

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 254**

51 Int. Cl.:

C07D 213/69 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2010 E 10720797 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2440528**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos antivirales**

30 Prioridad:

09.06.2009 US 185460 P

21.11.2009 US 263351 P

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

19.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DE VICENTE FIDALGO, JAVIER;
LI, JIM;
SCHOENFELD, RYAN CRAIG;
TALAMAS, FRANCISCO XAVIER y
TAYGERLY, JOSHUA PAUL GERGELY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 525 254 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 antivirales

- 5 La presente invención proporciona compuestos no nucleósidos de la fórmula I y ciertos derivados de los mismos, que son inhibidores de la polimerasa viral de RNA dependiente de RNA. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de las infecciones virales de RNA dependientes de RNA. Son especialmente útiles como inhibidores de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV), como inhibidores de la replicación del HCV y para el tratamiento de la infección de la hepatitis C.
- 10 El virus de la hepatitis C es la principal causa de enfermedades hepáticas crónicas en todo el mundo (Boyer, N. y col., J. Hepatol. 32, 98-112, 2000). Los pacientes infectados con el HCV corren el riesgo de desarrollar cirrosis de hígado y sufrir el consiguiente carcinoma hepatocelular, por ello el HCV es la principal indicación para el trasplante de hígado.
- 15 Se ha clasificado el HCV como perteneciente al grupo de los virus llamados *Flaviviridae* que incluye los géneros de los flavivirus, pestivirus y hapeceivirus, que incluye los virus de la hepatitis C (Rice, C.M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*; en: Fields Virology, coordinadores: B.N. Fields, D.M. Knipe y P.M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., capítulo 30, 931-959, 1996). El HCV es un virus con envoltura que contiene un genoma de RNA de hebra simple y sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico contiene una región 5' no traducida (UTR), un marco largo de lectura abierto, que codifica al producto previo de síntesis de una poliproteína, de aproximadamente 3011 aminoácidos y una región 3' UTR corta.
- 20 Con el análisis genético del HCV se han identificado seis genotipos principales que difieren en más del 30% de la secuencia del DNA. Se han diferenciado más de 30 subtipos. En EE.UU., aproximadamente el 70% de los individuos infectados tienen la infección de tipo 1a y 1b. El tipo 1b es el subtipo predominante en Asia (X. Fornis y J. Bukh, Clinics in Liver Disease 3, 693-716, 1999; J. Bukh y col., Semin. Liv. Dis. 15, 41-63, 1995). Lamentablemente, las infecciones de tipo 1 son más resistentes a la terapia que los genotipos del tipo 2 ó 3 (N.N. Zein, Clin. Microbiol. Rev. 13, 223-235, 2000).
- 25 Las proteínas estructurales virales incluyen una proteína de núcleo de nucleocápside (C) y dos glucoproteínas de envoltura, la E1 y la E2. El HCV codifica también a dos proteasas, una metaloproteínasa dependiente de zinc codificada por la región NS2-NS3 y una serina-proteasa codificada por la región NS3. Estas proteasas son necesarias para la rotura de las regiones específicas de la poliproteína previa de síntesis de los péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína 5 no estructural, la NS5B, contiene la polimerasa de RNA dependiente de RNA. La función de las demás proteínas no estructurales, la NS4A y la NS4B y la de la NS5A (la mitad amino-terminal de la proteína no estructural 5) continúa siendo desconocida. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma de RNA del HCV intervienen en la replicación del RNA.
- 30 Actualmente se dispone de un número limitado de terapias aprobadas para el tratamiento de la infección del HCV. Se han revisado las estrategias terapéuticas nuevas y ya conocidas para tratar el HCV y para la inhibición de polimerasa NS5B del HCV: R.G. Gish, Sem. Liver Dis. 19, 5, 1999; Di Besceglie, A.M. y Bacon, B.R., Scientific American, octubre de 1999, 80-85; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 3(3), 247-253, 2003; P. Hoffmann y col., Recent patent on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 13(11), 1707-1723, 2003; M.P. Walker y col., Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. Investing. Drugs 12(8), 1269-1280, 2003; S.-L. Tan y col., Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1, 867-881, 2002; J.Z. Wu y Z. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, Curr. Drug Targ. - Infect. Dis. 3(3), 207-219, 2003.
- 35 La ribavirina (amida del ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico; Virazole[®]) es un análogo de nucleósido sintético antivírico de amplio espectro, que no induce al interferón. La ribavirina tiene actividad "in vitro" contra diversos virus de DNA y RNA incluidos los *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118, S104-S114, 2000). Aunque en la monoterapia, la ribavirina reduce los niveles normales de aminotransferasa en suero en el 40% de los pacientes, pero no reduce los niveles de HCV-RNA en suero. La ribavirina presenta además una toxicidad significativa y se sabe que induce la anemia. La viramidina es un profármaco que, por acción de la adenosina-desaminasa, se convierte en la ribavirina en los hepatocitos (ver J.Z. Wu, Antivir. Chem. Chemother. 17(1), 33-9, 2006).
- 40 Durante casi una década se ha recurrido a los interferones (IFN) para el tratamiento de la hepatitis crónica. Los IFN son glucoproteínas producidas por las células inmunes en respuesta a una infección vírica. Se han reconocido dos tipos diferentes de interferones: el tipo 1 influye a varios interferones alfa y un interferón beta; el tipo 2 incluye al interferón gamma. Los interferones del tipo 1 se producen principalmente en células infectadas y protegen las células vecinas de la infección "de novo". Los IFN inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluido el HCV y, si se emplea como tratamiento único de la infección de la hepatitis C, el IFN suprime el HCV-RNA del suero hasta
- 65

niveles indetectables. Además, el IFN normaliza los niveles de aminotransferasa en suero. Lamentablemente, los efectos del IFN son transitorios. Cuando se interrumpe la terapia se observa un índice de recaída del 70% y únicamente un 10-15% presenta una respuesta virológica persistente, con niveles normales de alanina-transferasa en suero (Davis, Luke-Bakaar, lugar citado).

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

La terapia de combinación del HCV basada en la ribavirina y el interferón α es la terapia óptima actual para el HCV. Combinando la ribavirina con el PEG-IFN (ver más abajo) se obtiene una respuesta vírica persistente en un 54-56% de los pacientes con el tipo 1 del HCV. El SVR se aproxima al 80% para los tipos 2 y 3 del HCV (Walker, lugar citado). Lamentablemente, la terapia de combinación produce también efectos secundarios, que plantean retos clínicos. La depresión, los síntomas de tipo gripal y las reacciones cutáneas se han asociado con la administración subcutánea del IFN- α y la anemia hemolítica se ha asociado con el tratamiento sostenido con ribavirina.

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

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

Los compuestos de la presente invención y sus formas isómeras y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles para el tratamiento y la prevención de infecciones virales, en especial de la infección de la hepatitis C, y de enfermedades de hospedantes vivos, cuando se emplean en combinación entre sí y con otros agentes biológicamente activos, incluido, pero sin limitarse a él, el grupo formado por el interferón, un interferón pegilado, la ribavirina, los inhibidores de proteasa, los inhibidores de polimerasa, los compuestos pequeños que interfieren en el RNA, los compuestos antisentido, los análogos de nucleótidos, los análogos de nucleósidos, las inmunoglobulinas, los inmunomoduladores, los protectores hepáticos, los agentes antiinflamatorios, los antibióticos, los compuestos antivirales y antiinfecciosos. Tal terapia de combinación puede consistir además en aportar un compuesto de la invención, ya sea de modo concomitante, ya sea de modo sucesivo, con otros agentes o potenciadores medicinales, por ejemplo la ribavirina y compuestos afines, la amantadina y compuestos afines, los diversos interferones, por ejemplo el interferón alfa, interferón beta, interferón gamma y similares, así como las formas alternativas de interferones como son los interferones pegilados. Pueden administrarse adicionalmente combinaciones de ribavirina e interferón en forma de terapia de combinación adicional en la que se incluya por lo menos uno de los compuestos de la presente invención.

Otros interferones actualmente en desarrollo incluyen al albinterferon- α -2b (albuferon), el IFN-omega con los productos DUROS, LOCTERON™ y el interferon- α -2b XL. Tan pronto estos y otros interferones se lancen al mercado, ahora ya se anticipa su utilización en combinación con los compuestos de la presente invención.

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

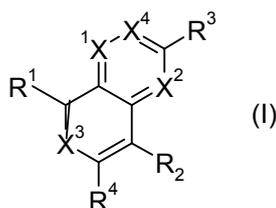
Los inhibidores de proteasa NS3 del HCV se han identificado también como potencialmente útiles para el tratamiento del HCV. Los inhibidores de proteasa que se hallan en fase de ensayos clínicos incluyen al VX-950 (Telaprevir, Vertex), SCH503034 (Brocprevir, Schering), TMC435350 (Tibotec/Medivir) y ITMN-191 (Intermune). Otros inhibidores de proteasa que se hallan en las fases iniciales del desarrollo incluyen al MK7009 (Merck), BMS-790052 (Bristol Myers Squibb), VBY-376 (Virobay), IDXSCA/IDXSCB (Idenix), BI12202 (Boehringer), VX-500 (Vertex), PHX1766 (Phenomix).

