

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 411**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11738413 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2590960**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos antiviricos**

30 Prioridad:

**07.07.2010 US 362220 P**

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

**30.07.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse, 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**STABEN, LEANNA RENEE;  
TALAMAS, FRANCISCO XAVIER y  
SCHOENFELD, RYAN CRAIG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 481 411 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos antivíricos

5 La presente invención proporciona compuestos no nucleósidos de fórmula I, y determinados derivados de los mismos, que inhiben la ARN polimerasa vírica dependiente de ARN del VHC. Dichos compuestos resultan útiles para el tratamiento de la infección de virus ARN dependiente de ARN. Resultan particularmente útiles como inhibidores de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (VHC), como inhibidores de la replicación del VHC, y para el tratamiento de la infección de hepatitis C.

10 El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. *et al.*, J. Hepatol. 32:98-112, 2000). Los pacientes infectados por el VHC presentan un riesgo de desarrollar cirrosis hepática y un posterior carcinoma hepatocelular, y por lo tanto el VHC es la indicación principal para el trasplante de hígado.

15 Se ha clasificado el VHC como un miembro de la familia de virus Flaviviridae, que incluye los géneros flavivirus, pestivirus y hapatceivirus, que incluye los virus de la hepatitis C (Rice C.M., Flaviviridae: The viruses and their replication, en: Fields Virology, editores: B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., capítulo 30, 931-959, 1996). El VHC es un virus con cubierta que contiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico consiste de una región 5' no traducida (UTR) altamente conservada, un marco de lectura abierto largo que codifica un precursor poliproteína de 20 aproximadamente 3.011 aminoácidos, y un UTR 3' corto.

25 El análisis genético del VHC ha identificado seis genotipos principales que divergen en más de 30% de la secuencia del ADN. Se han diferenciado más de 30 subtipos. En los Estados Unidos, aproximadamente 70% de los individuos infectados presentan infección de tipo 1a y 1b. El tipo 1b es el subtipo más prevalente en Asia (X. Forns y J. Bukh, Clinics in Liver Disease 3:693-716, 1999; J. Bukh *et al.*, Semin. Liv. Dis. 15:41-63, 1995). Por desgracia, las infecciones de tipo 1 son más resistentes a la terapia que los genotipos de tipo 2 ó 3 (N.N. Zein, Clin. Microbiol. Rev. 13:223-235, 2000).

30 Entre las proteínas estructurales víricas se incluyen una proteína central de la nucleocápside (C) y dos glucoproteínas de cubierta, E1 y E2. El VHC también codifica dos proteasas, una metaloproteínasa dependiente de cinc codificada por la región NS2-NS3, y una serina proteasa codificada en la región NS3. Estas proteasas resultan necesarias para el corte de regiones específicas del precursor poliproteína en péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína no estructural 5, NS5B, contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN. La función de las proteínas no estructurales restantes, NS4A y NS4B, y la de NS5A (la mitad amino-terminal de la proteína no 35 estructural 5) sigue sin conocerse. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma de ARN del VHC se encuentran implicadas en la replicación del ARN.

40 En la actualidad se dispone de un número limitado de terapias autorizadas para el tratamiento de la infección por el VHC. Los enfoques terapéuticos nuevos y los ya existentes para el tratamiento de la infección de VHC y la inhibición de la actividad de polimerasa de NS5B del VHC han sido revisados: R. G. Gish, Sem. Liver. Dis. 19:5, 1999; Di Besceglie A. M. y Bacon B. R., Scientific American, octubre 1999, 80-85; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect. Dis. 3(3):247-253, 2003; P. Hoffmann *et al.*, Recent patent on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 13(11):1707-1723, 2003; M.P. Walker *et al.*, Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. Investing. Drugs 12(8):1269-1280, 2003; S.-L. Tan *et al.*, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1:867-881, 2002; J.Z. Wu y Z. Hong, Targeting NS5B RNA- 45 Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, Curr. Drug Targ. Infect. Dis. 3(3):207-219, 2003.

50 La ribavirina (amida de ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furán-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico; Virazole<sup>®</sup>) es un análogo nucleósido antivírico sintético de amplio espectro no inductor de interferón. La ribavirina presenta actividad *in vitro* contra varios virus ADN y ARN, incluyendo los Flaviviridae (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). Aunque en monoterapia, la ribavirina reduce los niveles séricos de aminotransferasa hasta niveles normales en 40% de los pacientes, no reduce los niveles séricos de ARN del VHC. La ribavirina también muestra toxicidad significativa y es conocido que induce anemia. La viramidina es un 55 profármaco de la ribavirina que es convertido en ribavirina por la adenosina desaminasa en los hepatocitos (J. Z. Wu, Antivir. Chem. Chemother. 17(1):33-9, 2006).

60 Los interferones (IFNs) han estado disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica durante prácticamente una década. Los IFNs son glucoproteínas producidas por las células inmunológicas en respuesta a la infección vírica. Se reconocen dos tipos diferentes de interferón: el tipo 1 incluye varios interferones alfa y un interferón beta; el tipo 2 incluye el interferón gamma. Los interferones de tipo 1 son producidos principalmente por las células infectadas y protegen a las células vecinas frente a la infección *de novo*. Los IFNs inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluyendo el VHC, y al utilizarlos como único tratamiento para la infección de hepatitis C, el IFN suprime los niveles séricos de ARN del VHC hasta niveles indetectables. Además, el IFN normaliza los niveles séricos de

aminotransferasa. Por desgracia, los efectos del IFN son transitorios. El cese de la terapia resulta en una tasa de recaída del 70% y únicamente 10% a 15% muestran una respuesta virológica sostenida con niveles séricos normales de alanina transferasa (Davis, Luke-Bakaar, *supra*)

5 Una limitación de las primeras terapias de IFN era la rápida eliminación de la proteína de la sangre. La derivatización química del IFN con polietilenglicol (PEG) ha resultado en proteínas con propiedades farmacológicas sustancialmente mejoradas. El PEGASYS® es un conjugado de interferón  $\alpha$ -2a y un mono-metoxi-PEG ramificado de 40 kD y PEG-INTRON® es un conjugado de interferón  $\alpha$ -2b y mono-metoxi-PEG de 12 kD (B. A. Luxon *et al.*, Clin. Therap. 24(9):1363-1383, 2002; A. Kozlowski y J. M. Harris, J. Control. Release 72:217-224, 2001).

10 La terapia de combinación de VHC con ribavirina e interferón- $\alpha$  en la actualidad es la terapia óptima para el VHC. La combinación de ribavirina y PEG-IFN (infra) resulta en una respuesta vírica sostenida (SVR) en 54% a 56% de los pacientes con VHC de tipo 1. La SVR alcanza el 80% para el VHC de tipos 2 y 3 (Walker, *supra*). Por desgracia, la terapia de combinación también produce efectos secundarios que plantean problemas clínicos. Se asocia a la depresión, síntomas similares a la gripe y reacciones en la piel al IFN- $\alpha$  subcutánea, y la anemia hemolítica se asocia al tratamiento sostenido con ribavirina.

15 En la actualidad se han identificado varias dianas moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos como terapéuticos anti-VHC, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN resulta absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. Este enzima ha despertado un interés significativo entre los químicos farmacéuticos.

20 Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también resultan útiles en el tratamiento y prevención de infecciones víricas, en particular la infección de hepatitis C y enfermedades en huéspedes vivos al utilizarse en combinaciones de unos con otros y con otros agentes biológicamente activos, incluyendo, aunque sin limitación, el grupo que consiste de interferón, un interferón pegilado, ribavirina, inhibidores de proteasa, inhibidores de polimerasa, compuestos de tamaño reducido de ARN interfiriente, compuestos antisentido, análogos de nucleótido, análogos de nucleósido, inmunoglobulinas, inmunomoduladores, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios, antibióticos, compuestos antivíricos y antiinfecciosos. Dicha terapia de combinación también puede comprender la provisión de un compuesto de la invención simultánea o secuencialmente con otros agentes o potenciadores farmacéuticos, tales como ribavirina y compuestos relacionados, amantadina y compuestos relacionados, diversos interferones tales como, por ejemplo, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma y similares, así como formas alternativas de interferones tales como interferones pegilados. Además, pueden administrarse combinaciones de ribavirina e interferón a modo de terapia de combinación adicional con por lo menos uno de los compuestos de la presente invención.

25 Entre otros interferones actualmente en desarrollo se incluyen albinterferón- $\alpha$ -2b (Albupheron), IFN-omega con DUROS, LOCTERON™ e interferón- $\alpha$ -2b XL. A medida que dichos interferones y otros entren en el mercado, se prevé su utilización en terapia de combinación con compuestos de la presente invención.

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

35 Los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC también han sido identificados como potencialmente útiles para el tratamiento del VHC. Entre los inhibidores de proteasa en ensayos clínicos se incluyen VX-950 (Telaprevir, Vertex), SCH503035 (Brocprevir, Schering), TMC435350 (Tibotec/Medivir) e ITMN-191 (Intermune). Entre otros inhibidores de proteasa en estadios más tempranos de desarrollo se incluyen MK7009 (Merck), BMS-790052 (Bristol Myers Squibb), VBY-376 (Virobay), IDXSCA/IDXSCB (Idenix), B12202 (Boehringer), VX-500 (Vertex) y PHX1766 (Phenomix).

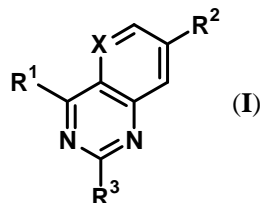
40 Entre otras dianas para la terapia anti-VHC bajo investigación se incluyen los inhibidores de ciclofilina, que inhiben la unión del ARN a NS5b, la nitazoxanida, el Celgosivir (Migenix), un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa-1, los inhibidores de la caspasa, los agonistas del receptor de tipo Toll e inmunoestimuladores tales como la zadaxina (SciClone). La WO 2006/135993y WO 2008/009076 describe compuestos con actividad antiviral contra el virus de hepatitis C que difiere de los compuestos actualmente reivindicados por la elección del sustituyente en posición 4 del anillo de pirimidina fusionado (R1).

45 La WO 2009/039135 ilustra compuestos con actividad antiviral contra el virus de hepatitis C que contiene las estructuras descritas en la definición de R1 de los compuestos actualmente reivindicados.

