF se agita con piperidina (0,27 mmol, 6 eq), HATU (34 mg, 0,09 mmol, 2,0 eq) y DIEA (0,14 mmol, 3,0 eq) durante 2 h. La mezcla se somete a purificación por HPLC para proporcionar 21,2 mg de **12** (rendimiento del 65%), que se hidroliza en metanol con NaOH 2 N durante 6 h. La mezcla se acidifica con HCl 6 N y se somete a purificación mediante HPLC para proporcionar 7,6 mg de **13**.

EJEMPLO 2. SÍNTESIS DE COMPUESTOS MACROCÍCLICOS

10 Procesos generales

Proceso 1. Reacción de desprotección (conversión de N-Boc en amina o éster t-butilico en ácido carboxílico)

15 TFA (3~4 ml) se añade a una disolución de material de partida protegido con Boc (1 mmol) o éster t-butilico en DCM anhidro (7 ml) a la temperatura ambiente. La reacción se monitoriza con LC/MS y CCF. Después de 1~3 h, la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El producto bruto se utiliza para la reacción en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Proceso 2. Formación de amida

25 N-metilmorfolina (2 mmol) y HBTU (1,2 mmol) se añaden en una porción a la temperatura ambiente a una disolución de ácido (1 mmol) en DMF anhidra (10 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 10 minutos, se añade amina (1 mmol) en una porción y luego se agita durante una noche. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y se extrae con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lava con H₂O, salmuera y se seca sobre MgSO₄ anhidro. El residuo se filtra y se evapora en vacío hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 50:50) para dar el producto deseado.

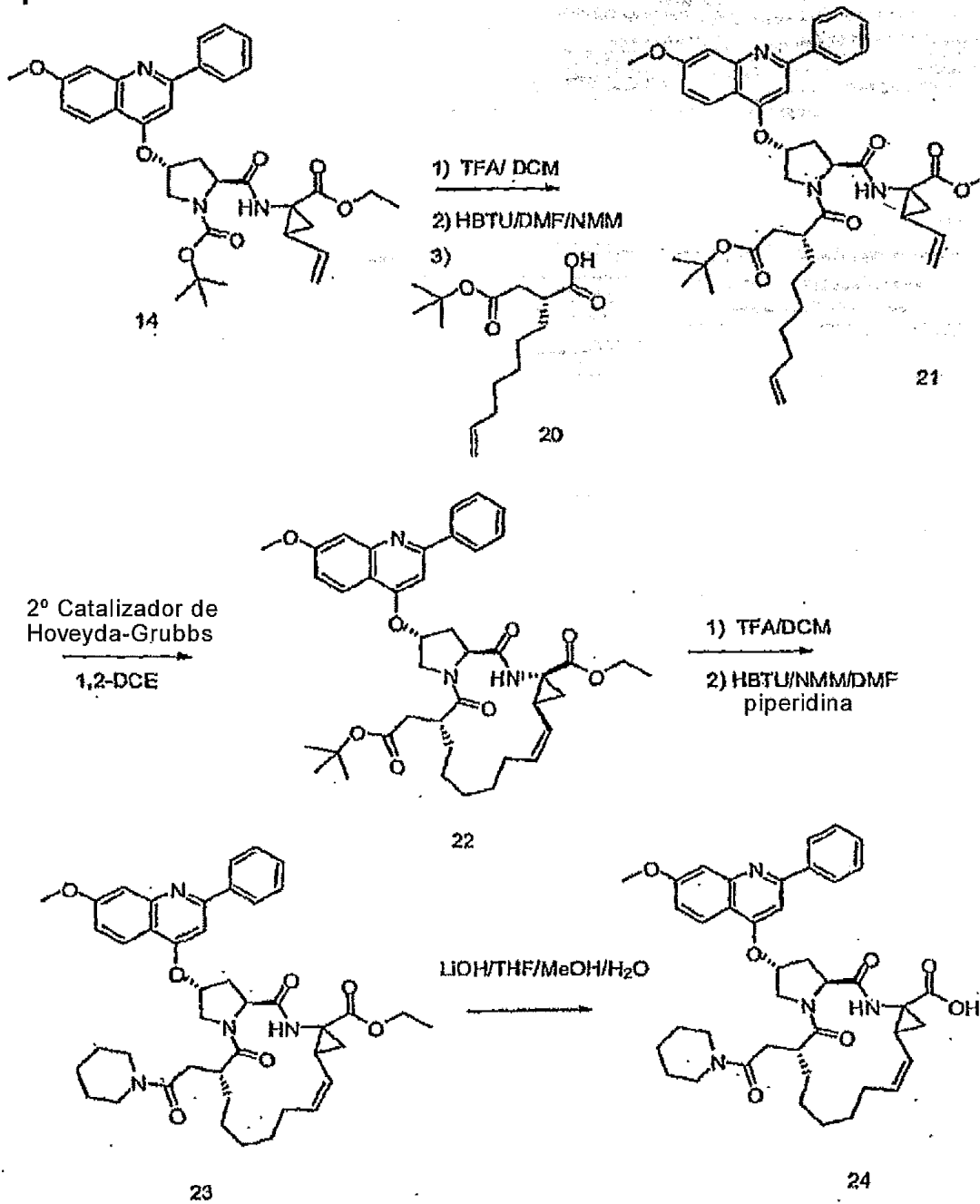
30 Proceso 3. RCM catalizada mediante catalizador 2° de Grubbs (CAS Reg. No. 246047-72-3) o de catalizador 2° de Hoveyda-Grubbs (CAS Reg. No. 301224-40-8)

35 Una mezcla de material de partida (di-olefina, 1 mmol), catalizador (5~30% en moles) en 1,2-diclorometano se desgasifica y se calienta hasta 110°C durante 12~24 h bajo una atmósfera de argón. La reacción se monitoriza mediante LC/MS y CCF. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 50:50) para dar el producto deseado.

40 Proceso 4. Hidrólisis de ésteres

45 Hidrato de LiOH (6 equiv.) se añade en una porción a la temperatura ambiente a la disolución de éster (1 mmol) en THF (5 ml), metanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), y luego la mezcla de reacción se agita durante una noche. Después de haberse completado la reacción (mediante LC/MS) se enfría hasta 0°C y se acidifica hasta pH ~ 2 y se extrae con DCM (20 ml x 2). La reacción se seca sobre MgSO₄, filtra y evapora hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 20:80) para dar el producto deseado.