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

Resumen de la invención

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

En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I:



en la que

- X^1 es N y X^2, X^3 y X^4 son CR^5 ; o
- X^1 y X^2 son N, y X^3 y X^4 son CR^5 ; o
- X^1, X^2 y X^4 son CR^5 y X^3 es N; o
- X^1 y X^4 son N y X^2 y X^3 son CR^5 ; o
- X^1, X^2, X^3 y X^4 son CR^5 ;

R^1 es (a) un resto heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ona-5-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-[1,2,4]triazin-5-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo, 2-oxo-2(H)-piridin-1-ilo, 6-oxo-6H-piridazin-1-ilo, 6-oxo-6H-pirimidin-1-ilo y 2-oxo-2H-pirazin-1-ilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} , $X^1(CH_2)_{1-6}CO_2H$ o $X^1-(CH_2)_{2-6}NR^9R^h$; o

(b) un resto heterocíclico elegido entre el grupo formado por 2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidin-5-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo y 2,4-dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo;

R^2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o halógeno;

R^3 es (a) arilo,

(b) heteroarilo, dicho arilo o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, $(CH_2)_nNR^cR^d$, ciano, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, $(CH_2)_{0-3}CO_2H$, SO_2NH_2 , alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6}

(c) NR^aR^b ,

(d) hidrógeno,

(e) halógeno o

(f) $-X(R^7)[C(R^6)_{2-6}NR^eR^f]$ en el que X es O o NR^7 , y

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{2-4} ,

R^6 es con independencia de cada aparición hidrógeno, alquilo C_{1-3} o

dos restos R^6 sobre el mismo átomo de C son alquilenos C_{2-5} o

dos restos R^6 sobre diferentes átomos de carbono son alquilenos C_{1-4} ;

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida con independencia de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-6} , halógeno y $(CH_2)_nNR^eR^f$;

R^c y R^d son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , SO_2R^8 , en el que R^8 es (a) alquilo C_{1-6} , (b) haloalquilo C_{1-6} , (c) cicloalquilo C_{3-7} , (d) (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} , (e) (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o (f) $SO_2[C(R^9)_{2-6}]NR^kR^l$, (alquil C_{1-3})-carbamoilo o di(alquil C_{1-3})-carbamoilo;

R^e y R^f son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , SO_2R^8 , en el que R^8 es (a) alquilo C_{1-6} , (b) haloalquilo C_{1-6} , (c) cicloalquilo C_{3-7} , (d) (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} , (e) (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o (f) $SO_2[C(R^9)_{2-6}]NR^kR^l$;

R^i y R^j son (i) con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-3} o $(CH_2)_{2-6}NR^9R^h$ o (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman $(CH_2)_2X^5(CH_2)_2$, en el que X^5 es O o NR^k y R^k es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} o alquilsulfonilo C_{1-3} ;

R^4 es hidrógeno, 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 eligen con independencia entre alquilo C_{1-3} , CD_3 , alcoxi C_{1-2} , fluorualquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-3} , ciano e hidroxilo; o

(ii) tomados juntos, R^{4a} y R^{4b} juntos son alquilenos C_{2-4} y R^{4c} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno,

hidroxialquilo C₁₋₃, ciano o fluralquilo C₁₋₂ o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un 3-oxetaniolo o un tetrahidrofuran-2-ilo;

R⁵ es con independencia de cada aparición hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R⁸, R⁹ y R^h son con independencia en cada aparición hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

5 R^k y R^l son (i) con independencia en cada aparición hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o

(ii) junto con el nitrógeno al que están unidos R^k y R^l forman una amina cíclica;

n es con independencia de cada aparición un número de cero a tres; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser compuestos neutros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona además un método para tratar una infección del virus de la hepatitis C (HCV) mediante la administración una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un paciente que lo necesite. El compuesto puede administrarse solo o administrarse junto con otros compuestos antivirales o inmunomoduladores.

15

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

20

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula I para tratar una infección del virus de la hepatitis C (HCV) o para la fabricar un medicamento destinado al tratamiento de una infección del virus de la hepatitis C (HCV). El compuesto puede administrarse solo o administrarse junto con otros compuestos antivirales o inmunomoduladores.

25

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula I para inhibir la replicación del HCV en una célula o para fabricar un medicamento destinado a inhibir la replicación del HCV en una célula.

30

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

30

Descripción detallada de la invención

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

35

La frase “tienen los significados definidos anteriormente” se refiere a la definición más amplia de cada grupo que se ha establecido en el resumen de la invención o en la reivindicación más amplia. En las demás formas de ejecución mencionadas a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definan explícitamente, conservarán la definición más amplia que se indica en el resumen de la invención.

40

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

50

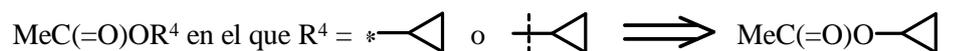
El término “con independencia” se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tenga la misma definición u otra definición distinta dentro del mismo compuesto. Por consiguiente, en un compuesto en el que R” aparezca dos veces y se defina como “con independencia carbono o nitrógeno”, entonces ambos R” pueden ser carbono, ambos R” pueden ser nitrógeno o un R” puede ser carbono y el otro nitrógeno.

55

Si una variable cualquiera (p.ej., R¹, R^{4a}, Ar, X¹ o Het) aparece más de una vez en un componente o en cualquier fórmula que describa o represente a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en el resto de apariciones. Además son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente en el caso que den lugar a compuestos estables.

60

Los símbolos “*” en el extremo de un enlace o “-----” trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto de unión de un grupo funcional o otro resto químico al resto de la molécula, de la que forma parte. Por ejemplo:



Un enlace trazado hacia el interior de un sistema cíclico (a diferencia del conectado a un vértice concreto) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos adecuados de dicho anillo.

- 5 Los términos “opcional” u “opcionalmente” aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.
- 10 El término “aproximadamente” aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, o bien en torno a. Cuando se emplea el término “aproximadamente” en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término “aproximadamente” se emplea para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una varianza del 20 %.
- 15 Tal como se emplea aquí, la enumeración de un intervalo numérico de una variable se realiza para indicar que la invención puede llevarse a la práctica cuando dicha variable adopta uno cualquiera de los valores comprendidos dentro de dicho intervalo. Por ejemplo, una variable que sea intrínsecamente discreta puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluidos los valores inicial y final de dicho intervalo. De modo similar, si una
- 20 variable es intrínsecamente continua, dicha variable puede adoptar cualquier valor real del intervalo numérico, incluidos los valores inicial y final del intervalo. Por ejemplo, una variable que se describe diciendo que tiene valores comprendidos entre 0 y 2, podrá ser 0, 1 ó 2 cuando dicha variable sea intrínsecamente discreta y podrá ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier valor real cuando dicha variable sea intrínsecamente continua.
- 25 Los compuestos de la fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido mediante enlace covalente entre dos átomos. Los tautómeros existen normalmente en equilibrio y los intentos de aislar tautómeros individuales habitualmente dan lugar a una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la
- 30 molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como el acetaldehído, predomina la forma ceto; mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol ($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{-OH})=\text{CH}-$), amida/ácido imídico ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{-OH})=\text{N}-$) y amidina ($-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{-NHR})=\text{N}-$). Los dos últimos son particularmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.
- 35 Para los expertos en química orgánica resultará evidente que los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y, por ello, existir en dos o más formas estereoisoméricas. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y las mezclas enriquecidas en uno de los enantiómeros, así como los diastereómeros, cuando tienen dos centros quirales, y las mezclas parcialmente enriquecidas en diastereómeros específicos están
- 40 incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los expertos comprenderán además que la sustitución del anillo tropano puede realizarse en configuración endo o exo y la presente invención abarca las dos configuraciones. La presente invención incluye a todos los estereoisómeros individuales (p.ej. enantiómeros), mezclas racémicas o mezclas parcialmente resueltas de los compuestos de la fórmula I y, si procede, las formas tautómeras individuales de los mismos.
- 45 Los racematos pueden utilizarse tal cual o pueden separarse (“resolverse”) en los isómeros individuales. La resolución puede dar lugar a compuestos estereoquímicamente puros o mezclas enriquecidas en uno o más isómeros. Los métodos para la separación de los isómeros son ya conocidos (ver Allinger, N.L. y Eliel, E.L. en: “Topics in Stereochemistry”, vol. 6, Wiley Interscience, 1971) e incluyen métodos físicos, tales como la
- 50 cromatografía, empleando un adsorbente quiral. Los isómeros individuales pueden prepararse en forma quiral a partir de los productos previos quirales. Como alternativa, los isómeros individuales pueden separarse químicamente a partir de una mezcla formando sales diastereoméricas con un ácido quiral, por ejemplo los enantiómeros individuales del ácido 10-alcanforsulfónico, ácido canfórico, ácido alfa-bromocanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico y similares; sometiendo las sales a cristalización
- 55 fraccionada y después liberando una de las bases resueltas o las dos, opcionalmente repitiendo el proceso, con el fin de obtener un compuesto libre de los dos o bien ambos sustancialmente libres entre sí; es decir, en una forma que tenga una pureza óptica de >95%. Como alternativa, los racematos pueden unirse mediante enlace covalente a un compuesto quiral (auxiliar) para formar los diastereómeros, que pueden separarse por cromatografía o por cristalización fraccionada, después de lo cual se separa el auxiliar quiral por vía química, obteniéndose los
- 60 enantiómeros puros.

Los compuestos de la fórmula I contienen por lo menos un centro básico y las sales de adición de ácido se formarán con ácidos que permitan formar sales no tóxicas. Los ejemplos de sales de ácidos inorgánicos incluyen el

clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato. Los ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen a las sales acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D- y L-lactato, D- y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzoato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato y pamoato. Véase una revisión de las sales idóneas en Berge y col., en *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19, 1977 y G.S. Paulekuhn y col., *J. Med. Chem.* 50, 6665, 2007.