50 La WO 2010/142656 describe nitrógeno aromático fusionado 6-6 que contiene heterociclos sustituidos por estructuras similares de las de R1 de los compuestos actualmente reivindicados.

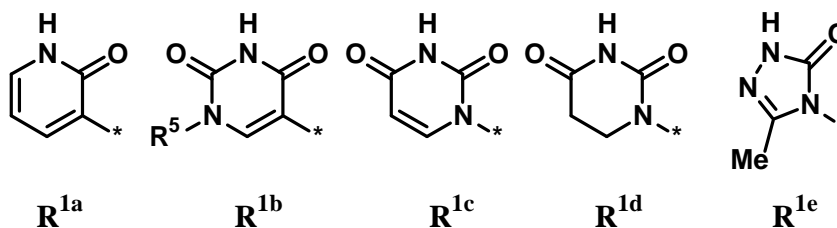
Actualmente no existe ningún tratamiento preventivo del virus de la hepatitis C (VHC) y las terapia actualmente autorizadas, que únicamente actúan contra el VHC, son limitadas. Resulta esencial diseñar y desarrollar nuevos compuestos farmacéuticos. La presente invención proporciona un compuesto según la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y X son tal como se indica a continuación:

5



X es CH o N.

$R^1$  se selecciona de entre el grupo que consiste de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$ .



10

en la que  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ , y  $R^{1a}$  se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo.

$R^2$  es (a) arilo, (b) heteroarilo o (c)  $NR^aR^b$ , en el que dicho arilo y dicho heteroarilo opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $(CH_2)_nNR^cR^d$ , ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ .

$R^a$  y  $R^b$ , conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos son una amina cíclica sustituida independientemente con  $(CH_2)_nNR^cR^d$ , en el que n es un número entre cero y dos, y además se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo  $C_{1-6}$  ó halógeno.  $R^c$  y  $R^d$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , acilo  $C_{1-6}$ ,  $O_2SR^4$ , en el que  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-SO_2-NR^eR^f$ .

$R^e$  y  $R^f$  son (i) independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  ó  $(CH_2)_{2-6}NR^gR^h$ , o (ii) conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos son  $(CH_2)_2X^5(CH_2)_2$ , en el que  $X^5$  es O, o  $NR^g$  y  $R^g$  son hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , acilo  $C_{1-3}$  o alquilsulfonilo  $C_{1-3}$ .

$R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ , cicloalquilo  $C_{3-5}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en los que: (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CD_3$ , alcoxi  $C_{1-2}$ , fluoroalquilo  $C_{1-2}$ , hidroxialquilo  $C_{1-3}$ , ciano o hidroxilo, o(ii) conjuntamente  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquileno  $C_{2,4}$  y  $R^{4c}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CD_3$ , alcoxi  $C_{1-2}$ , halógeno, hidroxialquilo  $C_{1-3}$ , ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ , o  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  conjuntamente con el carbono al que se encuentran unidos son 3-oxetanilo o tetrahidrofuran-2-ilo.

35

La presente invención proporciona además una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad provocada por la infección por un virus de la hepatitis C (VHC), mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en un paciente que necesita del mismo. El compuesto puede administrarse solo o coadministrarse con otros compuestos antiviricos o inmunomoduladores.

40

La presente invención también proporciona un método para inhibir la replicación del VHC en una célula mediante la administración de un compuesto según la fórmula I en una cantidad efectiva para inhibir el VHC.

45

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula I y por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "uno" referido a una entidad, tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a uno o más de dicha entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a por lo menos un compuesto. De esta manera, las expresiones "uno", "uno o más" y "por lo menos uno" pueden utilizarse intercambiamente en la presente memoria.

50

La expresión "tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria" se refiere a la definición más amplia para cada grupo tal como se proporciona en la sección Descripción resumida de la invención, o en la reivindicación más amplia. En todas las demás realizaciones proporcionadas posteriormente, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada realización y que no han sido definidos explícitamente conservan la definición más amplia proporcionada en la sección Descripción resumida de la invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, en una expresión transicional o en el cuerpo de una reivindicación, los términos "comprende(n)" y "que comprende(n)" debe interpretarse que presentan un significado abierto. Es decir, las expresiones deben interpretarse como sinónimas de las expresiones "que presenta por lo menos" o "que incluye por lo menos". Utilizado en el contexto de un procedimiento, el término "que comprende" se refiere a que el procedimiento incluye por lo menos las etapas recitadas, aunque puede incluir etapas adicionales. Utilizado en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" se refiere a que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes indicados, aunque también puede incluir características o componentes adicionales.

El término "independientemente" se utiliza en la presente memoria para indicar que una variable se aplica en un caso cualquiera con independencia de la presencia o ausencia de una variable que presenta esa misma definición o una definición diferente dentro del mismo compuesto. De esta manera, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambas R"s pueden ser carbonos, ambas R"s pueden ser nitrógeno, o una R" puede ser carbono y la otra, nitrógeno.

En el caso de que cualquier variable (por ejemplo R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, Ar, X<sup>1</sup> o Het) aparezca en más de una ocasión en cualquier grupo o fórmula que ilustra y describe compuestos utilizados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición será independiente de su definición en todas las demás apariciones. Además, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente en el caso de que dichos compuestos resulten en compuestos estables.

Los símbolos "\*" al final de un enlace o "-----" a través de un enlace se refieren, cada uno, al punto de unión de un grupo funcional o de otro grupo químico con el resto de la molécula de la que es una parte. De esta manera, por ejemplo:



Un enlace en un sistema de anillos (no conectado en un vértice definido) indica que el enlace puede unirse en cualquiera de los átomos anulares adecuados.

El término "opcional" u "opcionalmente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede aparecer, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia aparece y casos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" se refiere a que el grupo opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para significar prácticamente, en el entorno de, más o menos o casi. En el caso de que el término "aproximadamente" se utilice conjuntamente con un intervalo numérico, modificado el intervalo extendiendo los límites superior e inferior de los valores numéricos proporcionados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para modificar un valor numérico superior e inferior al valor indicado con una varianza de 20%.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la indicación de un intervalo numérico para una variable pretender indicar que la invención puede ponerse en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores comprendidos en ese intervalo. De esta manera, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. A título de ejemplo, una variable que se describe como presentando valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 ó 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 ó cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

Los compuestos de fórmula I pueden mostrar tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos para aislar un tautómero individual habitualmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de características químicas en la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como acetaldehído, la forma ceto es predominante, mientras que, en fenoles, predomina la forma enol. Entre los tautómeros prototrópicos comunes se incluyen los tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH-C(-OH)=CH-), amida/ácido amídico (-C(=O)-NH-C(-OH)=N-) y amidina

(-C(=NR)-NH-C(-NHR)=N-). Los últimos dos son particularmente comunes en anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los compuestos de fórmula I pueden contener un centro ácido o básico, y se forman sales adecuadas a partir de ácidos o bases que pueden formar sales no tóxicas con una actividad antivírica similar. Entre los ejemplos de sales de ácidos inorgánicos se incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato e hidrogenofosfato. Entre los ejemplos de sales de ácidos orgánicos se incluyen las sales acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D-lactato y L-lactato, D-tartrato y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato y pamoato. Para una revisión de las sales adecuadas ver Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977, y G.S. Paulekuhn *et al.*, J. Med. Chem. 50:6665, 2007.

Los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan el significado entendido comúnmente por el experto en la materia a la que se refiere la presente invención, a menos que se indique lo contrario. En la presente memoria se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por el experto en la materia. Entre los trabajos de referencia estándares que proporcionan los principios generales de farmacología se incluyen The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman, 10a edición, McGraw Hill Companies inc., New York, 2001. Las materias primas y reactivos utilizados durante la preparación de dichos compuestos generalmente se encuentran disponibles de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos del experto en la materia proporcionados en las referencias. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos siguientes pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario. Se han descrito procedimientos sintéticos generales en un tratado tal como Reagents for Organic Synthesis, de Fieser y Fieser, Wiley & Sons, New York, volúmenes 1 a 21; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2a edición, Wiley-VCH, New York, 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost e I. Fleming (editores), vols. 1 a 9, Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y C.W. Rees (editores), Pergamon, Oxford, vols. 1 a 9, 1984; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky y C.W. Rees (editores), Pergamon, Oxford, vols. 1 a 11, 1996; y Organic Reactions, Wiley & Sons, New York, 1991, volúmenes 1 a 40, y resultarán familiares para el experto en la materia.

En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  and  $n$  son tales como los definidos anteriormente en la presente memoria.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o dicho heteroarilo se sustituyen con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ ,  $n$  es cero, y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquilenos  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o hidroxilo,  $R^2$  es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o heteroarilo se sustituyen con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ ,  $n$  es cero y  $R^3$  es  $CF_3$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que X es CH,  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o dicho heteroarilo se sustituyen con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ ,  $n$  es cero, y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquilenos  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o dicho heteroarilo se sustituyen con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ ,  $n$  es cero, y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquilenos  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$  en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ . En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que X es CH,  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$  en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que X es CH,  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es piridinilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$  en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$  en el que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  conjuntamente son alquileno  $C_2$  y  $R^4$  es alquilo  $C_{1-3}$ , ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o hidroxilo,  $R^2$  es  $NR^aR^b$  y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  con alquileno  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o hidroxilo,  $R^2$  es  $NR^aR^b$  y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o hidroxilo,  $R^2$  es N1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o hidroxilo,  $R^2$  es N-(S)-1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ .

En todavía otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o hidroxilo,  $R^2$  es N-(S)-1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o dicho heteroarilo se sustituyen con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero, y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquileno  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o heteroarilo se sustituyen con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además se seleccionan independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CF_3$ .

5 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

10 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

15 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es 2,4-dioxo-tetrahidro-pirimidín-1-ilo,  $R^2$  es piridinilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

20 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  conjuntamente con alquileo  $C_2$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .  
 25 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es  $NR^aR^b$  y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquileo  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .

30 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es  $NR^aR^b$  y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ .

35 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo,  $R^2$  es N1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ .

40 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es N-(S)-1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ .

45 En todavía otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es N-(S)-1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida y  $R^3$  es  $CF_3$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$ .