Esquema 1



El Compuesto 21 se prepara mediante los procesos 1 y 2 a partir del material de partida 14 y el aminoácido 20. MS (M⁺+1) 754.

5

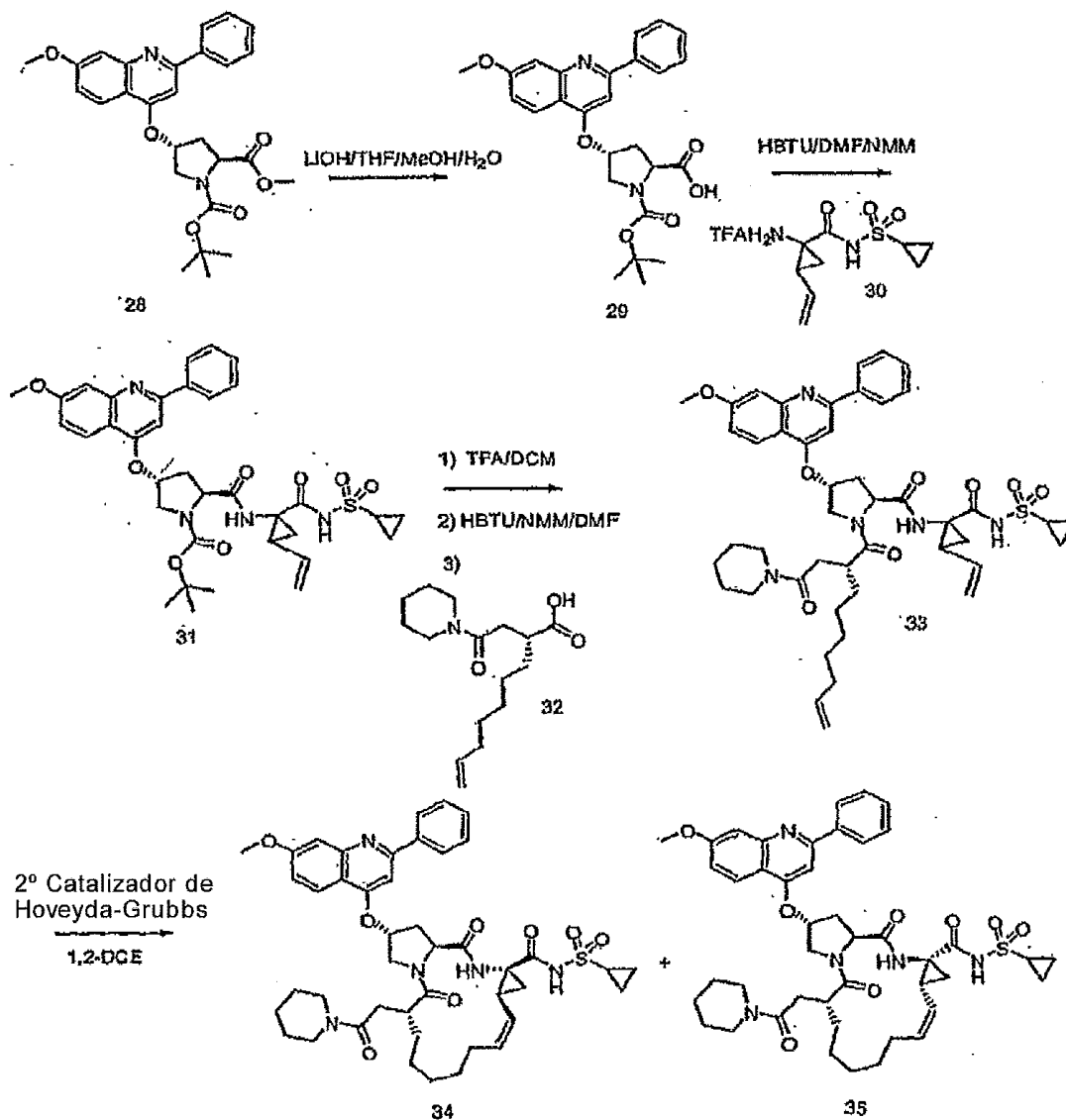
El Compuesto 22 se prepara mediante el proceso, etapa 3. MS (M⁺+1) 726.

El Compuesto 23 se prepara mediante los procesos 1 y 2. MS (M⁺+1) 737.

10

El Compuesto 24 se prepara mediante el proceso 4. MS (M⁺+1) 709.

Esquema 2. Síntesis de Compuestos 34 y 35



El Compuesto 29 se prepara mediante el proceso 4 a partir del material de partida 28.

El Compuesto 30 se prepara mediante el proceso recogido en la etapa 2 con el material de partida 29.