Los términos científicos y técnicos que se emplean aquí tienen los significados habitualmente aceptados entre los expertos en química orgánica, ámbito al que pertenece la presente invención, a menos que se indique otra cosa. Se remite a varias metodologías y materiales, ya conocidos por los expertos. Los manuales estándar que describen los principios generales de la farmacología incluyen el Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales, suministrados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia. Los materiales, reactivos y similares que se indican en la siguiente descripción y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa. Los procedimientos sintéticos generales se describen en tratados tales como el Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R.C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost e I. Fleming (coordinadores), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40, que son manuales que resultarán familiares a los expertos.

El término "isotópologo" se viene utilizando para distinguir especies que se diferencian solamente por su composición de isótopos (*IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 2ª edición, 1997). Los isotópologos pueden diferir en el nivel de enriquecimiento isotópico en una o más posiciones y/o en la o las posiciones del enriquecimiento isotópico.

Las variaciones de la abundancia isotópica natural pueden producirse en un compuesto sintetizado en función de la fuente de los productos previos empleados para la síntesis química y de la forma de intercambio isotópico durante la síntesis. Por tanto, el factor de enriquecimiento isotópico de cada deuterio presente en un sitio designado como sitio de deuteración es independiente de los demás sitios de deuteración y pueden aparecer ciertas variaciones en el contenido de deuterio en los demás sitios designados y estas variaciones pueden traducirse en la formación de isotópologos que están comprendidos dentro de los compuestos reivindicados. El factor de enriquecimiento de deuterio en los sitios no designados como deuterio o "D" deberá ser inferior al 49,5% y situarse típicamente en un valor netamente inferior al 49,5% y con mayor frecuencia inferior al 20%.

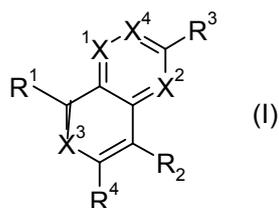
Dado que la abundancia natural de deuterio es del 0,015%, estas variaciones de los niveles de deuterio observados de modo natural no tendrán efecto material sobre las propiedades biológicas observadas en los compuestos.

A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa explícita o implícitamente como "H" o "hidrógeno", se supone que la proporción de isótopos tiene el hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural, dando por supuesto que los procesos de síntesis pueden provocar ciertas variaciones adventicias.

El término "factor de enriquecimiento isotópico" se emplea aquí para indicar la proporción entre la abundancia isotópica de D en la posición especificada de un compuesto de esta invención y la abundancia natural de dicho isótopo. En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en el que el factor de enriquecimiento isotópico del resto tert-butilo es por lo menos de 3300 (49,5%). Para evitar ambigüedades, el factor de enriquecimiento isotópico del tert-butilo se refiere a la suma de tres grupos metilo y los grupos metilo no se evalúan de modo independiente.

En otras formas de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I con un factor de enriquecimiento isotópico para cada deuterio presente en un sitio designado como sitio potencial de deuteración del compuesto de por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente.

- 5 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ; o X^1 y X^2 son N, y X^3 y X^4 son CR^5 ; o X^1 , X^2 y X^4 son CR^5 y X^3 es N; o X^1 y X^4 son N y X^2 y X^3 son CR^5 ; o X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ; en particular X^1 es N y X^2 , X^3 , X^4 son CR^5 o X^1 y X^2 son N, y X^3 y X^4 son CR^5 ;

- 10 R^1 es (a) un resto heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ona-5-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-[1,2,4]triazin-5-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo, 2-oxo-2(H)-piridin-1-ilo, 6-oxo-6H-piridazin-1-ilo, 6-oxo-6H-pirimidin-1-ilo; 2-oxo-2H-pirazin-1-ilo, particular piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-pirimidin-5-ilo y 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} , X-(CH_2) $_{1-6}$ CO $_2$ H o X-(CH_2) $_{2-6}$ NR 9 R h , en particular halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; o (b) un resto heterocíclico elegido entre el grupo
15 formado por 2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo y 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo;

R^2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o halógeno;

- 20 R^3 es (a) arilo, (b) heteroarilo, (c) NR a R b , (d) hidrógeno, (e) halógeno, en particular (a) arilo, (c) NR a R b , (d) hidrógeno, (e) halógeno, dicho arilo o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, (CH $_2$) $_n$ NR c R d , ciano, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, (CH $_2$) $_n$ CO $_2$ H, SO $_2$ NH $_2$, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en particular halógeno, (CH $_2$) $_n$ NR c R d , en el que n es el número uno, o (f) -X (R g)[C(R 6)] $_p$ NR e R f , en el que R 6 con independencia en cada aparición es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o dos restos R 6 de un mismo carbono son alquilenos C_{2-5} o dos restos R 6 sobre diferentes carbonos son alquilenos C_{1-4} ; R a y R b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida con independencia por alquilo C_{1-6} , halógeno o (CH $_2$) $_n$ NR e R f , en particular (CH $_2$) $_n$ NR e R f , en el que n es un número de cero a dos; R c y R d son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-7})-sulfonilo, (cicloalquil C_{3-7})-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, (alcoxi C_{1-6})-alquil-sulfonilo C_{1-6} , -SO $_2$ -NR i R j , (alquil C_{1-3})-carbamoilo o di(alquil C_{1-3})-carbamoilo, en particular R c es hidrógeno y R d es sulfonilo C_{1-6} ; R e y R f son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-7})-sulfonilo, (cicloalquil C_{3-7})-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} , -SO $_2$ -NR i R j ; R i y R j son (i) con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-3} o (CH $_2$) $_{2-6}$ NR 9 R h o (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (CH $_2$) $_2$ X 5 (CH $_2$) $_2$, en el que X 5 es O o NR k y R k es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} o alquilsulfonilo C_{1-3} ; R 9 y R h son con independencia en cada aparición hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en particular R e es hidrógeno y R f es sulfonilo C_{1-6} ;

- 40 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-3} o CR 4a R 4b R 4c , en el que: (i) R 4a , R 4b y R 4c se eligen con independencia entre alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , fluoralquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o hidroxilo; o (ii) tomados juntos, R 4a y R 4b juntos son alquilenos C_{2-4} y R 4c es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluoralquilo C_{1-2} o R 4a y R 4b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un 3-oxetanilo o un tetrahidrofuran-2-ilo, en particular R 4 es CR 4a R 4b R 4c , en el que R 4a , R 4b y R 4c son metilo o R 4 es trifluorometilo, 3,3,3-trifluoretilo o CR 4a R 4b R 4c , en el que R 4a , R 4b y R 4c son CH $_3$ o CD $_3$;

- 45 R^5 es con independencia de cada aparición hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} ;

X es con independencia de cada aparición O o NR 9 ;

- 50 n es con independencia de cada aparición un número de cero a tres;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 En otra forma de ejecución de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R 3 es (a) arilo o (b) heteroarilo, dicho arilo o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, N-alquil-carbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, carboxilo, SO $_2$ NH $_2$, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en el que n es un número de cero a tres.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 o X^1 y X^2 son N, y X^3 y X^4 son CR^5 . R^1 es un resto heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo y 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} . R^2 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} o R^1 es 2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo. R^3 es arilo, NR^aR^b , hidrógeno o halógeno, dicho arilo está opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y $(CH_2)_nNR^cR^d$, en el que n es el número uno. R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre $(CH_2)_nNR^eR^f$, en el que n es un número de cero a dos, alquilo C_{1-6} y halógeno. R^e es hidrógeno y R^f es sulfonilo C_{1-6} . R^c es hidrógeno y R^d es sulfonilo C_{1-6} . R^4 es trifluorometilo, 3,3,3-trifluoretilo o $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$, en el que R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son CH_3 o CD_3 . R^5 es con independencia de cada aparición hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} . Esta forma de ejecución incluye una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención.

En una forma de ejecución de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es (a) arilo o (b) heteroarilo, dicho arilo o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, N-alquil-carbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, carboxilo, SO_2NH_2 , alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en los que n es un número de cero a tres.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ; R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es cero o (b) NR^aR^b . La frase "fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 se refiere a (i) en donde las posiciones no sustituidas pueden estar además opcionalmente sustituidas. La frase "fenilo sustituido por a lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 se refiere a (i) en donde las posiciones no sustituidas pueden estar además opcionalmente sustituidas.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo o 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6} ; X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 y R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es cero.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6} ; X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ; R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es cero y R^4 es $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$, en el que (a) R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son CH_3 , CD_3 o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos son alquilenos C_2 y (b) R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluoralquilo C_{1-2} .

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6} ; X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ; R^3 es NR^aR^b ; y R^4 es $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$, en el que (a) R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son CH_3 , CD_3 o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos son alquilenos C_2 y (b) R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluoralquilo C_{1-2} .

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6} ; X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ; R^3 es NR^aR^b ; dicho NR^aR^b en su conjunto forma una amina cíclica sustituida por $(CH_2)_nNR^eR^f$, en el que n es un número de cero a dos; y R^e y R^f son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , SO_2R^8 , en el que R^8 es (a) alquilo C_{1-6} , (b) haloalquilo C_{1-6} , (c) cicloalquilo C_{3-7} , (d) cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , (e) (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} y R^4 es $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ y (a) R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son CH_3 , CD_3 o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos forman un alquileno C_2 y (b) R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluoralquilo C_{1-2} .

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 6-oxo-1,6-dihidro-[1,2,4]triazin-5-ilo; X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 y R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es cero.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo; X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 y R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es cero.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X^1 y X^2 son N, y X^3 y X^4 son CR^5 ; R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es cero o (b) NR^aR^b .