50 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^5$  es hidrógeno o metilo,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

55 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$  es  $R^{1c}$ ,  $R^5$  es hidrógeno o metilo,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

60 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que  $R^1$  es  $R^{1e}$ ,  $R^5$  es hidrógeno o metilo,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto seleccionado de la TABLA 1.

65 En otra realización de la presente invención se proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que necesita del mismo, que comprende administrar una cantidad



terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  y  $n$  son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

En otra realización de la presente invención se proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que necesita del mismo, que comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  y  $n$  son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y por lo menos un modulador del sistema inmunológico y/o por lo menos un agente antivírico que inhiba la replicación del VHC.

En otra realización de la presente invención se proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de una enfermedad causada por VHC en un paciente que necesita del mismo, que comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  y  $n$  son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y por lo menos un modulador del sistema inmunológico seleccionado de entre interferón, interleuquina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de colonias.

En otra realización de la presente invención se proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que necesita del mismo, que comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  y  $n$  son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y un interferón o interferón derivatizado químicamente.

En otra realización de la presente invención se proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que necesita del mismo, que comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  y  $n$  son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y otro compuesto antivírico seleccionado de entre el grupo que consiste de un inhibidor de proteasa de VHC, otro inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de helicasa de VHC, un inhibidor de primasa de VHC y un inhibidor de la fusión del VHC.

En otra realización de la presente invención se proporciona compuestos para uso en un método para inhibir la replicación vírica en una célula mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  y  $n$  son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, mezclados con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización de la presente invención se proporciona una composición que comprende un compuesto según la fórmula I, en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  y  $n$  son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria sin limitación adicional, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo hidrocarburo monovalente saturado de cadena no ramificada o ramificada, que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. El término "alquilo  $C_{1-6}$ " tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 6 carbonos. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos de alquilo inferior, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, neopentilo, hexilo y octilo. Puede sustituirse cualquier enlace de hidrógeno de un carbono por un enlace de deteurio de un carbono sin apartarse del alcance de la invención.

Las definiciones indicadas en la presente memoria pueden conectarse para formar combinaciones químicamente relevantes, tales como "heteroalquilarilo", haloalquilheteroarilo", arilalquilheterocicililo", alquilcarbonilo", "alcoialquilo" y similares. En el caso de que el término "alquilo" se utilice como sufijo tras otro término, tal como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", se pretende que haga referencia a que un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, se sustituye con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo denominado específicamente. De esta manera, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno a dos sustituyentes fenilo, y de esta manera incluye bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que presenta uno a dos sustituyentes alquilamino. El término "hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, y similares. De acuerdo con lo anterior, tal como se utiliza en la presente memoria, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo definido posteriormente. El término -(ar)alquilo se refiere a un grupo alquilo o aralquilo no sustituido. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere a un grupo arilo o heteroarilo.

El término "alquileno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo  $(CH_2)_n$  o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo  $-CHMe$  o  $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ), a menos que se indique lo contrario. El término alquileno  $C_{0-4}$  se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado que comprende entre 1 y 4 átomos de carbono, o en el caso de  $C_0$ , se omite el radical alquileno. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileno no se encuentran unidas al mismo átomo. Entre los ejemplos de radicales

alquileo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno y 2-etilbutileno.

El término "alcoxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que alquilo es tal como se ha definido anteriormente, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo los isómeros de los mismos. La expresión "alcoxi inferior" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi C<sub>1-10</sub>" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo O-alquilo en el que el alquilo es C<sub>1-10</sub>.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo de cadena no ramificada o ramificada tal como se ha definido anteriormente, en el que se sustituyen 1, 2, 3 ó más átomos de hidrógeno por un halógeno. Son ejemplos, 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo ó 2,2,2-trifluoroetilo. El término "fluoroalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo haloalquilo en el que el halógeno es flúor.

El término "acilo" (o "alcanoilo") tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)R, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior tal como se define en la presente memoria. El término "alquilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)R, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria. El término acilo C<sub>1-6</sub> o "alcanoilo" se refiere a un grupo -C(=O)R que contiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo acilo C<sub>1</sub> es el grupo formilo en el que R=H, y un grupo acilo C<sub>6</sub> se refiere a hexanoilo en el caso de que la cadena alquilo sea no ramificada. El término "arilcarbonilo" o "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula C(=O)R, en la que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo "arilcarbonilo" o "arilo" en el que R es fenilo.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo de fórmula -S(=O)<sub>2</sub>R, en la que R es alquilo o arilo respectivamente, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria. El término "alquilsulfonamido C<sub>1-3</sub>" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo RSO<sub>2</sub>NH-, en el que R es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> tal como se define en la presente memoria. Los términos haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> se refieren a un compuesto S(=O)<sub>2</sub>R en el que R es haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, respectivamente.

Los términos "alquilsulfonilamido" y "arilsulfonilamido" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo de fórmula NR'S(=O)<sub>2</sub>R, en la que R es alquilo o arilo respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria. El término "sulfonilamino" puede utilizarse como prefijo, mientras que "sulfonilamida" es el sufijo correspondiente.

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "cicloalquilalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al radical R'R"-, en el que R' es un radical cicloalquilo tal como se ha definido en la presente memoria, y R" es un radical alquileo tal como se ha definido en la presente memoria, interpretando que el punto de unión del grupo cicloalquilalquilo se encuentra en el radical alquileo. Entre los ejemplos de radicales cicloalquilalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclopentiletilo. El término cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> se refiere al radical R'R" en el que R' es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y R" es alquileo C<sub>1-3</sub> tal como se ha definido en la presente memoria.

El término "halógeno" o "halo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "hidroxialquilo" y "alcoxialquilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno a tres átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes se sustituye o se sustituyen por grupos hidroxilo o alcoxi, respectivamente. Un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un sustituyente alquilo C<sub>1-6</sub> en el que se sustituyen 1 a 3 átomos de hidrógeno por un alcoxi C<sub>1-3</sub> y el punto de unión del alcoxi es el átomo de oxígeno.

Los términos "alcoxicarbonilo" y "ariloxicarbonilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo de fórmula -C(=O)OR en el que R es alquilo o arilo respectivamente, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria.

El término "ciano" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un carbono unido a un nitrógeno mediante un triple enlace, es decir -C≡N. El término "nitro" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -NO<sub>2</sub>. El término "carboxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -CO<sub>2</sub>H.

El término oxo se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O), es decir, a un grupo carbonilo.

El término "acilo" (o "alcanoilo") tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula  $-C(=O)R$ , en la que R es hidrógeno o alquilo inferior tal como se define en la presente memoria. El término "alquilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula  $-C(=O)R$ , en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria. El término acilo  $C_{1-6}$  o "alcanoilo" se refiere a un grupo  $-C(=O)R$  que contiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo acilo  $C_1$  es el grupo formilo en el que  $R=H$ , y un grupo acilo  $C_6$  se refiere a hexanoilo en el caso de que la cadena alquilo sea no ramificada. El término "arilcarbonilo" o "aroilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula  $C(=O)R$  en la que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo "arilcarbonilo" o "aroilo" en el que R es fenilo.

El término "heteroarilo" tal como se utiliza en la presente memoria sin definición o limitación adicional se refiere a anillos "piridinilo", "pirazinilo" y "piridazinilo". El término "piridina" ("piridinilo") se refiere a un anillo heteroaromático de seis elementos con un átomo de nitrógeno. Los términos "pirimidina" (pirimidinilo), "pirazina" ("pirazinilo") y "piridazina" ("piridazinilo") se refieren a un anillo heteroaromático no fusionado de seis elementos con dos átomos de nitrógeno dispuestos en una relación 1,3, 1,4 y 1,2, respectivamente. Los nombres de radical respectivos se indican entre paréntesis.

El término "sulfamoilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al radical  $-S(O)_2NH_2$ . Los términos "N-alquilsulfamoilo" y "N,N-dialquilsulfamoilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren al radical  $-S(O)_2NR'R''$ , en el que R' y R'' son hidrógeno y alquilo inferior, y R' y R'' son, independientemente, alquilo inferior, respectivamente. Entre los ejemplos de sustituyentes N-alquilsulfamoilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilaminosulfonilo e isopropilaminosulfonilo. Entre los ejemplos de sustituyentes N,N-dialquilsulfamoilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dimetilaminosulfonilo e isopropil-metilaminosulfonilo.

El término "carbamoilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al radical  $-CONH_2$ . El prefijo "N-alquilcarbamoilo" y "N,N-dialquilcarbamoilo" se refiere a un radical  $CONHR'$  o  $CONR'R''$ , respectivamente, en el que los grupos R' y R'' son, independientemente, alquilo, tal como se define en la presente memoria. El prefijo "N-arilcarbamoilo" se refiere al radical  $CONHR'$  en el que R' es un radical arilo tal como se define en la presente memoria.

Los términos "alquilsulfnilo" y "arilsulfnilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo de fórmula  $-S(=O)R$  en la que R es alquilo o arilo respectivamente, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo de fórmula  $-S(=O)_2R$ , en la que R es alquilo o arilo respectivamente, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria.

El término "bencilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical  $C_6H_5CH_2$  en el que el anillo fenilo, que opcionalmente puede sustituirse con uno o más, preferentemente uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique lo contrario.

El término "heteroarilo" tal como se utiliza en la presente memoria sin definición o limitación adicional se refiere a anillos "piridinilo", "pirazinilo" y "piridazinilo". El término "piridina" ("piridinilo") se refiere a un anillo heteroaromático de seis elementos con un átomo de nitrógeno. Los términos "pirimidina" (pirimidinilo), "pirazina" ("pirazinilo") y "piridazina" ("piridazinilo") se refieren a un anillo heteroaromático no fusionado de seis elementos con dos átomos de nitrógeno dispuestos en una relación 1,3, 1,4 y 1,2, respectivamente. Los nombres de radical respectivos se indican entre paréntesis.