5

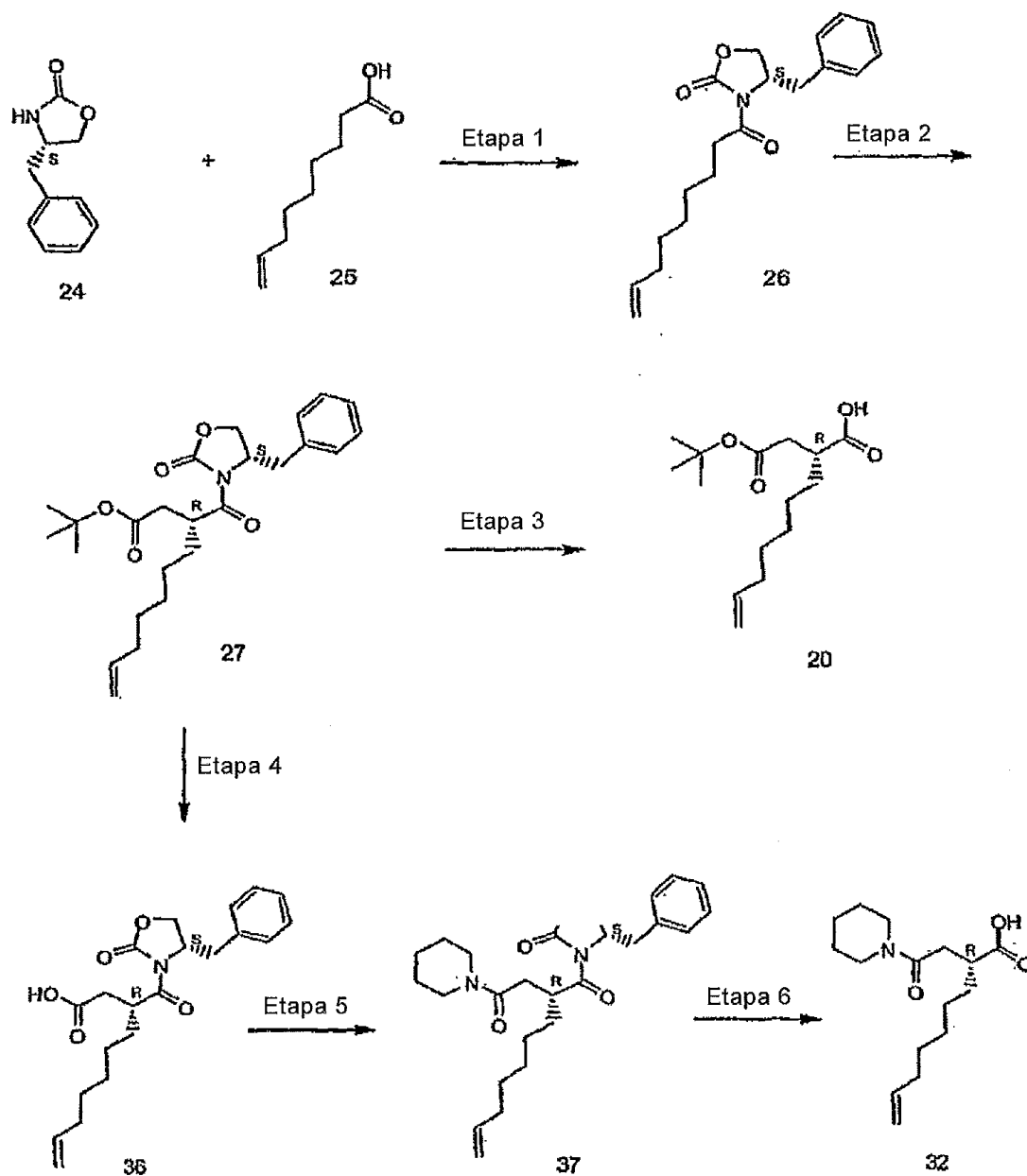
El Compuesto 31 se prepara mediante el proceso recogido en las etapas 1 y 2 con el material de partida 30.

El Compuesto 33 se prepara mediante el proceso recogido en la etapa 4 con el material de partida 28 y 32.

10 Los compuestos 34 y 35 se preparan mediante el proceso recogido en la etapa 3. Después de la RCM, la mezcla de reacción se separa mediante CCF preparativa (hexano – acetato de etilo 1:1) para proporcionar los compuestos 34 y 35. MS (M⁺+1) = 812

Preparación de compuestos intermedios 20 y 32

15

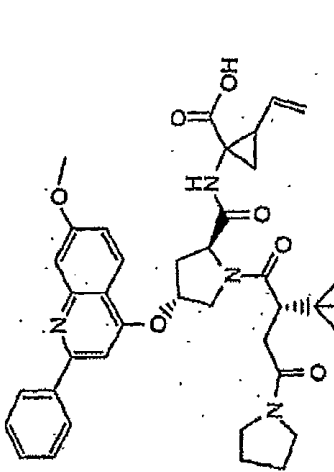
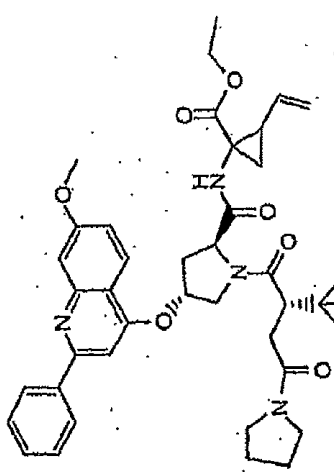


Etapa 1. Ácido 8-nonenico (1,56 g, 10 mmol) se dispone en un matraz de 100 ml, se añade éter anhidro (35 ml) bajo N_2 , se enfría hasta $0^\circ C$, se añade TEA (1,6 g, 16 mmol), seguido de cloruro de pivaloilo (1,26 g, 10,5 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se enfría hasta $0^\circ C$ y se filtra en un matraz de 250 ml bajo N_2 (lavado dos veces con éter anhidro 10 ml x 2). El filtrado se enfría hasta $-78^\circ C$ y se diluye con THF anhidro (25 ml).

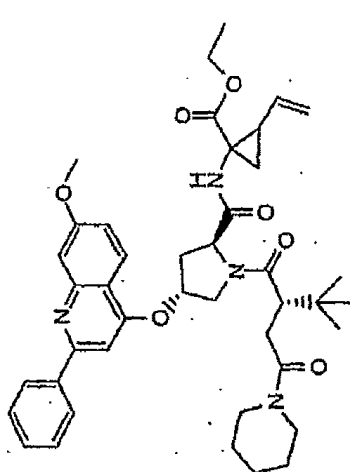
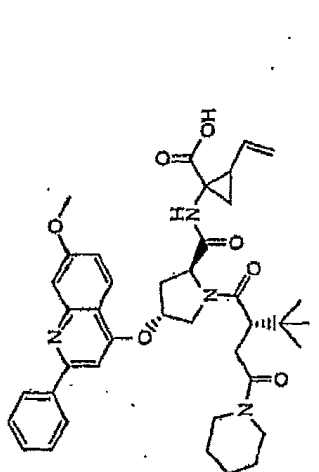
Unos pocos cristales de 1,10-fenatrolina se añaden a una disolución de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona en THF (25 ml). La disolución se enfría hasta $-78^\circ C$ y se añade gota a gota una disolución de *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 6,5 ml, 10,4 mmol), hasta que persista el color rojo durante 10 min. Esta disolución se añade a la disolución de anhídrido mezclada enfriada anterior a $-78^\circ C$ a lo largo de 20 min a través de una cánula. La mezcla resultante se agita a $-78^\circ C$ durante 30 min adicionales, luego se vierte en NH_4Cl sat., la capa orgánica se separa, la capa acuosa se extrae con éter (50 ml, 3X). Las capas orgánicas reunidas se lavan con salmuera y se secan sobre $MgSO_4$, filtran y concentran a presión reducida hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea (hexano-acetato de etilo 100:0 ~ 100:20) para dar 3,01 g de **26** (95%).