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo o 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₆; X¹ y X² son N, y X³ y X⁴ son CR⁵ y R³ es fenilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4, en el que n es el número cero o uno.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo o 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₆; X¹ y X² son N, y X³ y X⁴ son CR⁵ y R³ es fenilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4, en el que n es el número cero o uno.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₆; X¹ y X² son N, y X³ y X⁴ son CR⁵ y R³ es fenilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4, en el que n es cero y R⁴ es CR^{4a}R^{4b}R^{4c} y (a) R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son CH₃, CD₃ o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos son alquileno C₂ y (b) R^{4c} es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃, ciano o fluoralquilo C₁₋₂.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₆; X¹ y X² son N, y X³ y X⁴ son CR⁵; R³ es NR^aR^b; en el que NR^aR^b en su conjunto forma una amina cíclica sustituida por (CH₂)_nNR^cR^d, en el que n es un número de cero a dos; y R^e y R^f son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, SO₂R⁸, en el que R⁸ es (a) alquilo C₁₋₆, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) cicloalquilo C₃₋₇, (d) (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₃, (e) (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ y R⁴ es CR^{4a}R^{4b}R^{4c} y (a) R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son CH₃, CD₃ o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos son alquileno C₂ y (b) R^{4c} es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃, ciano o fluoralquilo C₁₋₂.

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X¹, X² y X⁴ son CR⁵ y X³ es N.

30 En otra forma de ejecución de la presente invención X¹, X² y X⁴ son CR⁵ y X³ es N; R³ es (a) fenilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4, en el que n es cero o (b) NR^aR^b. La frase "fenilo sustituido por a lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4 se refiere a (i) en donde las posiciones no sustituidas pueden estar además opcionalmente sustituidas.

35 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X¹ y X⁴ son N y X² y X³ son CR⁵.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X¹ y X⁴ son N y X² y X³ son CR⁵; R³ es (a) fenilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4, en el que n es cero o (b) NR^aR^b. La frase "fenilo sustituido por a lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4 se refiere a (i) en donde las posiciones no sustituidas pueden estar además opcionalmente sustituidas.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X¹, X², X³ y X⁴ son CR⁵.

50 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X¹, X², X³ y X⁴ son CR⁵; R³ es (a) fenilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4, en el que n es cero o (b) NR^aR^b. La frase "fenilo sustituido por a lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4 se refiere a (i) en donde las posiciones no sustituidas pueden estar además opcionalmente sustituidas.

55 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X¹ es N y X², X³ y X⁴ son CR⁵; R¹ es 2,6-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo o 2,4-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo; y R³ es (a) fenilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^cR^d en la posición 4, en la que n es cero, o (b) NR^aR^b.

60 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto elegido entre los compuestos de I-1 a I-60 de la tabla I y II-1 y II-2 de la tabla II, en particular del I-1 al I-33 de la tabla I, en especial los compuestos elegidos entre el I-1 y el I-31 de la tabla I.

65 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección del HCV en un paciente que lo necesite, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², X³ y X⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección de HCV en un paciente que lo necesite, que consiste en co-administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, y por lo menos un modulador del sistema inmune y/o por lo menos un agente antiviral que inhiba la replicación del HCV.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una enfermedad causada por el HCV en un paciente que lo necesite, que consiste en co-administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, y por lo menos un modulador del sistema inmune elegido entre el interferón, la interleucina, el factor de necrosis tumoral o un factor estimulador de la formación de colonias.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección del HCV en un paciente que lo necesite, que consiste en co-administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, y un interferón o un interferón derivatizado químicamente.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección del HCV en un paciente que lo necesite, que consiste en co-administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, y otro compuesto antiviral elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la proteasa del HCV, otro inhibidor de la polimerasa del HCV, un inhibidor de la helicasa del HCV, un inhibidor de la primasa del HCV y un inhibidor de la fusión del HCV.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la replicación en una célula mediante el aporte de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, mezclado por lo menos con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente para tratar una infección del HCV.

30 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección del HCV.

35 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, y por lo menos un modulador del sistema inmune y/o por lo menos un agente antiviral que inhiba la replicación del HCV para tratar una infección del HCV.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, y por lo menos un modulador del sistema inmune y/o por lo menos un agente antiviral que inhiba la replicación del HCV para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una infección del HCV.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición que contiene un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Tal como se emplea aquí, sin otras limitaciones, solo o en combinación con otros grupos, el término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, "alquilo C_{1-6} " indica un resto alquilo formado por 1 - 6 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, neopentilo, hexilo y octilo. Cualquier enlace carbono-hidrógeno puede reemplazarse por un enlace carbono-deuterio, sin apartarse del alcance de la invención.

55 Las definiciones aquí descritas pueden tener prefijos o sufijos para formar combinaciones químicamente importantes, por ejemplo "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxilalquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o ("arilalquilo") o "hidroxialquilo", esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metil-propilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término "hidroxialquilo" indica un subgrupo de restos heteroalquilo, definido a continuación. El término "(ar)alquilo" indica un resto alquilo sin sustituir o un aralquilo. El término "(hetero)arilo" indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

- 5 Tal como se emplea aquí, el término “alquileo” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(\text{CH}_2)_n$) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p. ej., $-\text{CHMe}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-Pr})\text{CH}_2-$), a menos que se indique otra cosa. “Alquileo C_{0-4} ” indica un resto hidrocarburo saturado divalente, lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, o en el caso C_0 indica que se omite el resto alquileo. Excepto que en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.
- 10 Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi” indica un resto $-\text{O}$ -alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alcoxi inferior” indica un resto $-\text{O}$ -alquilo, en el que alquilo es “alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C_{1-10} ” indica un resto $-\text{O}$ -alquilo, en el que alquilo es alquilo C_{1-10} .
- 15 El término “haloalquilo” se emplea aquí para indicar un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-tri-fluoretilo. El término “fluoralquilo” se emplea aquí para indicar un resto haloalquilo, en el que el halógeno es el flúor.
- 20 El término “haloalcoxi” se emplea aquí para indicar un grupo $-\text{OR}$, en el que R es haloalquilo, ya definido antes. El término “haloalquilitio” se emplea aquí para indicar un grupo $-\text{SR}$, en el que R es haloalquilo, ya definido antes.
- 25 El término “cicloalquilo” se emplea aquí para indicar un anillo carbocíclico saturado, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. “Cicloalquilo C_{3-7} ” se emplea aquí para indicar un cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo carbocíclico.
- 30 El término “halógeno” o “halo” se emplea aquí para indicar flúor, cloro, bromo o yodo.
- 35 Tal como se emplea aquí, los términos “hidroxialquilo” o “alcoxialquilo”, se emplean aquí para indicar un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo y alcoxi, respectivamente. Un resto (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-6} indica un resto alquilo C_{1-6} en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos alcoxi C_{1-3} y el punto de unión del alcoxi está en el átomo de oxígeno.
- 40 Los términos “alcoxycarbonilo” y “ariloxycarbonilo” se emplean para indicar un resto de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente, y alquilo y arilo tienen los significados ya definidos.
- 45 El término “ciano” se emplea aquí para indicar un carbono unido a un nitrógeno mediante un triple enlace, es decir, el $-\text{C}\equiv\text{N}$. El término “nitro” se emplea aquí para indicar un resto $-\text{NO}_2$. El término “carboxi” se emplea aquí para indicar un resto $-\text{CO}_2\text{H}$.
- 50 El término “oxo” indica un oxígeno unido mediante un doble enlace ($=\text{O}$), es decir, un grupo carbonilo.
- 55 El término “acilo” (o “alcanoílo”) se emplea aquí para indicar a grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, ya definido antes. El término “alquilcarbonilo” se emplea aquí para indicar a grupo de fórmula $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ en la que R es alquilo ya definido antes. El término acilo o alcanoílo C_{1-6} indica un resto $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo acilo C_1 es el resto formilo, en el que $\text{R} = \text{H}$ y un resto acilo C_6 indica un resto hexanoílo, si la cadena alquilo es lineal. El término “arilcarbonilo” o “aroílo” se emplea para indicar un resto de la fórmula $\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en la que R es un resto arilo; el término “benzoílo” se emplea para indicar un resto “arilcarbonilo” o “aroílo” en el que R es fenilo.
- 60 El término “amina cíclica” indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo elegido entre el grupo formado por N, O y S, por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina, azetidina, en las que los átomos de carbono de los anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más restos, elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, o 2 átomos de hidrógeno de un mismo átomo de carbono se han reemplazado por oxo ($=\text{O}$). Si la amina cíclica es una piperazina, un átomo de nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} .
- 65 Los términos “alquilsulfonilo” y “arilsulfonilo” se emplean aquí para indicar a grupo de fórmula $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados ya definidos. El término (alquil C_{1-3})sulfonilamido se emplea para indicar un resto $\text{RSO}_2\text{NH}-$, en el que R es un resto alquilo C_{1-3} ya definido antes. Los términos halo(alquil C_{1-6})-sulfonilo, (cicloalquil C_{3-7})-sulfonilo, (cicloalquilo C_{3-7})-(alquil C_{1-3})-sulfonilo o (alcoxi C_1 -

6)-(alquil C₁₋₆)-sulfonilo indican un compuesto S(=O)₂R en el que R es haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₃ y (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, respectivamente.

5 El término "sulfamoilo" se emplea aquí para indicar el resto -S(O)₂NH₂. Los términos "N-alquilsulfamoilo" y "N,N-dialquilsulfamoilo" se emplean para indicar el resto -S(O)₂NR'R", en el que R' y R" son hidrógeno y alquilo inferior y R' y R" son con independencia alquilo inferior, respectivamente. Los ejemplos de restos N-alquilsulfamoilo incluyen, pero no se limitan a: metilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo. Los ejemplos de restos N,N-dialquilsulfamoilo incluyen, pero no se limitan a: dimetilaminosulfonilo, isopropil-metilaminosulfonilo.