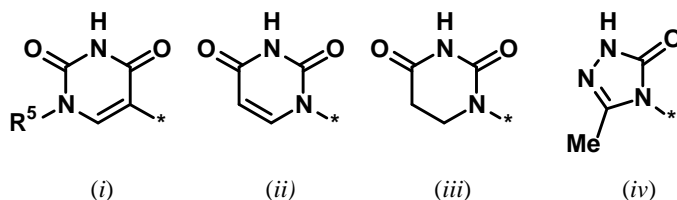
Los términos "oxetano" (oxetanilo), "tetrahidrofurano" (tetrahidrofuranilo) y "tetrahidropirano" (tetrahidropiranilo) se refieren a un anillo heterocíclico no fusionado de cuatro, cinco y seis elementos, respectivamente, conteniendo cada uno un átomo de oxígeno.

El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a fenilo.

La expresión "amina cíclica" se refiere a un anillo saturado de carbonos que contiene 3 a 6 átomos de carbono tal como se ha definido anteriormente, y en el que por lo menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste de N, O o S, por ejemplo piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, dioxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina, azetidina, en los que los átomos de carbono cíclicos se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o 2 átomos de hidrógeno en un carbono se sustituyen ambos

por oxo (=O). En el caso de que la amina cíclica sea una piperazina, un átomo de nitrógeno puede sustituirse opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub> o alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>.

Los términos (i) 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidín-5-ilo (en el caso de que R<sup>5</sup> sea H), (ii) 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilo, (iii) 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2H-pirimidín-1-ilo, o (iv) 3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-ilo se refieren a los grupos siguientes:



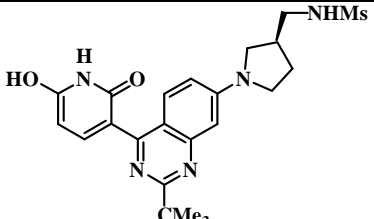
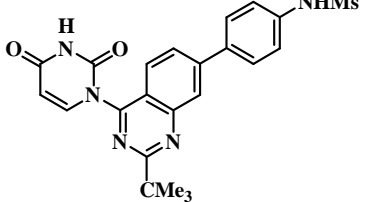
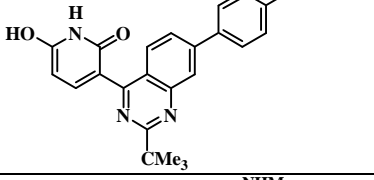
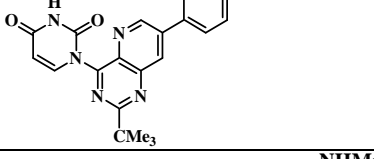
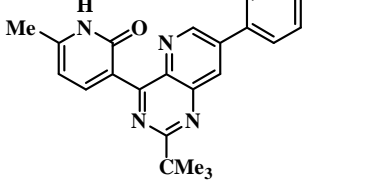
3-oxo-3,4-dihidro-pirazín-2-ilo, (ii) 3-oxo-2,3-dihidro-piridazín-4-ilo, (iii) 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-ona-5-ilo, (iv) 2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-ilo, (v) 6-oxo-1,6-dihidro-[1,2,4]triazin-5-ilo, y (vi)

Entre las abreviaturas utilizadas comúnmente se incluyen: acetilo (Ac), acuoso (aq.), atmósferas (Atm), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo (BINAP), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), di-*tert*-butilpirocarbonato o anhídrido de boc (BOC<sub>2</sub>O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro de los Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonilo diimidazol (CDI), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), dietil azodicarboxilato (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), etil-éster de ácido 2-etoxi-2H-quinolín-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), metanol (MeOH), punto de fusión (mp), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), éter metil *tert*-butílico (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (rt o RT), satd. (saturado), *tert*-butildimetilsililo o t-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et<sub>3</sub>N), triflato o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), tetrametiletildiamina (TMEDA), trimetilsililo o Me<sub>3</sub>Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (TsOH o pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, incluyendo los prefijos normal (*n*), *iso* (*i*-), secundario (*sec*-), terciario (*terc*-) y *neo*-presentan los significados habituales en el caso de que se utilicen con un grupo alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

En la Tabla siguiente se proporcionan ejemplos de compuestos representativos comprendidos en la presente invención y dentro del alcance de la invención. Dichos ejemplos y preparaciones, a continuación, se proporcionan para permitir que el experto en la materia entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención. No debe considerarse que son limitativos del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AUTONOM<sup>TM</sup> v. 4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. En el caso de que exista una discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre proporcionado a dicha estructura, la estructura ilustrada debe presentar más peso. Además, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada en, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o parte de estructura debe interpretarse que comprende todos los estereoisómeros de la misma.

TABLA I				
Com puest o n°	estructura	IC <sub>50</sub> (μmol) <sup>1</sup>	MP	MS
I-1				463

I-2		0,0035	205,8 207,9	-	473
I-3		<0,0001	186,0 190,0	-	466
I-4		0,0024			465
I-5		0,0055			467
I-6		0,0097			464
1. Ensayo de polimerasa del VHC (Ejemplo 7)					

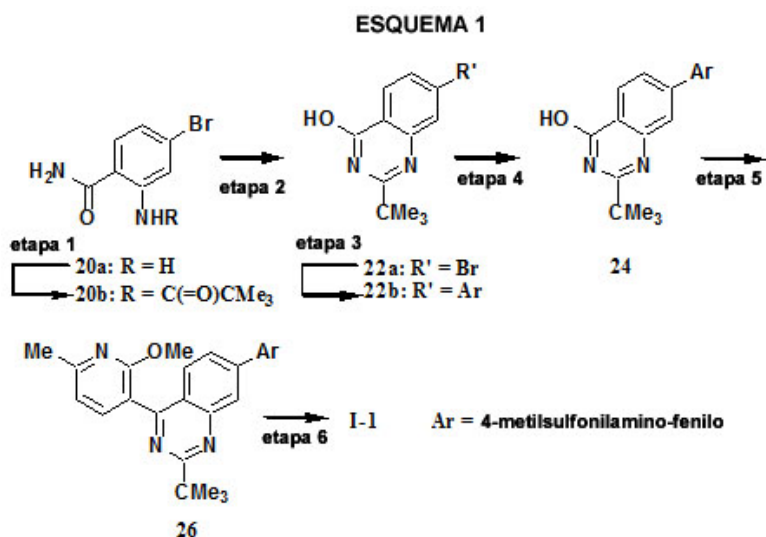
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de métodos que se muestran en los esquemas ilustrativos de reacción sintética mostrados y descritos posteriormente. Las materias primas y reactivos utilizados durante la preparación de dichos compuestos generalmente se encuentran disponibles de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos del experto en la materia siguiendo procedimientos proporcionados en referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, volúmenes 1 a 21; R.C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2a edición, Wiley-VCH, New York, 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost e I. Fleming (editores), vols. 1 a 9, Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky y C.W. Rees (editores), Pergamon, Oxford, vols. 1 a 9, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A.R. Katritzky y C.W. Rees (editores), Pergamon, Oxford, vols. 1 a 11, 1996; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons, New York, 1991, volúmenes 1 a 40. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse diversas modificaciones de dichos esquemas de reacción sintética, que podrá concebir el experto en la materia tras consultar la exposición contenida en la presente solicitud.

Las materias primas y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse, si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitación, la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía, y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a una temperatura de reacción comprendida entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más preferente y convenientemente a aproximadamente la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 20°C.

Algunos compuestos en los esquemas siguientes se ilustran con sustituyentes generalizados; sin embargo, el experto en la materia apreciará inmediatamente que puede modificarse la naturaleza de los grupos R para proporcionar los diversos compuestos contemplados en la presente invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares y son bien conocidas condiciones alternativas. Las secuencias de reacción en los ejemplos siguientes no pretenden limitar el alcance de la invención según las reivindicaciones.

5



Se preparan derivados quinazolinona comprendidos dentro del alcance de la presente invención, a partir de 7-bromo-4-hidroxi-2-terc-butil-quinazolinona (22a). La preparación de 22a se lleva a cabo mediante ciclización de 20b, que se prepara mediante acetilación de 5-bromo-antranilimida. El sustituyente 4-metanosulfonamida se introduce mediante acoplamiento catalizado por paladio del ácido 4-metanosulfonamido-fenil-borónico y 22a utilizando el protocolo de Suzuki.

10

15

La reacción de Suzuki es un acoplamiento catalizado por paladio de un ácido borónico ( $\text{R}-\text{B}(\text{OH})_2$ ) en el que R es arilo o vinilo) con un haluro o triflato de arilo o vinilo ( $\text{R}'\text{Y}$  en el que  $\text{R}'$ =arilo o vinilo,  $\text{Y}$ =haluro o  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ), proporcionando un compuesto  $\text{R}-\text{R}'$ . Entre los catalizadores típicos se incluyen  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ . Con  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , pueden acoplarse compuestos primarios de alquil-borano con haluro o triflato de arilo o vinilo sin eliminación  $\beta$ . Se han identificado catalizadores altamente activos (ver, por ejemplo, J.P. Wolfe *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 121(41):9550-9561, 1999, y A.F. Littke *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 122(17):4020-4028, 2000). La reacción puede llevarse a cabo en una diversidad de solventes orgánicos, incluyendo tolueno, THF, dioxano, 1,2-dicloroetano, DMF, PhMe, MeOH, DMSO y acetonitrilo, solventes acuosos y bajo condiciones bifásicas. Las reacciones típicamente se llevan a cabo a una temperatura entre aproximadamente la ambiente y aproximadamente 150°C. Los aditivos (por ejemplo CsF, KF, TIOH, NaOEt y KOH) con frecuencia aceleran el acoplamiento. Existe un gran número de parámetros en la reacción de Suzuki, entre ellos la fuente de paladio, el ligando, los aditivos y la temperatura, y las condiciones óptimas en ocasiones requieren la optimización de los parámetros para un par dado de reactivos. A.F. Littke *et al.*, *supra*, dan a conocer las condiciones para el acoplamiento cruzado de Suzuki con ácidos arilborónicos a alto rendimiento a temperatura ambiente utilizando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{terc-bu})_3$  y las condiciones para el acoplamiento cruzado de triflatos de arilo y de vinilo utilizando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3$  a temperatura ambiente. J.P. Wolf *et al.*, *supra*, dan a conocer las condiciones eficientes para el acoplamiento cruzado de Suzuki utilizando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{o}-(\text{di-terc-butilfosfino})\text{bifenilo}$  u  $\text{o}-(\text{diciclohexilfosfino})\text{bifenilo}$ . El experto en la materia podrá determinar las condiciones óptimas sin necesidad de experimentación indebida.