Etapa 2. Una disolución de **26** (3,01 g, 9,6 mmol) en THF anhidro se enfría hasta $-78^\circ C$ y luego se añade gota a gota a lo largo de 10 min una disolución 2,0 M de $NaN(TMS)_2$ en hexano (5,76 ml). Después de 30 min, se añade

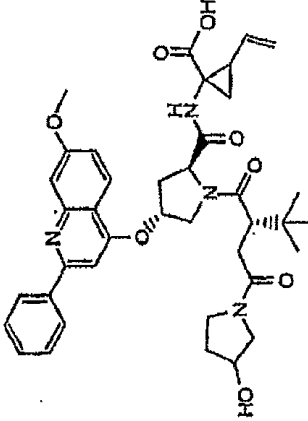
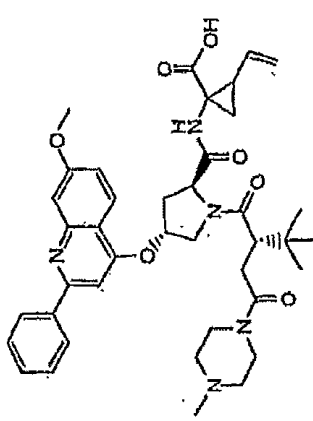
- gota a gota bromoacetato de t-butilo a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. LC/MS y CCF monitorizaron la reacción. La reacción se enfrió bruscamente con KHSO_4 al 10% a pH $\sim 4\sim 6$, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con H_2O , salmuera, se secó sobre MgSO_4 , filtró, evaporó a presión reducida hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 \sim 100:20) para dar el Compuesto **14**.
- 5 Etapa 3. H_2O_2 (al 50%, 0,9 ml) se añade gota a gota a lo largo de 5 min a 0°C , seguido de una disolución de LiOH (0,2 g en 2 ml de H_2O). La mezcla de reacción se añade a una disolución de **27** (1,05 g, 2,44 mmol) en THF/ H_2O (5:1, 24 ml). La mezcla se agita a 0°C durante 1 h y luego se enfría bruscamente mediante la adición gota a gota de una disolución acuosa de tiosulfato de sodio (10 ml), al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de
- 10 20°C . La mezcla se extrae con acetato de etilo (desechado) y la fase acuosa se acidificó hasta pH ~ 2 con ácido cítrico sólido y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de hexano:acetato de etilo (100:0) hasta 50:50, para proporcionar el compuesto **20** deseado (503 mg).
- 15 Etapa 4: El Compuesto **36** se prepara mediante el proceso 1.
Etapa 5: El Compuesto **37** se prepara mediante el proceso 2
Etapa 6: El Compuesto **32** se prepara a partir de **37** mediante el proceso dado en la etapa 3 para la preparación del compuesto **20**.
- 20 EJEMPLO 3. PÉPTIDOS SUSTITUIDOS CON AMINA TERCIARIA ADICIONALES

Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE	CE50
38		<p>ácido 1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico</p>	*
39		<p>1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo</p>	*

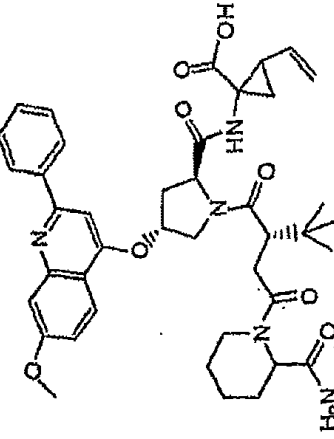
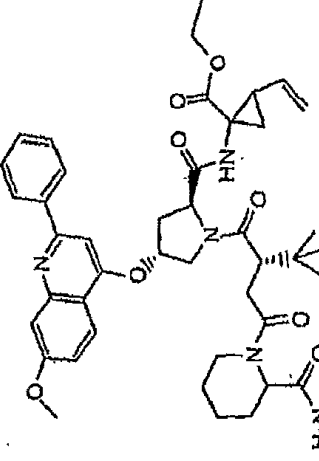
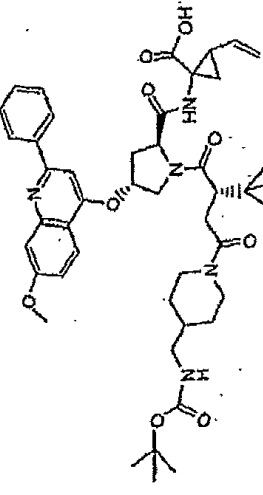
(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
40		1-((2S,4R)-1-(S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo	*
41		ácido 1-((1'S,4R)-1-(S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico	**

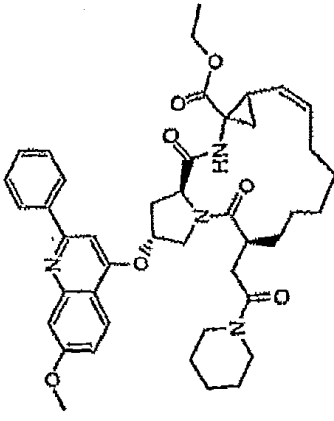
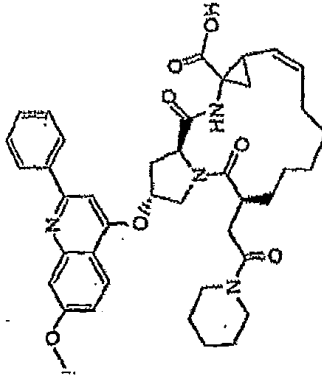
(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
42		<p>ácido 1-((2S,4R)-1-(2S)-2-terc.-butil-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxobutanil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico</p>	*
43		<p>ácido 1-((2S,4R)-1-(S)-2-terc.-butil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutanil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico</p>	*