10 El término "carbamoilo" se emplea para indicar el resto -CONH₂. El prefijo "N-alquilcarbamoilo" y "N,N-dialquilcarbamoilo" indica un resto CONHR' y CONR'R", respectivamente, en los que R' y R" son con independencia restos alquilo ya definidos antes. El prefijo "N-arilcarbamoilo" indica un resto CONHR' en el que R' es un resto arilo, ya definido antes.

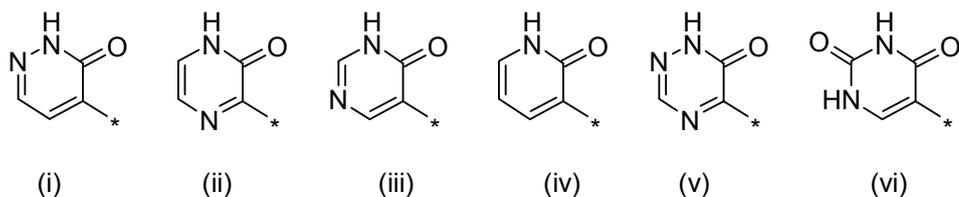
15 El término "bencilo" se emplea para indicar un resto C₆H₅CH₂ en el que el anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más, con preferencia de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa.

25 El término "heteroarilo" si se emplea sin definición ni limitación adicional indica anillos "piridinilo", "pirazinilo" y "piridazinilo". El término "piridina" ("piridinilo") indica un anillo heteroaromático de seis eslabones, que contiene un átomo de nitrógeno. Los términos "pirimidina" ("pirimidinilo"), "pirazina" ("pirazinilo") y "piridazina" ("piridazinilo") indican un anillo heteroaromático no fusionado de seis eslabones, que contiene dos átomos de nitrógeno dispuestos en las posiciones 1,3, 1,4 y 1,2, respectivamente. Los nombres de los restos correspondientes se indican entre paréntesis.

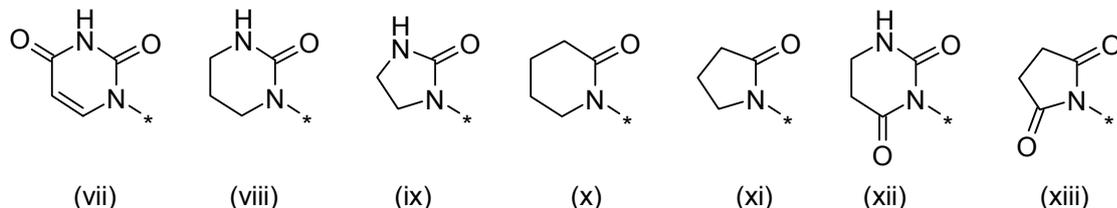
30 Los términos "oxetano" (oxetanilo), "tetrahydrofurano" (tetrahydrofuranilo) y "tetrahydropirano" (tetrahydropiranilo) indican anillos heterocíclicos no fusionados de cuatro, cinco y seis miembros, respectivamente, cada uno de los cuales contiene un átomo de oxígeno.

El término "arilo" se emplea aquí para indicar el fenilo.

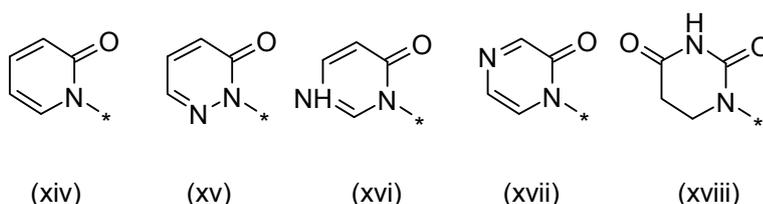
35 Los términos (i) 3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilo, (ii) 3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilo, (iii) 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ona-5-ilo, (iv) 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, (v) 6-oxo-1,6-dihidro-[1,2,4]triazin-5-ilo y (vi) 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidin-5-ilo indican los restos siguientes:



40 Los términos (viii) 2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo, (ix) 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, (x) 2-oxo-piperidin-1-ilo, (xi) 2-oxo-pirrolidin-1-ilo (xii) 2,6-dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo y (xiii) 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo indican los restos siguientes:



45 Los términos (xiv) 2-oxo-2(H)-piridin-1-ilo, (xv) 6-oxo-6H-piridazin-1-ilo, (xvi) 6-oxo-6H-pirimidin-1-ilo, (xvii) 2-oxo-2H-pirazin-1-ilo y (xviii) 2,4-dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo indican los restos siguientes:



Los compuestos de la presente invención, sus formas isómeras y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles para tratar y prevenir las infecciones víricas, en particular, la infección de hepatitis C y enfermedades de hospedantes vivos, cuando se emplean en combinación con otros agentes biológicamente activos, incluido, pero sin limitarse a ellos: el grupo formado por el interferón, un interferón pegilado, la ribavirina, los inhibidores de proteasa, los inhibidores de polimerasa, los compuestos pequeños que interfieren en el RNA, los compuestos antisentido, los análogos de nucleótidos, los análogos de nucleósidos, las inmunoglobulinas, los inmunomoduladores, los protectores hepáticos, los agentes antiinflamatorios, los antibióticos, los compuestos antivirales y antiinfecciosos. Tal terapia de combinación puede consistir además en aportar un compuesto de la invención, ya sea de modo concomitante, ya sea de modo sucesivo, con otros agentes o potenciadores medicinales, por ejemplo la ribavirina y compuestos afines, la amantadina y compuestos afines, los diversos interferones, por ejemplo el interferón alfa, interferón beta, interferón gamma y similares, así como las formas alternativas de interferones como son los interferones pegilados. Además, las combinaciones de ribavirina e interferón pueden administrarse en forma de terapia de combinación con por lo menos uno de los compuestos de la presente invención.

En una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención de la fórmula I se emplean en combinación con otros ingredientes o agentes terapéuticos activos para tratar pacientes de infección vírica de HCV. Según la presente invención, el ingrediente terapéutico activo empleado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se emplea en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente activo empleado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser un interferón, un análogo de ribavirina, un inhibidor de proteasa NS3 del HCV, un inhibidor nucleósido de la polimerasa del HCV, un inhibidor no nucleósido de la polimerasa del HCV y otros fármacos para tratar el HCV, o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5b incluyen, pero no se limitan a NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184 y IDX102 (Idenix) BILB 1941.

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5b incluyen, pero no se limitan a HCV-796 (Viro-Pharma y Wyeth), MK-0608, MK-3281 (Merck), NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, GSK625433 y GSK625433 (Glaxo), PF-868554 (Pfizer), GS-9190 (Gilead), A-837093 y A848837 (Abbot Laboratories), ANA598 (Anadys Pharmaceuticals); GL100597 (GNLB/ NVS), VBY 708 (ViroBay), derivados de bencimidazol (H. Hashimoto y col., WO 01/47833, H. Hashimoto y col., WO 03/000254, P.L. Beaulieu y col., WO 03/020240 A2; P.L. Beaulieu y col., US 6,448,281 B1; P.L. Beaulieu y col., WO 03/007945 A1), derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina (D. Dhanak y col., WO 01/85172 A1, depositado con fecha 10/5/2001; D. Chai y col., WO2002098424, depositado con fecha 7/6/2002, D. Dhanak y col., WO 03/037262 A2, depositado con fecha 28/10/2002; K.J. Duffy y col., WO 03/099801 A1, depositado con fecha 23/5/2003, M.G. Darcy y col., WO 2003/059356, depositado con fecha 28/10/2002; D. Chai y col., WO 2004/052312, depositado con fecha 24/6/2004, D. Chai y col., WO 2004/052313, depositado con fecha 13/12/2003; D.M. Fitch y col., WO 2004/ 058150, depositado con fecha 11/12/2003; D.K. Hutchinson y col., WO 2005/019191, depositado con fecha 19/8/2004; J.K. Pratt y col., WO 2004/041818 A1, depositado con fecha 31/10/2003), derivados de 1,1-dioxo-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ilo (J.F. Blake y col., publicación de patente US-20060252785) y compuestos de 1,1-dioxo-benzo[d]isotiazol-3-ilo (J.F. Blake y col., publicación de patente US-2006040927).

Los ejemplos de inhibidores de proteasa NS3 del HCV incluyen, pero no se limitan a SCH-503034 (Schering, SCH-7), VX-950 (telaprevir, Vertex), BILN-2065 (Boehringer-Ingelheim, BMS-605339 (Bristol Myers Squibb) e ITMN-191 (Intermune).

Los ejemplos de interferones incluyen, pero no se limitan a rIFN-alfa-2b pegilado, rIFN-alfa-2a pegilado, rIFN-alfa-2b, rIFN-alfa-2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen y actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, locteron, albuferon, Rebif, oral interferon alfa, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen y IFN-beta pegilado.

Los análogos de ribavirina y el profármaco de ribavirina, la viramidina (taribavirina), se han administrado con interferones para controlar el HCV.

Las abreviaturas empleadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), acuoso (aq.), atmósferas (atm), 2,2'-bis(di-fenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro según Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z),

5 carbonil-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), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-iso-propilo (DIAD), hidruro de di-iso-butil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), isopropanol (IPA), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y tert-butilo (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), fenilo (Ph), propilo (Pr), isopropilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (t.amb. o t.amb.), satd. (saturado), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoracético (TFA), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), tetrametiletenodiamina (TMEDA), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilato (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, incluidos los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene los significados habituales cuando se aplica a los restos alquilo (J. Rigaudy y D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

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

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

En esta solicitud se emplea el siguiente sistema de numeración.