20

25

30

35

La introducción de un sustituyente amina,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , lleva a cabo una aminación catalizada por paladio. El desplazamiento de un grupo saliente adecuado tal como un sustituyente cloro, bromo, yodo, mesilato (metanosulfonato) o triflato (trifluoro-metanosulfonato) en un anillo arilo o heteroarilo por parte de minas se ha convertido en un procedimiento bien establecido (por ejemplo acoplamiento de Buchwald-Hartwig, ver (a) J.P. Wolfe, S. Wagaw y S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 118:7215-7216, 1996, (b) J.P. Wolfe y S.L. Buchwald, Tetrahedron Lett. 38:6359-6362, 1997; (c) J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux y S.L. Buchwald, Acc. Chem. Res. 31:805-818, 1998; (d) B.H. Yang y S.L. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576:125-146, 1999; (e) J.F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. 37:2046-2067, 1998). La aminación de un haluro o sulfonato de (hetero)arilo se cataliza con un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenaacetona)dipaladio(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , un ligando fosfina tal como trifenilfosfina, *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (X-Phos), (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina (Josiphos; ver Q. Shen, S. Shekhar, J.P. Stambuli y J.F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. 44:1371-1375, 2005),  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3$ ,  $\text{P}(\text{orto-Tol})_3$  o  $\text{P}(\text{terc-Bu})_3$ . Se utilizan comúnmente aditivos básicos tales como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  o KO-terc-Bu en un solvente como tolueno, EtOH, DME, dioxano o agua, o mezclas de los mismos. La formación de C-N puede llevarse a cabo a

40

45

temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, en donde el calentamiento puede conseguirse convencionalmente o mediante irradiación con microondas (ver también Palladium(0) Complexes in Organic Chemistry, en: Organometallics in Synthesis (editor M. Schlosser), capítulo 4, 2a edición, 2002, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, Reino Unido, y D. Prim *et al.*, Tetrahedron 58:2041-2075, 2002).

Posteriormente se introduce el sustituyente heteroarilo mediante la conversión del grupo 4-hidroxi en el cloruro correspondiente realizada con  $\text{POCl}_3$ . Los ácidos 2-metoxi-piridín-3-il-borónicos opcionalmente sustituidos (o los ésteres de ácido borónico correspondientes) pueden someterse a acoplamiento de Suzuki con 24, proporcionando 26, que se desmetila con  $\text{HBr}/\text{HOAc}$  para proporcionar el producto deseado.

Entre los ácidos borónicos que resultan útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácido 2-metoxi-piridín-3-il-borónico (CASRN 163105-90-6), ácido 2-benciloxi-3-piridín-borónico, ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-borónico (CASRN 951655-49-5), ácido 5-fluoro-2-metoxi-3-piridín-borónico (CASRN 957120-32-9), ácido 2-metoxi-6-metil-piridín-3-ilo (CASRN 1000802-75-4), ácido 5-cloro-2-metoxi-piridín-3-il-borónico (CASRN 943153-22-8), ácido 2,6-dimetoxi-piridín-3-il-borónico (CASRN 221006-70-8) o ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidín-5-il-borónico (CASRN 70523-22-7). El experto en la materia reconocerá que los ácidos borónicos y los ésteres borónicos, tales como el radical 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-ilo pueden utilizarse intercambiabilmente en el acoplamiento de Suzuki.

Alternativamente, puede introducirse 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilo mediante una reacción de aminación de arilo catalizada por cobre desplazando un haluro de arilo con uracilo. Se han publicado numerosos procedimientos para la aminación de arilo catalizada por  $\text{CuI}$  (R. Wagner *et al.*, patente WO n° 2009/039127, dan a conocer el desplazamiento catalizado por  $\text{CuI}$  de un haluro de arilo por uracilo). El dibromuro 42 preparado mediante monobromación secuencial de 3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofurano se sometió en primer lugar a acoplamiento de Suzuki con 29, proporcionando 44 y el producto isomérico de acoplamiento. Se separaron los isómeros y se aminaron ambos con uracilo,  $\text{CuI}$ , (2-ciano-fenil)-piridín-2-carboxamida y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , proporcionando I-1 e I-4.

Se prepararon los derivados análogos de pirido[3,2-d]pirimidina de modo análogo, excepto en que 20a se sustituyó por 3-amino-5-bromo-piridín-2-il-carboxamida. La introducción de los sustituyentes en las posiciones 4 y 7 puede llevarse a cabo tal como se ha indicado anteriormente.

Los compuestos en los que  $\text{R}^1$  es  $\text{R}^{1b}$  y  $\text{R}^5$  es alquilo  $\text{C}_{1-3}$  pueden prepararse mediante acoplamiento catalizado por paladio del ácido 2,4-dimetoxi-pirimidín-5-ilo (o un éster del mismo) y el tratamiento posterior del aducto con yoduro de metilo (o equivalente del mismo), produciendo un derivado 4-metoxi-1-metil-2-oxo-1H-pirimidín-5-ilo que puede tratarse con  $\text{HBr}/\text{HOAc}$  tal como se ha descrito en la presente memoria, proporcionando un análogo 1-metil-2,4-dioxo-1H-pirimidín-5-ilo. Los compuestos en los que  $\text{R}^1$  es  $\text{R}^{1e}$  se preparan a partir de los derivados 4-amino correspondientes, que pueden prepararse tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. La elaboración de la triazolona se lleva a cabo mediante tratamiento de la amina con ortoacetato de trietilo y metil-carboxilato de hidrazina bajo condiciones suavemente ácidas y la posterior ciclización con un alcóxido alcalino.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de VHC puede medirse mediante cualquiera de los métodos adecuados conocidos por el experto en la materia, incluyendo ensayos *in vivo* e *in vitro*. Por ejemplo, la actividad inhibidora de NS5B del VHC de los compuestos de fórmula I puede determinarse utilizando procedimientos de ensayo estándares descritos en Behrens *et al.*, EMBO J. 15:12-22, 1996; Lohmann *et al.*, Virology 249:108-118, 1998, y Ranjith-Kumar *et al.*, J. Virology 75:8615-8623, 2001. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención presentan actividad demostrada de inhibición *in vitro* de NS5B del VHC en dichos ensayos estándares. Las condiciones del ensayo de polimerasa de VHC utilizadas para los compuestos de la presente invención se indican en el Ejemplo 8. Se han desarrollado sistemas celulares de replicón para VHC en los que las proteínas no estructurales replican establemente ARN vírico subgenómico en células Huh7 (V. Lohmann *et al.*, Science 285:110, 1999, y K.J. Blight *et al.*, Science 290:1972, 2000). Las condiciones del ensayo celular de replicón utilizadas para los compuestos de la presente invención se indican en el Ejemplo 4. En ausencia de una replicasa funcional purificada del VHC consistente de proteínas no estructurales víricas y del huésped, nuestra comprensión de la síntesis del ARN de los virus Flaviviridae procede de estudios con ARN polimerasas dependientes de ARN recombinantes activas y la validación de estos estudios en el sistema de replicón de VHC. Los ensayos bioquímicos de inhibición de la polimerasa de VHC purificada recombinante con compuestos *in vitro* pueden validarse utilizando el sistema de replicón en el que la polimerasa se encuentra dentro de un complejo de replicasa, asociada a otros polipéptidos víricos y celulares en proporciones estequiométricamente correctas. La demostración de la inhibición en ensayos celulares de la replicación del VHC podría ser más predictiva de la función *in vivo* que la demostración *in vitro* de la actividad inhibidora de NS5B de VHC en ensayos bioquímicos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación y portadores de administración oral. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención resultan eficaces al administrarse mediante otras vías de administración, incluyendo la administración continua (sonda intravenosa) tópica parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal, nasal, mediante inhalación y

mediante supositorios, entre otras vías de administración. El modo preferente de administración preferente puede ser generalmente oral, utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse según la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al ingrediente activo.

5 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, conjuntamente con uno o más excipientes, portadores o diluyentes convencionales, puede prepararse en forma de composiciones y dosis unitarias farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva  
10 adecuada del ingrediente activo en proporción al intervalo de dosis diarias que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Una preparación típica  
15 contiene entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). La expresión "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados. El término "excipiente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto que resulta útil para  
20 preparar una composición farmacéutica, generalmente segura, no tóxica y que no resulta indeseable ni biológicamente ni de otro modo, y que incluye excipientes que resultan aceptables para la utilización veterinaria, así como para la utilización farmacéutica humana. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos, aunque generalmente se administran mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticos adecuados seleccionados según la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica  
25 estándar.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y que no resulta indeseable ni biológicamente ni de otro modo, y que incluye lo que resulta aceptable para la utilización farmacéutica humana.

30 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede proporcionar inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al ingrediente activo que no se encontraba en la forma no sal, e incluso puede afectar positivamente a la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto se refiere a una sal que resulta  
35 farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido  
40 tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido  
45 hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares, o (2) sales formadas al sustituir un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion alcalino-térreo, o un ion de aluminio, o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

50 Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el  
55 componente activo generalmente se mezcla con el portador que presenta la capacidad ligante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Entre los portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del  
60 componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.

Entre las formulaciones líquidas que también resultan adecuadas para la administración oral se incluyen las formulaciones líquidas, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Entre  
65 ellas se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su utilización. Pueden prepararse emulsiones en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de



- propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores y espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas pre-rellenadas, la infusión de un volumen reducido o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentarse en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de soluciones para la constitución antes de la utilización con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógenos estéril.
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Pueden formularse lociones con una base acuosa o aceitosa y generalmente también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y que se solidifique.
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen, además del ingrediente activo, portadores tales como los que es conocido de la técnica que resultan apropiados. Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma individual o multidosis. En el último caso, de un cuentagotas o una pipeta, el paciente puede llevarlo a cabo mediante la administración de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, lo anterior puede conseguirse, por ejemplo, por medio de una bomba de spray atomizadora-dosificadora.
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración mediante aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. Los compuestos generalmente presentan un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un surfactante, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de unos polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados del almidón, tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en paquetes blíster a partir de los que los polvos pueden administrarse por medio de un inhalador.
- Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente resulte crucial. Los compuestos en sistemas de administración transdérmica con frecuencia se unen a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de la penetración, por ejemplo Azone (1-

dodecilaza-cicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble para lípidos, por ejemplo goma silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

5 Las formulaciones adecuadas, conjuntamente con portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticos, se describen en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Un científico de formulación experto puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria, proporcionando numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin provocar que las composiciones de la presente invención resulten inestables o comprometan su actividad terapéutica.