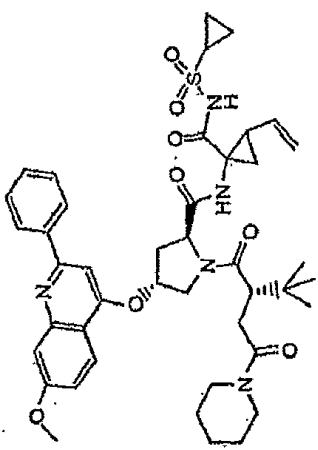
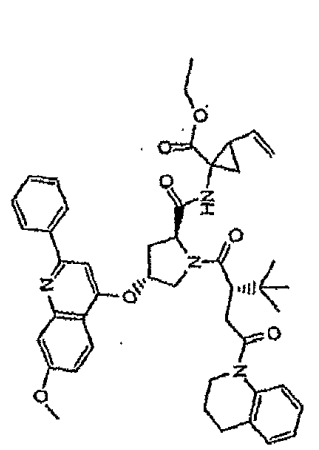
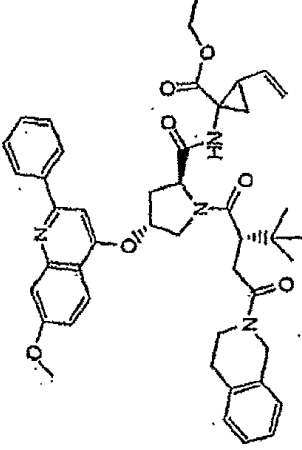
(continúa)

N°	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
44		ácido 1-((2S,4R)-1-((2S)-2-terc.-butil-4-(2-carbamoylpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico	*
45		1-((2S,4R)-1-((2S)-2-terc.-butil-4-(2-carbamoylpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolisina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo	**
46		ácido 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(4-(terc.-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-il)-2-terc.-butil-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilviviopropanocarboxílico	*

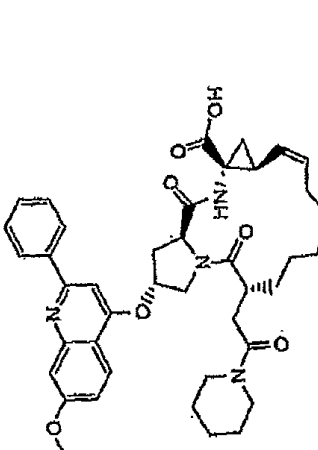
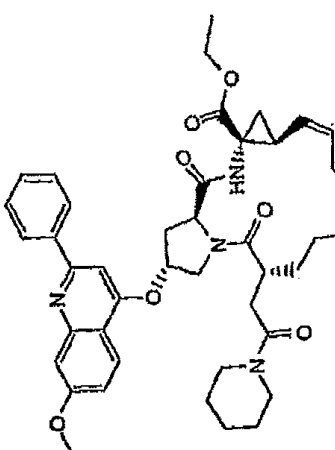
(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
47		<p>2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclo-pentadecina-14a-carboxilato de (2R,6S,16aS,Z)-etiló</p>	**
48		<p>ácido (2R,6S,16aS,Z)-2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclo-pentadecina-14a-carboxílico</p>	*

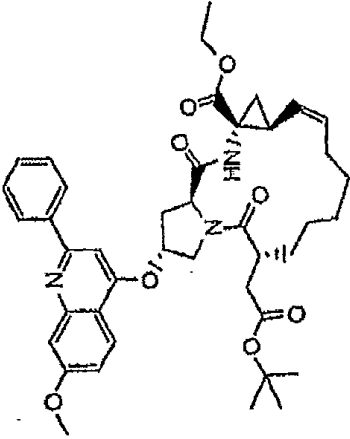
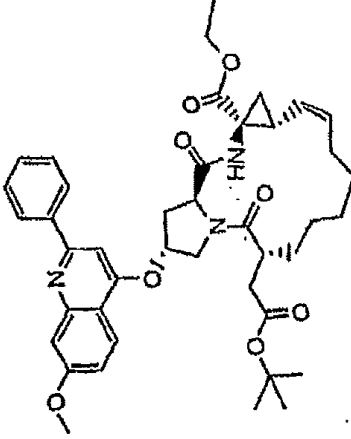
(continúa)

N°	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
49		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)-butanoil-N-(1-ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamida</p>	***
50		<p>1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropano-carboxilato de etilo</p>	**
51		<p>1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropano-</p>	*

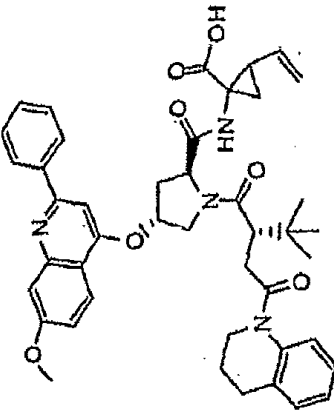
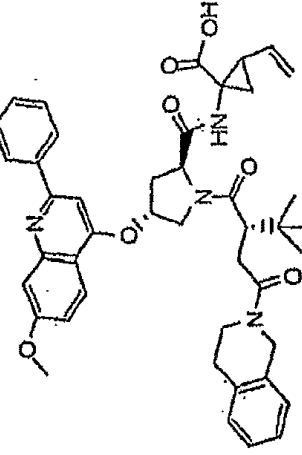
(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
52		<p>ácido (2R,6R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro-ciclopropate[pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclo-pentadecina-14a-carboxílico</p>	*
53		<p>2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etil)1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro-ciclopropate[pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclo-pentadecina-14a-carboxilato de (2R,6R,13aS,14aR,16aS,Z)-etilol]</p>	*

(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
54		<p>6-(2-terc.-butoxi-2-oxoetil)-2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropale]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato de (2R,6R,13aS,14aR,16aS,Z)-etiló</p>	*
55		<p>6-(2-terc.-butoxi-2-oxoetil)-2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropale]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato de (2R,6R,13aR,14aS,16aS,Z)-etiló</p>	*

(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
56		ácido 1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-4-oxobutanil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico	**
57		ácido 1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutanil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico	*

(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nombre	CE50
58		(2R,6R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclo-pentadecina-14a-carboxamida	***
59		(2R,6R,13aR,14aS,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)-5,16-dioxo-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclo-pentadecina-14a-carboxamida	***
60		(2s,4r)-1-((s)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanil)-N-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoi)-2-vinilciclopropil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamida	***

EJEMPLO 4. ENSAYO PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS QUE INHIBEN LA REPLICACIÓN DE HCV

Los compuestos reivindicados en esta memoria se someten a ensayo en cuanto a su capacidad para inhibir la replicación viral del replicón de hepatitis C en células cultivadas en las que se ha incorporado la construcción del replicón de HCV. El sistema replicón de HCV se describió por Bartenschlager, et al (Science, 285, págs.. 110-113 (1999)). El sistema replicón es predictivo de actividad anti-HCV in vivo; compuestos que son activos en seres humanos evidencian uniformemente actividad en el ensayo del replicón.