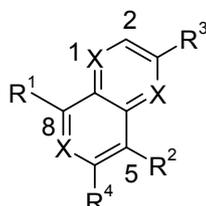
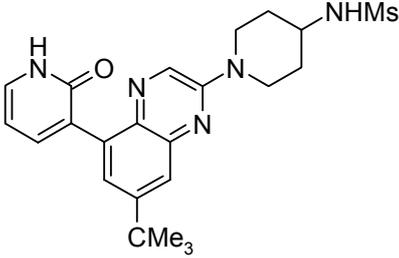
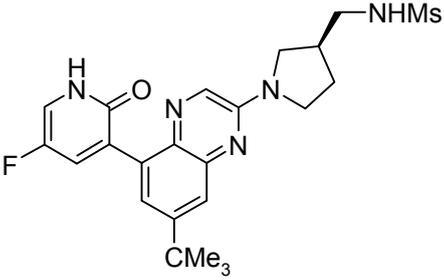
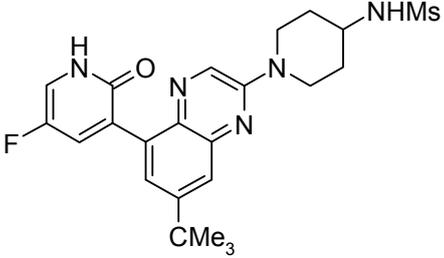
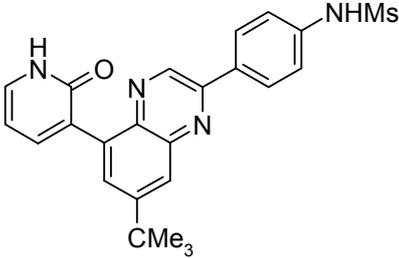
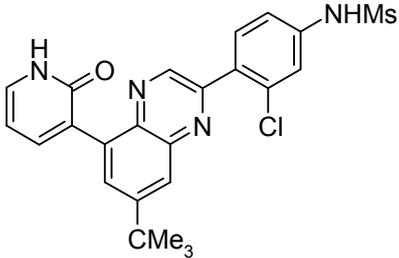
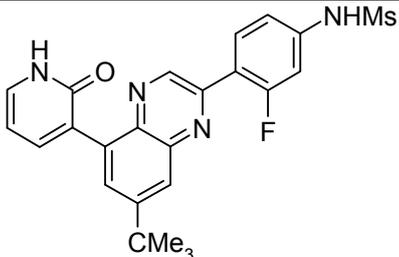
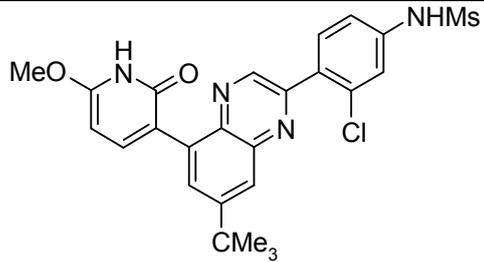
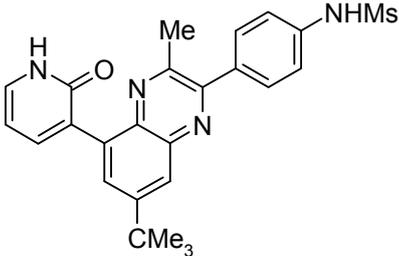
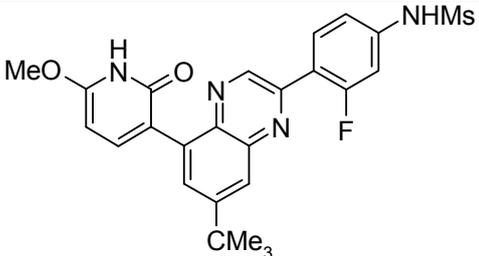
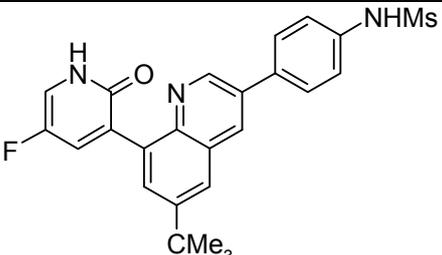
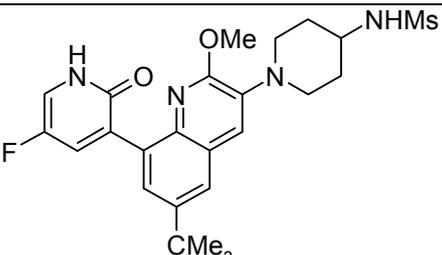
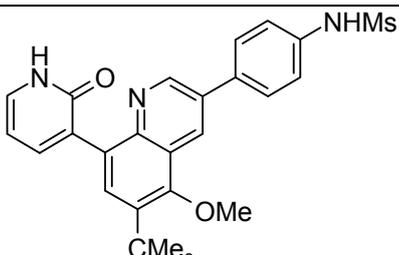


Tabla 1

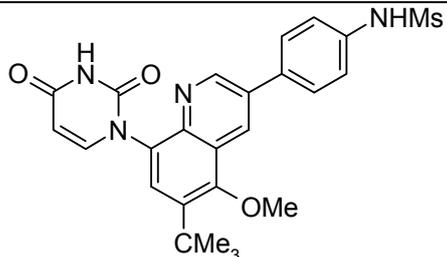
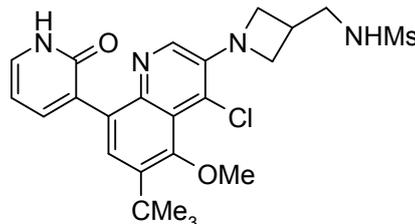
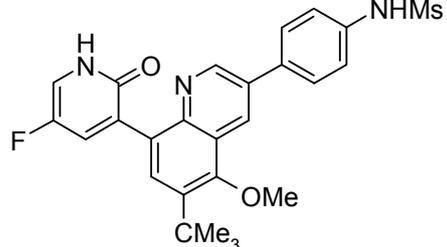
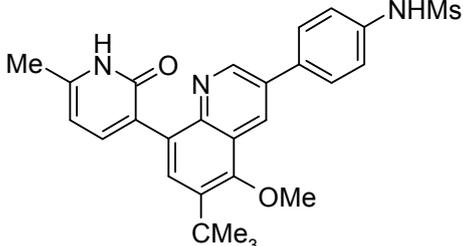
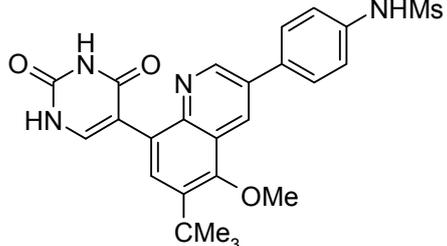
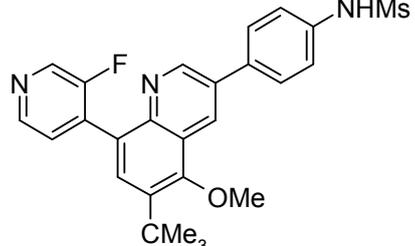
compuesto nº	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-1		0,008	274,0-276,0	478
I-2		0,031	>300	467

ES 2 525 254 T3

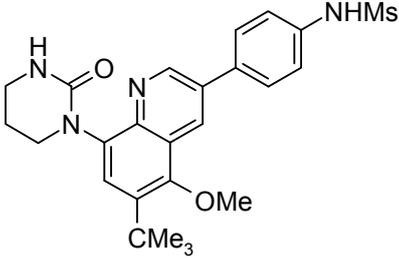
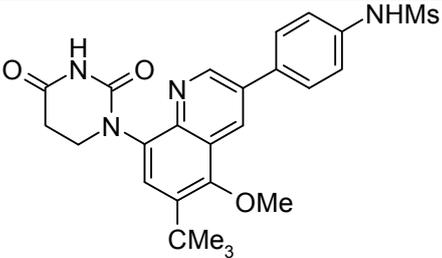
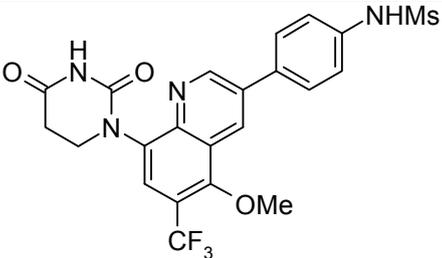
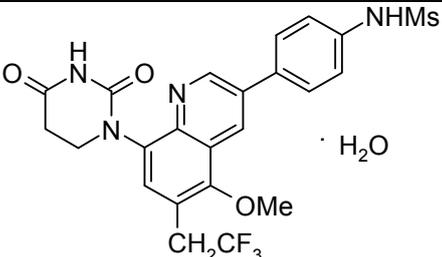
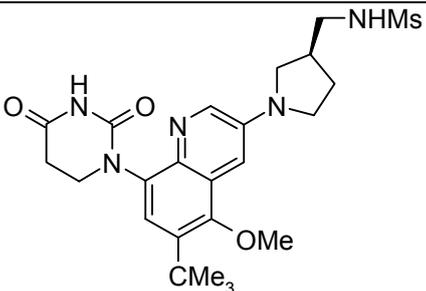
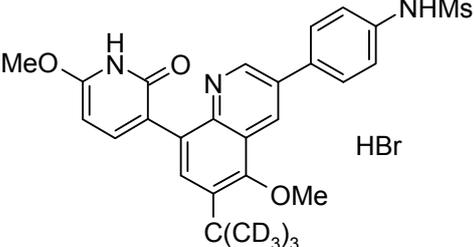
compuesto n°	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-3			275,0- 280,0	456
I-4		0,191	170,0- 175,0	474
I-5		0,817	224,0- 226,0	474
I-6		0,001	260,0- 263,0	449
I-7		0,003	275,0- 278,0	483/485
I-8		0,004		467

compuesto nº	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-9		0,001		513/515
I-10		0,021		463
I-11		0,001		497
I-12		0,006	208,0- 210,0	
I-13		0,064	186,0- 188,0	473
I-14		0,001		478

compuesto nº	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-15		0,001		511/513
I-16		0,059		387-389
I-17		0,038		309
I-18		0,0002	275,0-280,0	485
I-19		0,003	177,0-180,0	471
I-20		0,225		463/465

compuesto n°	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-21		0,0022	277,0-281,0	495
I-22		0,044		505/507
I-23		0,001		496
I-24		0,001		492
I-25		0,0004		495
I-26		0,001		480