15 La modificación de los presentes compuestos para incrementar su solubilidad en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación en sal, esterificación, etc.), que se encuentran perfectamente comprendidos dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia. También se encuentra perfectamente comprendido dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

20 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajusta a los requisitos individuales en cada caso particular. La dosis puede variar dentro de amplios límites, dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se trata al paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del médico responsable. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal al día debería resultar apropiada en la monoterapia y/o en la terapia de combinación. Una dosis diaria preferente de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, y todavía más preferentemente entre 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosis sería de entre aproximadamente 7 mg y 0,7 g al día. La dosis diaria puede administrarse en forma de una sola dosis o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis al día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más bajas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, se incrementa la dosis en incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. El experto ordinario en la materia en el tratamiento de las enfermedades indicadas en la presente memoria será capaz, sin necesidad de experimentación indebida y apoyándose en conocimientos personales, experiencia y las enseñanzas de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

40 En realizaciones de la invención, el compuesto activo o una sal pueden administrarse en combinación con otro agente antivírico tal como ribavirina, un nucleósido inhibidor de polimerasa de VHC, otro inhibidor no nucleósido de polimerasa de VHC o un inhibidor de proteasa de VHC. En el caso de que el compuesto activo o su derivado o sal se administren en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede incrementarse respecto a la del compuesto parental. En el caso de que el tratamiento sea una terapia de combinación, dicha administración puede ser simultánea o secuencial con respecto a la de los derivados nucleósidos. De esta manera, la expresión "administración simultánea" tal como se utiliza en la presente memoria incluye la administración de los agentes simultáneamente o en diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes simultáneamente puede conseguirse con una única formulación que contenga dos o más ingredientes activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único agente activo.

50 Se entenderá que las referencias en la presente memoria al tratamiento se extienden a la profilaxis además de al tratamiento de condiciones preexistentes. Además, el término "tratamiento" de una infección por VHC, tal como se utiliza en la presente memoria, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o de una condición asociada o mediada por la infección por VHC, o de los síntomas clínicos de la misma.

55 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajusta a los requisitos individuales en cada caso particular. La dosis puede variar dentro de amplios límites, dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se trata al paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del médico responsable. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal al día debería resultar apropiada en la monoterapia y/o en la terapia de combinación. Una dosis diaria preferente de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, y todavía más preferentemente entre 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosis sería de entre aproximadamente 7 mg y 0,7 g al día. La dosis diaria puede administrarse en forma de una sola dosis o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis al

día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más bajas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, se incrementa la dosis en incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. El experto ordinario en la materia en el tratamiento de las enfermedades indicadas en la presente memoria será capaz, sin necesidad de experimentación indebida y apoyándose en conocimientos personales, experiencia y las enseñanzas de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, y opcionalmente uno o más agentes antivíricos adicionales, es una cantidad efectiva para reducir la carga vírica o para conseguir una respuesta vírica sostenida a la terapia. Entre los indicadores útiles de una respuesta sostenida, además de la carga vírica, se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, la fibrosis hepática, la elevación de los niveles séricos de transaminasas y la actividad necroinflamatoria en el hígado. Un ejemplo común, que pretende ser ejemplar y no limitativo, de un marcador es la alanina transaminasa sérica (ALT), que se mide mediante ensayos clínicos estándares. En algunas realizaciones de la invención un régimen de tratamiento efectivo es uno que reduce los niveles de ALT hasta niveles inferiores a aproximadamente 45 IU/ml de suero.

La modificación de los presentes compuestos para incrementar su solubilidad en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación en sal, esterificación, etc.), que se encuentran perfectamente comprendidos dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia. También se encuentra perfectamente comprendido dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación y evaluación biológica de compuestos comprendidos dentro del alcance de la invención. Dichos ejemplos y preparaciones, a continuación, se proporcionan para permitir que el experto en la materia entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención. No debe considerarse que son limitativos del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

#### Ejemplo 1

N-{4-[2-terc-Butil-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-il)-quinazolín-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-1; ESQUEMA A)  
Etapa 1: A una suspensión de 20a (3 gramos, 14 mmoles, CASRN 112253-70-0) en DCM enfriada a 0°C y mantenida bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió TEA y se agitó la suspensión durante 15 minutos. A la suspensión se añadió lentamente cloruro de pivaloilo (1,68 gramos, 14 mmoles) y se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió nuevamente la solución a 0°C y se añadió una segunda alícuota de cloruro de pivaloilo (300 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, proporcionando 20 b, que se utilizaron sin purificación adicional.  
Etapa 2: A una suspensión de 20b (4,2 gramos, 14 mmoles) y EtOH (28 ml) se añadió NaOH acuoso (2,8 ml, 28 mmoles, solución 10 M) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 horas. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se neutralizó con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron, proporcionando 2,07 gramos de 22a en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3: Se cargó un vial para microondas con 22a (0,5 gramos, 1,78 mmoles), ácido 4-metanosulfonamido-fenilborónico (0,421 gramos, 1,96 mmoles, CASRN 380430-57-9), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,206 gramos, 0,178 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,566 gramos, 5,34 mmoles), MeOH (3 ml) y tolueno (1,5 ml). Se purgó el vial con Ar durante 5 minutos, se selló y se irradió en un sintetizador de microondas a 115°C. Se enfrió y se concentró la mezcla de reacción. El material insoluble se trituró con Et<sub>2</sub>O, proporcionando 0,55 gramos (84,3%) de 22b en forma de un sólido marrón.

Etapa 4: A una suspensión de 22b (0,1 gramos, 0,27 mmoles) en benceno (0,5 ml) se añadió secuencialmente dietilaniilina (73,0 µl, 0,45 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (14,8 µl). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas, se enfrió y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó secuencialmente con HCl 1 N, H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y solución hipersalina. La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó, proporcionando 24.

Etapa 5: Se cargó un vial con 24 (0,107 gramos, 0,274 mmoles), ácido 6-metil-2-metoxi-piridín-3-il-borónico (0,055 gramos, 0,33 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,010 gramos, 0,014 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,822 gramos, 0,268 mmoles), dioxano (1 ml) y H<sub>2</sub>O (0,25 ml), se purgó con Ar durante 10 minutos, se selló y se calentó durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se extrajo secuencialmente dos veces con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina. La solución resultante se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc al 10-30%), proporcionando 0,08 gramos de 26.

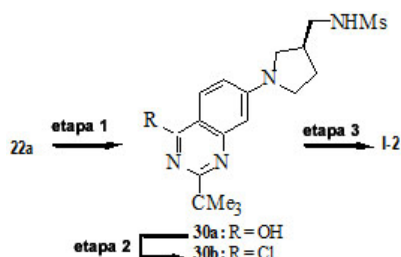
Etapa 6: Una mezcla de 26 (0,08 gramos, 0,169 mmoles), solución acuosa al 48% de HBr (52 µl) y HOAc se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 3 horas. Se enfrió el tubo y la mezcla se diluyó con EtOAc, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se había evaporado el

EtOAc y el sólido amarillo restante se filtró y se lavó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se secó el sólido a 70°C durante la noche en un horno de vacío, proporcionando I-1.

## Ejemplo 2

5

N-{4-[2-terc-Butil-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-il)-quinazolin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-2)



10 Se añadió N-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida (28)-TEA (1,05 ml, 7,5 mmoles) a una solución de (R)-3-(aminometil)-1-N-Boc-pirrolidina (1 gramo, 5 mmoles) en DCM (25 ml) a 0°C. A continuación, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,43 ml, 5,5 mmoles). Tras agitar a 0°C durante 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material crudo se trató con HCl 1 M en MeOH (25 ml) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida hasta obtener 0,95 gramos de 28 en forma de un sólido blanco.

15

Etapa 1 - Se cargó un vial con 22a (0,154 gramos, 0,55 mmoles), 28 (0,130 gramos, 0,6 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,17 mg, 0,03 mmoles), terc-butil-di-1-adamantilfosfina (19,7 mg, 0,06 mmoles, 321921-71-5), NaOAc (0,211 gramos) y tolueno (2 ml), se purgó con argón durante 10 minutos, se selló y se irradió en un sintetizador de microondas a 120°C durante 20 minutos. Se utilizó una película negra para recubrir las paredes del tubo y la mezcla se diluyó con DMSO seco (0,7 ml) y el vial se selló y se irradió a 120°C durante 20 minutos adicionales. Se enfrió la solución, se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó el extracto orgánico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc al 40-70%), proporcionando 30a.

20

Etapa 2 - La conversión de 20a en 30b se llevó a cabo con POCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1.

25

Etapa 3 - Se cargó un vial con 30b (0,025 gramos, 0,064 mmoles), uracilo (0,022 gramos, 0,19 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,042 gramos, 0,128 mmoles) y DMSO (0,5 ml), se selló y se calentó a 100°C durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó con SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc al 30-50%/hexano), proporcionando 14 mg de I-2 puro en forma de un sólido blanco.

30

## Ejemplo 3

Se preparó N-{4-[2-terc-butil-4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-quinazolin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-3) mediante aminación de 24 con uracilo siguiendo el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 2.

## Ejemplo 4

N-{4-[2-terc-Butil-4-(6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-il)-quinazolin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-4)

Se preparó N-{4-[2-terc-butil-4-(2,6-dimetoxi-piridín-3-il)-quinazolin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (32) mediante acoplamiento catalizado por paladio de 24 y ácido 2,6-dimetoxi-piridín-3-il-borónico siguiendo el procedimiento dado a conocer en la etapa 4 del Ejemplo 1.