En este ensayo, células que contienen replicón de HCV son tratadas con diferentes concentraciones del compuesto de ensayo para establecer la capacidad del compuesto de ensayo de suprimir la replicación del replicón de HCV. Como un control positivo, células que contienen replicón de HCV son tratadas con diferentes concentraciones de interferón alfa, un inhibidor conocido de la replicación de HCV. El sistema de ensayo del replicón incluye neomicina fosfotransferasa (NPT – siglas en inglés) como un compuesto del replicón propiamente dicho, con el fin de detectar la transcripción de productos génicos del replicón en la célula hospedadora. Células en las que el replicón de HCV replica activamente, tienen elevados niveles de NPT; el nivel de NPT es proporcional a la replicación de HCV. Células en las que el replicón de HCV no replica tienen también bajos niveles de NPT y, así, no sobreviven cuando son tratadas con neomicina. El nivel de NPT de cada una de las muestras se mide utilizando un ELISA capturado.

Sigue un protocolo para someter a ensayo compuestos en cuanto a la capacidad de inhibir la replicación viral de las células cultivadas con replicón de hepatitis C en las que la construcción de replicón ha sido incorporada.

4A. Replicón de HCV y expresión del replicón

El genoma del HCV consiste en un ORF (siglas inglesas, de marco de lectura abierto) sencillo que codifica una poliproteína de 3000 aminoácidos. El ORF está flanqueado en el lado 5' por una región no traducida que sirve como un sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) y en el lado 3' por una secuencia altamente conservada, necesaria para la replicación viral (3'-NTR). Las proteínas estructurales, necesarias para la infección viral, están situadas próximas al extremo 5' del ORF. Las proteínas no estructurales, designadas NS2 a NS5B comprenden el resto del ORF.

El replicón de HCV contiene, 5'-3', el IRES de HCV, el gen de neomicina fosfotransferasa (neo), el IRES del virus de la encefalomiocarditis que dirige la traducción de las secuencias de HCV NS3 a NS5B, y el 3'-NTR. La secuencia del replicón de HCV ha sido depositada en GenBank (nº de acceso AJ242652).

El replicón es transfectado en células Huh-7 utilizando métodos convencionales tales como electroporación.

4B. Mantenimiento de las células

El equipo y los materiales incluyen, pero no se limitan a células con contenido en replicón de HCV Huh-7, medio de mantenimiento (DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco), suplementado con FBS al 10%, L-glutamina, aminoácidos no esenciales, penicilina (100 unidades/ml), estreptomycin (100 microgramos/ml) y 500 microgramos/ml de geneticina (G418), medios de rastreo (DMEM, suplementado con FBS al 10%, L-glutamina, aminoácidos no esenciales, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 microgramos/ml)), placas de cultivo tisular de 96 pocillos (fondo plano), placas de 96 pocillos (fondo en U para la dilución del fármaco), interferón alfa para el control positivo, reactivo de fijación (tal como metanol: acetona), anticuerpo primario (anti-NPTII de conejo), anticuerpo secundario: Eu-N1 1, y disolución de refuerzo.

Células que contienen replicón de HCV soportan altos niveles de replicación del replicón de ARN viral cuando su densidad es adecuada. La supra-confluencia provoca una replicación del ARN viral disminuida. Por lo tanto, las células deben mantenerse en crecimiento en la fase log en presencia de 500 microgramos/ml de G418. Generalmente, las células deberían hacerse pasar dos veces por semana a una dilución de 1:4-6. El mantenimiento de las células se realiza como sigue:

Células con contenido en replicón de HCV se examinan bajo un microscopio para asegurar que las células crezcan bien. Las células se lavan una vez con PBS y se añaden 2 ml de tripsina. La mezcla de células/tripsina se incuba a 37°C en una incubadora de CO₂ durante 3-5 minutos. Después de la incubación, se añaden 10 ml de medio completo para detener la reacción de tripsinización. Las células se soplan suavemente, se colocan en un tubo de 15 ml y se centrifugan a 1200 rpm durante 4 minutos. La disolución de tripsina/medio se separa. Se añade medio (5 ml) y las células se mezclan con cuidado. Se hace un recuento de las células.

A continuación, las células se siembran en placas de 96 pocillos a una densidad de 6000-7500 células/100 microlitros/pocillo ($6-7,5 \times 10^5$ células/10 ml/placa). Las placas se incuban después a 37°C en una incubadora con 5% de CO₂.

- 5 Las células se examinan bajo el microscopio aproximadamente 24 horas después de la siembra y antes de añadir los fármacos. Si el recuento y la dilución se realizan correctamente, las células son un 60-70% confluentes y casi todas las células deberían fijarse y esparcirse uniformemente en el pocillo.

4C. Tratamiento de células que contienen replicón de HCV con compuesto de ensayo

- 10 Células que contienen replicón de HCV se lavan una vez con PBS; después se añaden 2 ml de tripsina. Las células se incuban a 37°C en una incubadora con 5% de CO₂ durante 3-5 minutos. Para detener la reacción, se añaden 10 ml de medio completo. Las células se soplan suavemente, se colocan en un tubo de 15 ml y se centrifugan a 1200 rpm durante cuatro minutos. La disolución de tripsina/medio se separa y se añaden 5 ml de medio (500 ml de DMEM (alto contenido en glucosa)) procedente de BRL nº de catálogo 12430-054; 50 ml de FBS al 10%, 5% de geneticina G418 (50 mg/ml, BRL nº de catálogo 10131-035), 5 ml de aminoácidos no esenciales MEM (100 x BRL nº 11140-050) y 5 ml de pen-strep (BRL nº 15140-148). Las células y los medios se mezclan con cuidado.

- 15 Las células se extienden en placas con medio de rastreo (500 ml de DMEM (BRL nº 21063-029), 50 ml de FBS (BRL nº 10082-147) y 5 ml de aminoácido no esencial MEM (BRL nº 11140-050) a razón de 6000-7500 células/100 µl/pocillo de una placa de 96 pocillos ($6-7,5 \times 10^5$ células/10 ml/placa). Las placas se disponen en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante una noche.