ES 2 525 254 T3

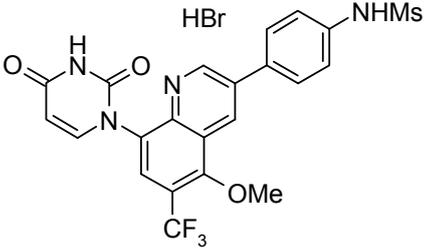
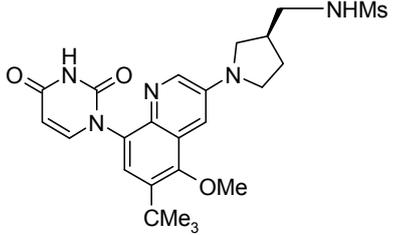
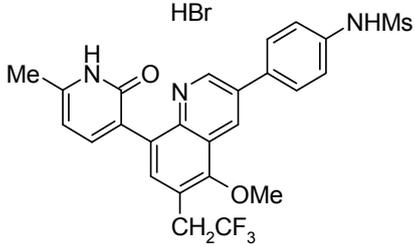
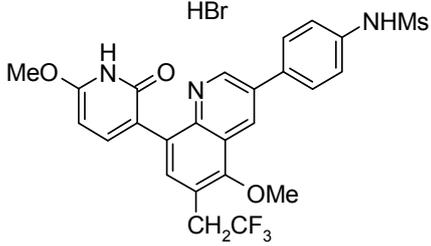
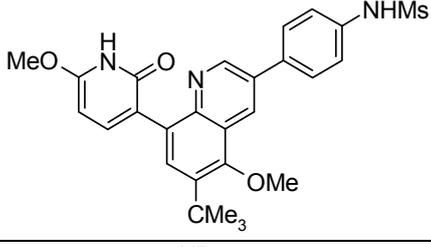
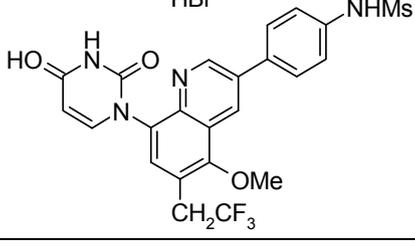
compuesto nº	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-27		0,0007		483
I-28		0,002		497
I-29		0,0018		502
I-30		0,017		523
I-31		0,0018		504
I-32		0,0008		517,2

ES 2 525 254 T3

compuesto n°	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-33		0,0038		517
I-34		0,01		508
I-35		0,0129		494
I-36		0,0084		514
I-37		0,0099		526
I-38		0,0006		542

compuesto n°	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-39		0,0034		529
I-40 ²		0,0066		--
I-41		0,0002	293,0- 295,0	508
I-42		0,0006		527
I-43		0,0026		401
I-44		0,0122		472

compuesto nº	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-45		0,0118		474
I-46		0,0009		499
I-47		0,0128		526
I-48		--		462
I-49		0,0007		504
I-50		0,0006		520

compuesto nº	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-51		0,0038		507
I-52		0,0035		502
I-53		0,0096		518
I-54		0,0022		534
I-55		0,0086		515
I-56		0,0385		521

compuesto n°	estructura	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-57		0,0174		508
I-58		0,006		478
I-59		0,0009		467
I-60		--		485

1. actividad de polimerasa del HCV (μmoles), ver ejemplo 41
2. RMN-H¹: (CDCl₃) δ = 1,486 (tert-Bu), 2,97 (SO₂Me), 3,438 (NMe), 3,932 (OMe)

Los compuestos de la tabla II son también ejemplos adicionales de compuestos comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

5

Tabla 2

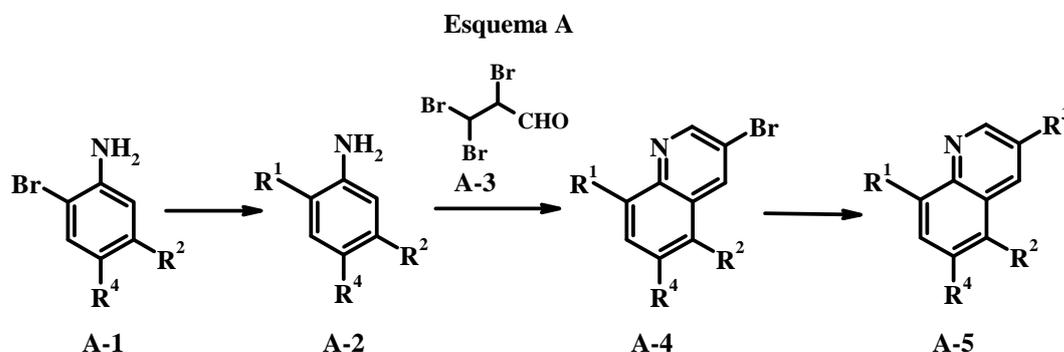
II-1	
II-2	

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos representados en los esquemas de reacciones de síntesis representativos, que se facilitan y describen seguidamente. Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son productos comerciales suministrados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co., o compuestos que pueden obtenerse por métodos que los expertos ya conocen con arreglo a los procedimientos definidos en los manuales de referencia, como son el Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost y I. Fleming (coord.), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons, Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención, en dichos esquemas de reacciones de síntesis pueden introducirse diversas modificaciones, que los expertos verán fácilmente tomando como referencia la descripción de esta solicitud.

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

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

Algunos compuestos de los esquemas siguientes se representan en forma de estructura de Markush con sustituyentes generalizados; sin embargo, los expertos apreciarán de inmediato que la naturaleza de los grupos R definida en las reivindicaciones puede variar del modo que se indica en las reivindicaciones anexas para formar los diversos compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son ilustrativas y pueden adoptarse condiciones alternativas sin necesidad de perder el tiempo en experimentos innecesarios. El orden de las reacciones de los ejemplos que siguen no se indica para limitar el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones.

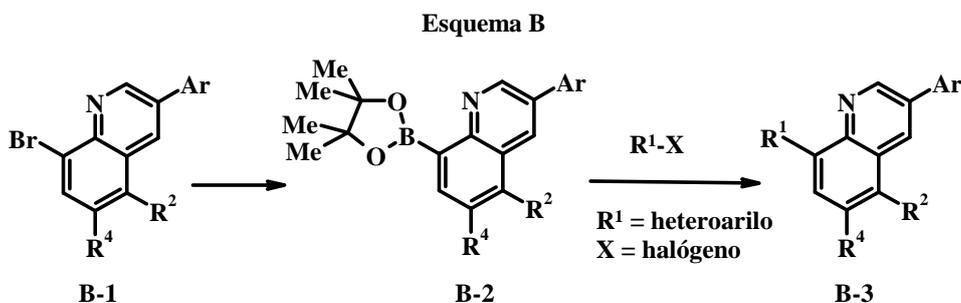


Los derivados de quinolina contemplados en la presente invención se obtienen por modificación de la síntesis de quinolinas de Skrap, en la que mediante la condensación catalizada con un ácido de una anilina A-2 y la 1,2,2-tribromoacroleína (A-3) se obtiene la bromoquinolina A-4. La condensación se lleva a cabo de forma típica sobre una anilina, en la que R¹ es un resto heteroarilo, tal como se ha descrito en el resumen de la invención, o una forma protegida del mismo, que finalmente se convierte en dicho resto heteroarilo. La introducción del resto heteroarilo para obtener el compuesto A-2, en el que R² es heteroarilo, se realiza fácilmente mediante la condensación catalizada con paladio de una orto-bromoanilina A-1 y un ácido heteroaril-borónico.

Los ácidos borónicos útiles para la obtención de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: el ácido 2-metoxi-piridin-3-il-borónico (CASRN 163105-90-6), el ácido 2-benciloxi-3-piridina-borónico, el ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-borónico (CASRN 951655-49-5), el ácido 5-fluor-2-metoxi-3-piridina-borónico (CASRN 957120-32-0), el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico (CASRN 1000802-75-4), el ácido 5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il-borónico (CASRN 943153-22-8), el ácido 2,6-dimetoxi-piridin-3-il-borónico (115, CASRN 221006-70-8), el ácido B-(2,3-di-hidro-3-oxo-4-piridazinil)-borónico (ejemplo 16) y el ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il-borónico (CASRN 70523-22-7). Los expertos en química orgánica comprenderán fácilmente que los ácidos borónicos y los ésteres de ácidos borónicos, por ejemplo el resto 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-ilo, pueden utilizarse indistintamente para la condensación de Suzuki. El grupo oxo puede

enmascararse en forma de un éter de alquilo, que después requiere el consiguiente paso de desalquilación paso para regenerar el grupo oxo, que se efectúa fácilmente calentando el compuesto con HBr/HOAc.