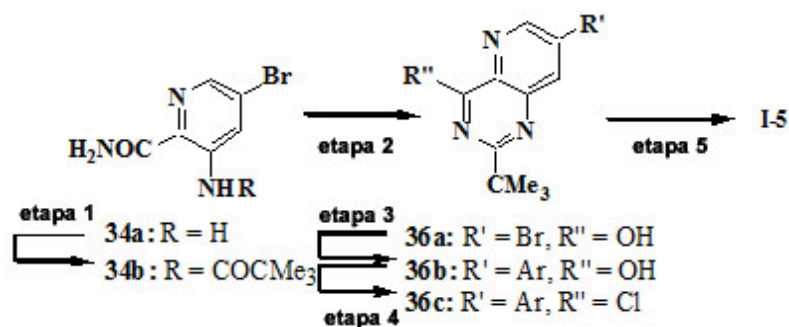
45

Etapa 1 - Se cargó un tubo sellable con 32 (115 mg, 2.330,223 mmoles), HOAc (1 ml) y HBr (56,7 mg, 0,700 mmoles). Se selló el tubo y se calentó a 60°C durante 2 horas. Tras dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió la alícuota de HBr y la solución se calentó a 70°C durante 3 horas adicionales. No se detectaron materias primas mediante tlc. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, resultando en un precipitado naranja. Se sacó mediante lavado el sólido del tubo utilizando EtOAc y se evaporó el filtrado. Se recogió el precipitado amarillo, se enjuagó intensamente con H<sub>2</sub>O, DCM y Et<sub>2</sub>O, y se secó en un horno de vacío a 70°C durante 1 hora, proporcionando 75,5 mg (69,6%) de I-4.

50

## Ejemplo 5

N-{4-[2-terc-Butil-4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidín-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-5)



Etapa 1 - A una solución de 34a (1,05 gramos, 4,86 mmoles, CASRN 669066-89-1), TEA (639 mg, 881  $\mu$ l, 6,32 mmoles) en DCM (15 ml) y THF (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (586 mg, 598  $\mu$ l, 4,86 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron otro equivalente de TEA y 0,5 eq. de cloruro de pivaloilo, y la solución se agitó durante el fin de semana. Se dividió la mezcla entre DCM y H<sub>2</sub>O y se neutralizó con HCl 1 N. Se lavó el extracto orgánico con solución hipersalina, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando 1,43 gramos (98%) de 34b, que se utilizaron sin purificación adicional.

Etapa 2 - Una solución de 34b (4,73 gramos, 15,8 mmoles) y NaOH (3,15 ml, 31,5 mmoles, solución 1 M de EtOH) y EtOH (31,5 ml) se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas, resultando en una solución homogénea. Se enfrió la reacción, se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El sólido naranja resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O, proporcionando 2,63 gramos (59,2%) de 36a en forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3 - Se cargó un tubo de microondas con 36a (463 mg, 1,64 mmoles), ácido 4-(metilsulfonamido)fenil-borónico (370 mg, 1,72 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (521 mg, 4,92 mmoles), MeOH (3 ml), tolueno (1,00 ml) y H<sub>2</sub>O (500  $\mu$ l). La mezcla se purgó con argón durante 10 minutos y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (94,8 mg, 82,0  $\mu$ moles). Se continuó la purga con argón durante 5 minutos adicionales. Se selló el vial y se calentó la reacción térmicamente a 120°C durante 8 horas. La mezcla formó una mezcla opaca amarilla no agitable. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se agitó con ácido acuoso, produciendo un sólido blanco insoluble que se filtró y se secó al vacío, proporcionando 0,606 gramos de 36b. La RMN era consistente con el producto deseado.

Etapa 4 - A una suspensión que contenía 36b (0,4 gramos, 1,07 mmoles), DIPEA (236 mg, 316  $\mu$ l, 1,83 mmoles) en benceno (3 ml) se añadió POCl<sub>3</sub> (98,8 mg, 60,1  $\mu$ l, 644  $\mu$ moles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió POCl<sub>3</sub> adicional (20  $\mu$ l) y se continuó el reflujo durante 3 horas adicionales. La reacción era lenta. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc, se agitó con hielo y se acidificó, ayudando a solubilizar el sólido marrón resultante. La mezcla se extrajo, y los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y solución hipersalina. La solución resultante se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó y se secó bajo alto vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc al 35-60%), proporcionando 0,151 gramos de 36c.

Etapa 5 - Se cargó un vial para microondas con 36c (62,5 mg, 160  $\mu$ moles), uracilo (53,8 mg, 480  $\mu$ moles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg, 320  $\mu$ moles) y DMSO (1,14 ml), proporcionando una suspensión marrón pálido. La mezcla se calentó térmicamente en un vial sellado a 120°C durante 4 horas. Se consumió la totalidad de las materias primas. Se purificó el producto crudo en una placa preparativa para TLC de SiO<sub>2</sub>, se reveló con MeOH al 7%/DCM, proporcionando 7,3 mg de I-5.

#### Ejemplo 6

N-{4-[2-terc-Butil-4-(6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-il)-quinazolin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-6)

Etapa 1 - Se cargó un vial con 36c (37 mg, 94,7  $\mu$ moles, Eq.), ácido 2-metoxi-6-metilpiridín-3-il-borónico (19,0 mg, 114  $\mu$ moles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92,5 mg, 284  $\mu$ moles), dioxano (2 ml) y H<sub>2</sub>O (500  $\mu$ l). La suspensión se purgó con argón, se añadió PdCl<sub>2</sub> (dppf) (3,46 mg, 4,73  $\mu$ moles), se selló el vial y se calentó térmicamente durante 1 hora a 120°C. Se dividió la mezcla entre EtOAc y H<sub>2</sub>O y se neutralizó con HCl 1 N. Se lavó el extracto orgánico con solución hipersalina, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el producto crudo en una placa preparativa para TLC de SiO<sub>2</sub>, se reveló con EtOAc al 30%/hexano, proporcionando 24,3 mg (53,8%) de N-(4-(2-terc-butil-4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida (38).

Etapa 2 - Se cargó un vial sellable con 38 (24,3 mg, 50,9  $\mu$ moles), HBr (25,7 mg, 17,3  $\mu$ l, 153  $\mu$ moles) y HOAc (0,5 ml), se purgó con argón, se selló y se calentó a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo en una placa preparativa

para TLC de SiO<sub>2</sub>, se reveló con EtOAc al 50%/hexano, proporcionando 20,4 mg de I-6.

Ejemplo 7

5 Actividad de ARN polimerasa NS5B del VHC.

Se midió la actividad enzimática de la polimerasa del VHC (NS5B570n-Con1) a partir de la incorporación de nucleótidos monofosfato marcados radioactivamente en productos de ARN insolubles en ácido. Se eliminó mediante filtración el sustrato marcado radioactivamente que no se había incorporado y se añadió líquido de centelleo a la placa de filtración lavada y secada que contenía el producto de ARN marcado radioactivamente. La cantidad de producto ARN generado por NS5B570-Con1 al final de la reacción era directamente proporcional a la cantidad de luz emitida por el líquido de centelleo.

La polimerasa de VHC etiquetada N-terminalmente con 6 histidinas, derivada de la cepa Con1 de VHC, genotipo 1b (NS5B570n-Con1) contiene una delección de 21 aminoácidos en el extremo C-terminal en comparación con la polimerasa de longitud completa del VHC y se purificó a partir de la cepa *E. coli* BL21(DE) pLysS. El constructo, que contenía la secuencia codificante de VHC NS5B Con1 (GenBank n° de acceso AJ242654) se insertó en el constructo plásmido pET17b, cadena abajo de un casete de expresión de promotor de T7 y se transformó en *E. coli*. Se cultivó una única colonia durante la noche a modo de cultivo inicial y se utilizó posteriormente para inocular 10 litros de medio LB suplementado con 100 µg/ml de ampicilina a 37°C. Se indujo la expresión de proteínas mediante la adición de isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,25 mM tras alcanzarse una densidad óptica a 600 nM del cultivo de entre 0,6 y 0,8, y las células se recolectaron tras 16 a 18 horas a 30°C. Se purificó NS5B570n-Con1 hasta la homogeneidad utilizando un protocolo de tres etapas que incluía la posterior cromatografía de columna en resinas Ni-NTA, SP-Sepharose HP y Superdex-75.

Cada 50 µl de reacción enzimática contenían 20 nM de molde de ARN derivado de la secuencia complementaria del sitio interno de entrada ribosómica (ciRES), 20 nM de enzima NS5B570n-Con1, 0,5 µCi de UTP tritiada (Perkin-Elmer, n° de catálogo TRK-412; actividad específica: 30 a 60 Ci/mmol; concentración de solución madre de entre 7,5x10<sup>-5</sup> M y 20,6x10<sup>-6</sup> M), 1 µM de cada uno de ATP, CTP y GTP, Tris-HCl 40 mM, pH 8,0, NaCl 40 mM, DTT 4 mM (ditiotreitól), MgCl<sub>2</sub> 4 mM y 5 µl de compuesto diluido en serie en DMSO. Las mezclas de reacción se ensamblaron en placas de filtración de 96 pocillos (n° de cat. MADVN0B, Millipore Co.) y se incubaron durante 2 horas a 30°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de ácido tricloroacético al 10% (v/v) concentración final, y se incubaron durante 40 minutos a 4°C. Las reacciones se filtraron, se lavaron con 8 volúmenes de reacción de ácido tricloroacético al 10% (v/v), 4 volúmenes de reacción de etanol al 70% (v/v), se secaron al aire, y se añadieron 25 µl de líquido de centelleo (Microscint 20, Perkin-Elmer) a cada pocillo de reacción.

Se convirtió la cantidad de luz emitida por el líquido de centelleo en pulsos por minuto (CPM) en un lector de placas Topcount® (Perkin-Elmer, intervalo de energías: inferior, modo de eficiencia: normal, tiempo de recuento: 1 minuto, sustracción del fondo: no, reducción de interferencia: apagada).

Se analizaron los datos en Excel® (Microsoft®) y ActivityBase® (idbs®). La reacción en ausencia de enzima se utilizó para determinar la señal de fondo, que se sustrajo de las reacciones enzimáticas. Se llevaron a cabo reacciones de control positivo en ausencia de compuesto, a partir de las cuales se fijó la actividad de fondo corregida como 100% de actividad de polimerasa. Todos los datos se expresaron como porcentajes del control positivo. La concentración de compuesto a la que se reducía la tasa catalizada enzimáticamente de síntesis de ARN en un 50% (IC<sub>50</sub>) se calculó mediante ajuste de la ecuación (i) a los datos en donde "Y"

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

50 corresponde a la actividad enzimática relativa (en %), "%min" es la actividad relativa residual a una concentración saturante de compuesto, "%Max" es la actividad enzimática máxima relativa, "X" corresponde a la concentración de compuesto y "S" es el coeficiente (o pendiente) de Hill.