4D. Ensayo

- 25 A la mañana siguiente, los fármacos (compuestos de ensayo o interferón alfa) se diluyen en placas de fondo en U de 96 pocillos con medio o DMSO/medio, dependiendo de la concentración final elegida para el rastreo. Generalmente, para 6 concentraciones de cada uno de los compuestos de ensayo se emplean concentraciones que oscilan entre 10 micromolar y 0,03 micromolar. 100 µl de la dilución del compuesto de ensayo se colocan en pocillos de la placa de 96 pocillos que contiene las células de replicón de HCV. Medios sin fármaco se añaden a algunos pocillos como controles negativos. Se sabe que DMSO afecta al crecimiento de las células. Por lo tanto, si se utilizan fármacos diluidos en DMSO, todos los pocillos, incluidos los pocillos control negativo (medio solamente) y control positivo (interferón alfa) deben contener la misma concentración de DMSO para un rastreo de dosis sencilla. Las placas se incuban a 37°C en un entorno humidificado con 5% de CO₂ durante tres días.

- 30 El día cuatro, se cuantifica el ensayo de NPTII. El medio se vierte desde las placas y las placas se lavan una vez en 200 µl de PBS. El PBS se decanta después y las placas se cubren con una toalla de papel para separar cualquier PBS remanente. Las células se fijan in situ con 100 µl/pocillo de metanol: acetona (1:1) pre-enfriado (-20°C), y las placas se colocan a -20°C durante 30 minutos.

- 35 La disolución de fijación se vierte a partir de las placas y se deja que las placas se sequen al aire por completo (aproximadamente una hora). Se registra el aspecto de la capa de células secada y se puntúa a simple vista la densidad de las células en los pocillos tóxicos. Alternativamente, la viabilidad de las células se puede verificar utilizando el ensayo MTS descrito más abajo.

- 40 Los pocillos se bloquean con 200 µl de disolución de bloqueo (FBS al 10%; NGS al 3% en PBS) durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La disolución de bloqueo se retira y se añaden a cada uno de los pocillos 100 µl de anti-NPTII de conejo diluido a razón de 1:1000 en disolución de bloqueo. Las placas se incuban después durante 45-60 minutos a la temperatura ambiente. Después de la incubación, los pocillos se lavan seis veces con disolución de PBS-Tween-20 al 0,05%. A cada uno de los pocillos se añaden 100 µl de anticuerpo anti-conejo de cabra conjugado con europio (EU) diluido a razón de 1:15.000 en tampón de bloqueo, y se incuban a la temperatura ambiente durante 30-45 minutos. Las placas se lavan de nuevo y a cada uno de los pocillos se añaden 100 µl de la disolución de refuerzo (Perkin Elmer nº 4001-0010). Cada una de las placas se agita (aprox. 30 rpm) en un agitador de placas durante tres minutos. 95 µl se transfieren de cada uno de los pocillos a una placa negra; la señal de Eu se cuantifica en un lector de placas Perkin-Elmer VICTOR (EU-Lance).

- 45 Los compuestos mostrados en el Ejemplo 3 han sido testados en este ensayo. Aquellos con un "*" en la columna CE50 tiene una CE50 mayor que 10 micromolar, aquellos con dos (**) tienen una CE50 mayor que 1 micromolar pero menor que 10 micromolar, y compuestos con tres (***) tienen valores CE50 de 100 nanomolar o menores.

60

EJEMPLO 5. ENSAYOS DE CITOTOXICIDAD

5 Para asegurar que la disminución en la replicación del replicón se debe a la actividad del compuesto frente al replicón de HCV más que a una forma no específica, se utilizan ensayos de toxicidad para cuantificar la citotoxicidad de los compuestos.

5A. Ensayo de albúmina de proteína celular para la citotoxicidad

10 Mediciones de la proteína albúmina celular proporcionan un marcador de la citotoxicidad. Los niveles de proteína obtenidos a partir de ensayos de albúmina celular también pueden utilizarse para proporcionar una referencia de normalización para la actividad antiviral de compuestos. En el ensayo de la proteína albúmina, células con contenido en replicón de HCV se tratan durante tres días con diferentes concentraciones de helioxantina; un compuesto que se sabe que es citotóxico a altas concentraciones. Las células se lisan y el lisado de células se utiliza para unir anticuerpo anti-albúmina de cabra ligado a la placa a la temperatura ambiente (25°C a 28°C) durante 3 horas. La placa se lava después 6 veces con 1X PBS. Después de separar por lavado las proteínas no ligadas, se emplea albúmina de suero anti-humano monoclonal de ratón para unir la albúmina a la placa. El complejo se detecta luego utilizando IgG anti-ratón marcado con fosfatasa como segundo anticuerpo.

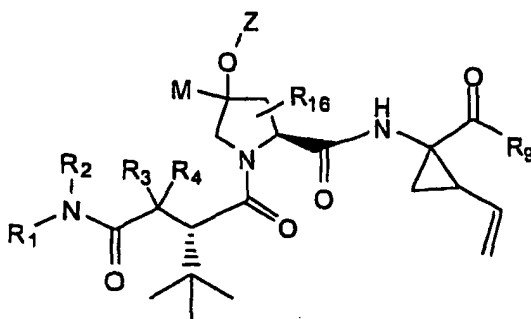
5B. Ensayo de MTS para la citotoxicidad

20 La viabilidad de las células también se puede determinar mediante el ensayo de proliferación de células en disolución CELLTITER 96 AQUEOUS ONE (Promega, Madisón WI), un ensayo colorimétrico para determinar el número de células viables. En este método, antes de fijar las células, se añaden 10-20 µl de reactivo MTS a cada uno de los pocillos de acuerdo con las instrucciones del fabricante, las placas se incuban a 37°C y se leen a una DO de 490 nm. Durante el período de incubación, las células vivas convierten el reactivo MTS en un producto de formazan que absorbe a 490 nm. Así, la absorbancia a 490 nm es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo.