Ejemplo 8

55 Ensayo de replicón de VHC

El presente ensayo mide la capacidad de los compuestos de fórmula I de inhibir la replicación del ARN del VHC, y por lo tanto su utilidad potencial para el tratamiento de las infecciones por VHC. El ensayo utiliza un informador como simple lectura del nivel intracelular de ARN de replicón de VHC. Se introdujo el gen de luciferasa de *Renilla* en

el primer marco de lectura abierta de un constructo de replicón de genotipo 1b, NK5.1 (N. Krieger *et al.*, J. Virol. 75(10):4614, 2001), inmediatamente después de la secuencia del sitio interno de entrada ribosómica (IRES), y se fusionó con el gen de la neomicina fosfotransferasa (NPTII) mediante un péptido 2A de autocorte procedente del virus de la fiebre aftosa (M.D. Ryan y J. Drew, EMBO 13(4):928-933, 1994). Tras la transcripción *in vitro*, el ARN se electroporó en células Huh7 de hepatoma humano y se aislaron y expandieron las colonias resistentes a G418. La línea celular establemente seleccionada 2209-23 contiene ARN subgenómico replicativo del VHC, y la actividad de la luciferasa de *Renilla* expresada por el replicón refleja su nivel de ARN en las células. El ensayo se llevó a cabo en placas por duplicado, una blanca opaca y la otra transparente, con el fin de medir la actividad antivírica y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo, asegurándose que la actividad observada no se debía a una reducción de la proliferación celular o debido a la muerte celular.

Las células de replicón del VHC (2209-23), que expresan el informador luciferasa de *Renilla*, se cultivaron en MEM de Dulbecco (Invitrogen, n° de cat. 10569-010) con suero de feto bovino al 5% (FBS, Invitrogen, n° de cat. 10082-147) y se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de 5.000 células por pocillo y se incubaron durante la noche. Veinticuatro horas después, se añadieron a las células diferentes diluciones de compuestos químicos en el medio de crecimiento, que después se incubaron adicionalmente a 37°C durante tres días. Al final del tiempo de incubación, las células en las placas blancas se recolectaron y se midió la actividad de luciferasa mediante la utilización del sistema de ensayo de luciferasa de *Renilla* (Promega, n° de cat. E2820). Todos los reactivos indicados en el párrafo siguiente se encontraban contenidos en el kit del fabricante, y se siguieron las instrucciones del fabricante para la preparación de los reactivos. Las células se lavaron una vez con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) (PBS) por pocillo y se lisaron con 20 µl de 1x tampón de lisis de kit de ensayo de luciferasa de *Renilla* previamente a la incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se insertó la placa en el luminómetro de microplacas Centro LB 960 (Berthold Technologies) y se inyectaron 100 µl de tampón de ensayo de luciferasa de *Renilla* en cada pocillo y se midieron las señales utilizando un tiempo de retardo de 2 segundos y un programa de medición de 2 segundos. IC<sub>50</sub>, la concentración del fármaco necesaria para reducir el nivel de replicón en un 50% en relación al valor de control de las células no tratadas, puede calcularse a partir del gráfico de porcentaje de reducción de la actividad de luciferasa frente a la concentración de fármaco, tal como se ha indicado anteriormente.

Se utilizó el reactivo WST-1 de Roche Diagnostics (n° de cat. 1644807) para el ensayo de citotoxicidad. Se añadieron diez µl de reactivo WST-1 a cada pocillo de las placas transparentes que incluían pocillos que contenían medio solo a modo de blancos. A continuación, se incubaron las células durante 2 horas a 37°C y se midió el valor de DO utilizando el lector de placas de microtitulación MRX Revelation (Lab System) a 450 nm (filtro de referencia a 650 nm). Nuevamente, CC<sub>50</sub>, la concentración del fármaco necesaria para reducir la proliferación celular en un 50% en relación al valor de control de las células no tratadas, puede calcularse a partir del gráfico de porcentaje de reducción del valor de WST-1 frente a la concentración de fármaco, tal como se ha indicado anteriormente.

TABLA II

Compuesto Número	Actividad replicón del VHC	de Actividad citotóxica
	IC <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
I-3	0.017	44

## Ejemplo 9

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención para la administración por varias vías se prepararon tal como se describe en el presente Ejemplo:

## Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20.0%
Lactosa	79.5%
Estearato de magnesio	0.5%

Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula es aproximadamente una dosis diaria total.

## Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

- 5 Se agruparon los ingredientes y se granularon utilizando un solvente tal como metanol. A continuación, se secó la formulación y se conformó en tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una tableteadora apropiada.

## Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabén	0,15 g
Propilparabén	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

10

Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para la administración oral.

## Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. para la isotonicidad
Agua para inyección hasta	100 ml

15

Se disolvió el ingrediente activo en una parte del agua para inyección. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para que la solución fuese isotónica. Se alcanzó el peso final de solución añadiendo el resto del agua para inyección; se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó bajo condiciones de esterilidad.

20

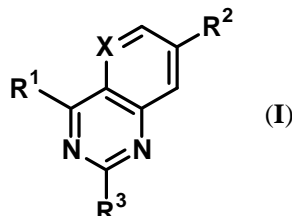
Las características dadas a conocer en la descripción anterior, o en las reivindicaciones, posteriormente, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para llevar a cabo la función dada a conocer, o de un método o procedimiento para alcanzar el resultado dado a conocer, según resulte apropiado, pueden, separadamente o en cualquier combinación de dichas características, utilizarse para poner en práctica la invención en diversas formas de la misma.

25



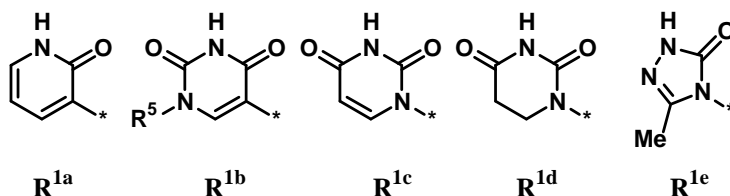
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I), en la que:



X es CH o N:

R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup>.



en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, y R<sup>1a</sup> se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o hidroxilo,

R<sup>2</sup> es (a) arilo, (b) heteroarilo o (c) NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que dicho arilo y dicho heteroarilo opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>d</sup>, ciano, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>.

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos son una amina cíclica sustituida independientemente con (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>d</sup>, en el que n es un número entre cero y dos, y además se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno,

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, O<sub>2</sub>SR<sup>4</sup>, en el que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son (i) independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> ó (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, o (ii) conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos son (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>X<sup>5</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, en el que X<sup>5</sup> es O, o NR<sup>g</sup> y R<sup>g</sup> son hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, acilo C<sub>1-3</sub> o alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>.

R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, CHR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> o CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>, en los que:

(i) R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1-3</sub>, CD<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, ciano o hidroxilo, o

(ii) conjuntamente, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son alquilenos C<sub>2-4</sub> y R<sup>4c</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, CD<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, halógeno, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, ciano o fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> conjuntamente con el carbono al que se encuentran unidos son 3-oxetanilo o tetrahidrofuran-2-ilo, o,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> es R<sup>1a</sup> opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o hidroxilo, R<sup>2</sup> es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o dicho heteroarilo se sustituyen con (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>d</sup> y además opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, n es cero, y R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> o CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>, en el que (i) R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1-3</sub> o CD<sub>3</sub>, o (ii) conjuntamente, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son alquilenos C<sub>2-4</sub> y R<sup>4c</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es fenilo y R<sup>3</sup> es CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>, en el que R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> son Me o CD<sub>3</sub>.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $R^{1a}$  opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o hidroxilo,  $R^2$  es  $NR^aR^b$  y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquilenos  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que  $NR^aR^b$  es N1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es (a) arilo o (b) heteroarilo en el que dicho arilo o dicho heteroarilo se sustituyen con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente se sustituyen independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero, y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquilenos  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que  $R^2$  es fenilo y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .
8. Compuesto según la reivindicación 1, en la que  $R^1$  es  $R^{1d}$ ,  $R^2$  es  $NR^aR^b$  y  $R^3$  es  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHR^{4a}R^{4b}$  o  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que (i)  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo  $C_{1-3}$  o  $CD_3$ , o (ii) conjuntamente,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son alquilenos  $C_{2-4}$  y  $R^{4c}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno, ciano o fluoroalquilo  $C_{1-2}$ .
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que  $NR^aR^b$  es N1-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida.
10. Compuesto según la reivindicación 1, en la que  $R^1$  es  $R^{1b}$ ,  $R^5$  es hidrógeno o metilo,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .
11. Compuesto según la reivindicación 1, en la que  $R^1$  es  $R^{1c}$ ,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .
12. Compuesto según la reivindicación 1, en la que  $R^1$  es  $R^{1e}$ ,  $R^2$  es fenilo sustituido con  $(CH_2)_nNR^cR^d$  y además opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de ciano, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,  $(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ,  $SO_2NH_2$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  y alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , n es cero y  $R^3$  es  $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ , en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son Me o  $CD_3$ .
13. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
- N*-{4-[2-*terc*-butil-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-il)-quinazolín-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;  
*N*-{4-[2-*terc*-butil-4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-quinazolín-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;  
*N*-{(S)-1-[2-*terc*-butil-4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-quinazolín-7-il]-pirrolidín-3-ilmetil}-metanosulfonamida;  
*N*-{4-[2-*terc*-butil-4-(6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-il)-quinazolín-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;  
*N*-{4-[2-*terc*-butil-4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-pirido[3,2-*d*]pirimidín-7-il]-fenil}-metanosulfonamida; y,  
*N*-{4-[2-*terc*-butil-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridín-3-il)-pirido[3,2-*d*]pirimidín-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;  
o,  
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.
15. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un virus de la hepatitis C (VHC).
16. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento o profilaxis de un virus de la hepatitis C (VHC).
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, mezclada con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.