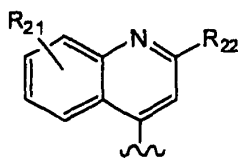
30 Una comparación directa de los métodos de albúmina celular y MTS para determinar la citotoxicidad se puede obtener como sigue: las células se tratan con diferentes concentraciones de compuesto de ensayo o helioxantina durante un período de tres días. Antes de la lisis para la detección de albúmina como se describe arriba, el reactivo MTS se añade de acuerdo con las instrucciones del fabricante a cada uno de los pocillos y se incuba a 37°C y se lee a una DO de 490 nm. Luego se realiza una cuantificación de la albúmina celular según se describe arriba.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal de la fórmula



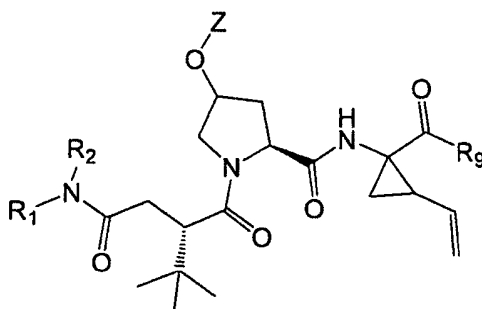
5 en donde
 R₁ y R₂ están unidos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o piperazina, o un anillo de piperazina condensado a un fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, CONH₂, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂;
 10 R₃ y R₄ se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₂; R₉ es hidroxilo, amino, -COOH, -NR₁₀R₁₁, -OR₁₂, -NR₁₀SO₂R₁₁, -(C=O)OR₁₀ o -CONR₁₀R₁₁; R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, hidrógeno o
 alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, (heterocicloalquil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alquilo C₀-C₂ o (heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está
 15 sustituido con 0 a 3 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, trifluorometilo y trifluorometoxi;
 R₁₆ es 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂;
 M es hidrógeno o metilo;
 y
 20 Z es una quinolina de la fórmula



en donde
 R₂₁ representa un sustituyente en la posición 7 de la quinolina, y 0 a 2 sustituyentes adicionales, independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CONH₂, -COOH, alquilo C₁-C₄, alcanilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquil C₁-C₄-amino, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y
 25 R₂₂ es (fenil)alquilo C₀-C₂ o (piridil)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -COOH, -CONH₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquil C₁-C₄-amino, trifluorometilo y trifluorometoxi.

30 2. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde
 R₁ y R₂ están unidos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o piperazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, CONH₂, -COOH, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

35 3. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, de la fórmula:

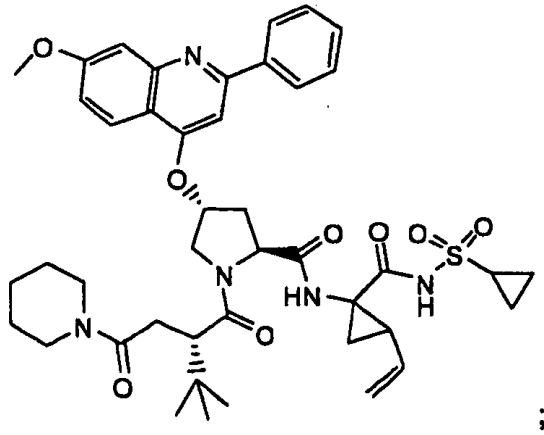
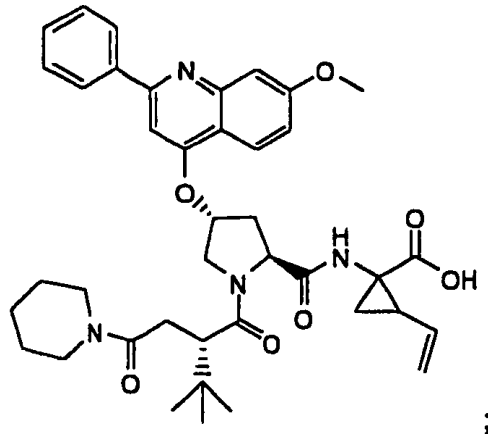


4. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde
R₂₁ es un sustituyente metoxi o etoxi en la posición 7 de la quinolina y R₂₂ es fenilo o piridilo.

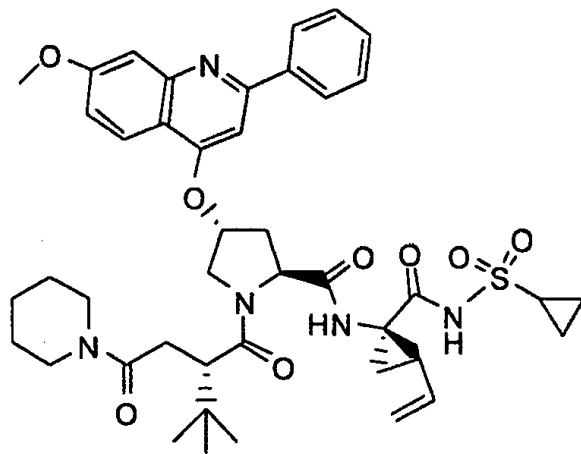
5
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o sales de la reivindicación 1 y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde el compuesto es ácido 1-((2S,4R)-1-((S)-2-
10 terc.-butil-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-
vinilciclopropanocarboxílico;
1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-
carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo;
1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-
15 carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo;
ácido 1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-
carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico;
ácido 1-((2S,4R)-1-((2S)-2-terc.-butil-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-
iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico;
20 ácido 1-((2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-
iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico;
ácido 1-((2S,4R)-1-((2S)-2-terc.-butil-4-(2-carbamoilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-
iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico;
1-((2S,4R)-1-((2S)-2-terc.-butil-4-(2-carbamoilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-
25 iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo;
(2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-N-(1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil-4-(7-
metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamida;
o
30 (2S,4R)-1-((S)-2-terc.-butil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-N-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-
vinilciclopropil-4-(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi)pirrolidina-2-carboxamida.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, de la fórmula:

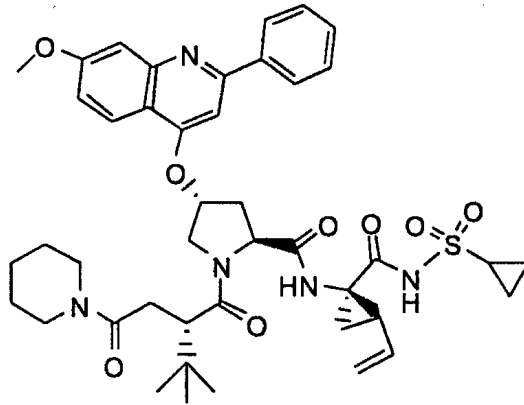


o



5

8. Un compuesto de la reivindicación 7 de la fórmula



o una sal del mismo.