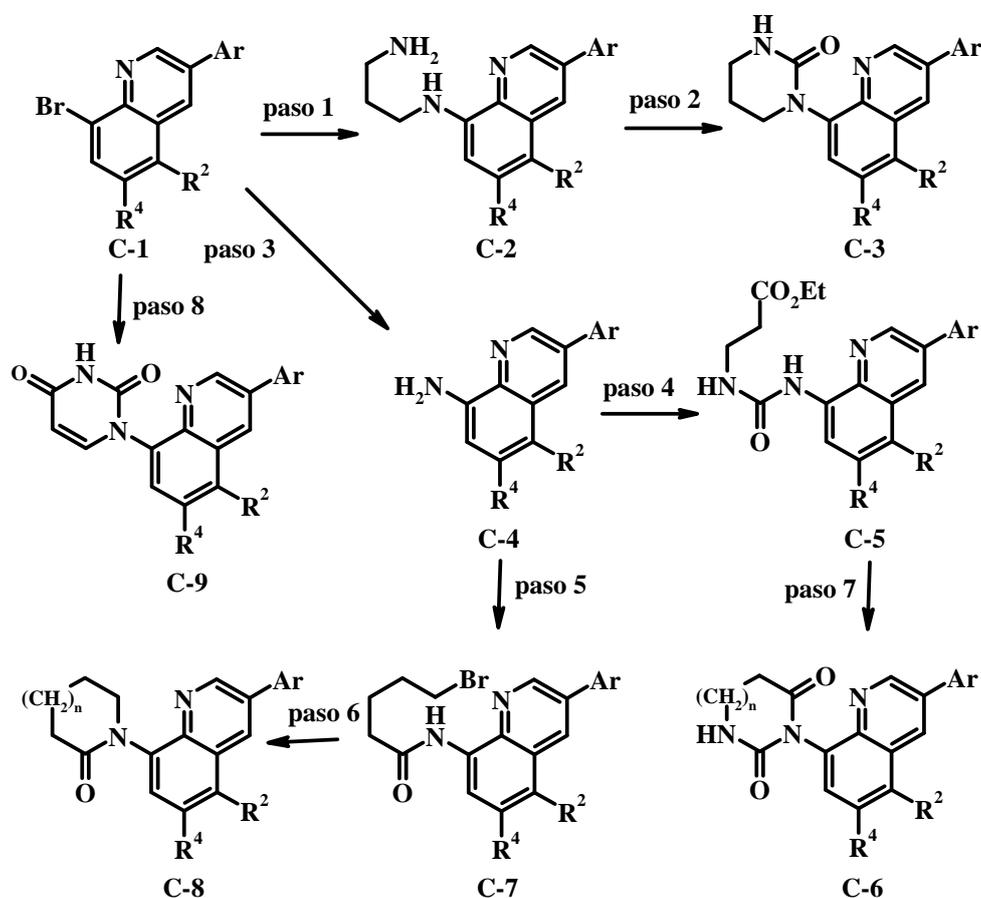
- 5 Después de la obtención de la quinolina, mediante una segunda condensación de Suzuki con un ácido aril-borónico del tipo ácido 4-(metanosulfonamido)-fenil-borónico o ácido 4-nitrofenil-borónico se introduce el sustituyente 3-arilo como R³ y se obtiene el compuesto A-5. Los expertos en química orgánica sabrán apreciar la gran disponibilidad de ácidos aril-borónicos, que aporta una enorme flexibilidad en lo tocante al orden de las transformaciones requeridas de los grupos funcionales y a la naturaleza del sustituyente R³.



- 10 La condensación de Skraup puede realizarse también sobre una bromoanilina, para formar el compuesto A-4, en el que R¹ es bromo y después se efectúa la condensación de Suzuki para introducir el sustituyente heteroarilo R¹ en la quinolina. Tal como se demuestra en el ejemplo 13, la condensación preferente tiene lugar en la posición 3. La disponibilidad del derivado 8-bromo (B-1) aporta una flexibilidad sintética adicional. La metalación de la 8-bromoquinolina, en la que el Ar no es reactivo en las condiciones de reacción, permite la introducción de un ácido borónico en el anillo quinolina (B-2), que a su vez permite efectuar la condensación de Suzuki con los compuestos heteroarilo sustituidos por sustituyentes halógeno o trifluorometilsulfonilo, por ejemplo la 2-cloro-3-metoxi-pirazina (CASRN 40155-28-0), que puede desmetilarse para generar el resto 3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilo.
- 15

- 20 La reacción de Suzuki es una condensación catalizada con paladio de un ácido borónico (R-B(OH)₂), en el que R es arilo o vinilo, con un haluro o un triflato de arilo o de vinilo (R'Y, en el que R' = arilo o vinilo; Y = haluro o -OSO₂CF₃) para formar un compuesto R-R'. Los catalizadores típicos incluyen al Pd(PPh₃)₃, Pd(OAc)₂ y PdCl₂(dppf). Con el PdCl₂(dppf) se pueden condensar compuestos alquil-borano primarios con un haluro o un triflato de arilo o vinilo sin eliminación β. Se han identificado catalizadores muy activos (véase, p.ej. J.P. Wolfe y col., J. Am. Chem. Soc. 121(41), 9550-9561, 1999 y A.F. Littke y col., J. Am. Chem. Soc. 122(17), 4020-4028, 2000). La reacción puede llevarse a cabo en un gran número de disolventes orgánicos, incluidos el tolueno, THF, dioxano, DCE, DMF, DMSO y MeCN, disolventes acuosos y en medio básico. Las reacciones se efectúan normalmente a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y unos 150°C. Los aditivos (p.ej. CsF, KF, TIOH, NaOEt y KOH) suelen acelerar la condensación. Hay un gran número de parámetros en la reacción de Suzuki, incluidos la fuente de paladio, el ligando, los aditivos y la temperatura y también las condiciones óptimas, que algunas veces requieren la optimización de los parámetros para un par determinado de reactivos. A.F. Littke y col., lugar citado, describen las condiciones de la condensación cruzada de Suzuki con ácidos arilborónicos con un rendimiento elevado, a t.amb., empleando Pd₂(dba)₃/P(tert-bu)₃ y condiciones de condensación cruzada de triflatos de arilo o vinilo empleando Pd(OAc)₂/P(C₆H₁₁)₃ a t.amb. J.P. Wolf y col., lugar citado, describen condiciones eficaces para la condensación cruzada de Suzuki empleando el Pd(OAc)₂/o-(di-tert-butilfosfino)bifenilo o el o-(dicrolo-hexilfosfino)bifenilo. Los expertos en química orgánica podrán determinar las condiciones óptimas sin perder tiempo en experimentaciones innecesarias.
- 25
- 30
- 35

Esquema C



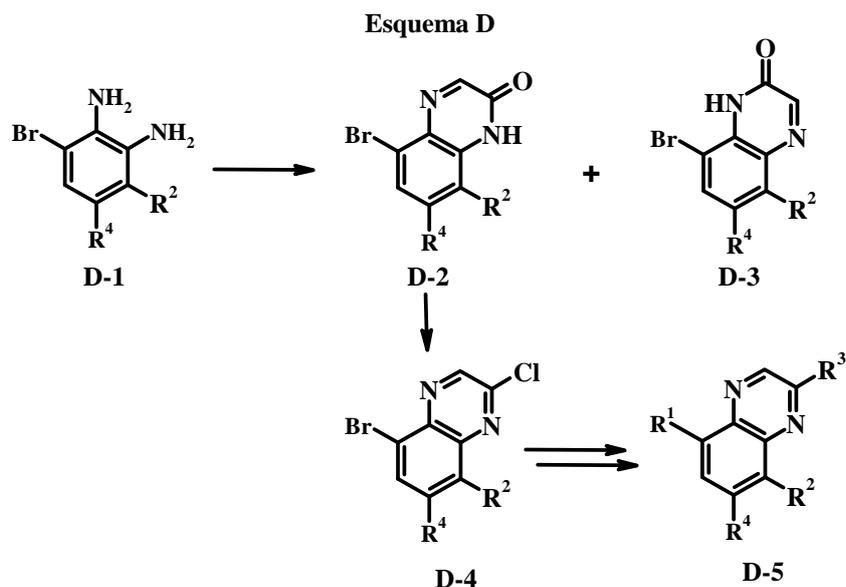
Los compuestos de la fórmula general I, en la que R^1 es un heterociclo unido mediante un enlace carbono-nitrógeno, pueden obtenerse por una reacción de aril-aminación catalizada con cobre o con paladio. Ya se han descrito procedimientos de aril-aminación. La introducción de los sustituyentes 2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo o 2-oxo-imidazolidin-1-ilo puede realizarse por aril-aminación catalizada con CuI de una bromoquinolina con 1,3-diaminopropano (paso 1) o 1,2-di-amino-etano (D. Ma y col., Org. Lett. **5**(14), 2453, 2003) y posterior ciclación intramolecular con carbonil-diimidazol (paso 2). Como alternativa, puede formarse un anillo heterocíclico a partir de la amina primaria C-4. Se han descrito numerosos procedimientos para introducir una amina primaria en un anillo arilo por desplazamiento de un halógeno (paso 3) (J.P. Wolfe y col., Tetrahedron Lett. **38**(36), 6367, 1997; C.-Z. Tao y col., Tetrahedron Lett. **49**, 70, 2008; Q. Shen y J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. **128**, 10028, 2006; S.S. Surry y S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. **129**, 10354, 2007). Por acilación del compuesto C-4 con el ácido 5-bromo-pentanoico (paso 5) o con ácido 4-bromo-butírico y posterior ciclación intramolecular (paso 6) se obtienen los sustituyentes piperidona (C-8, $n = 1$) y pirrolidona (C-8, $n = 0$), respectivamente. Por condensación del compuesto C-4 con 3-isocianato-propanoato de etilo (CASRN 5100-34-5) o con 4 isocianatoacetato de etilo (CASRN 2949-22-6) (paso 4) y posterior acilación intramolecular (paso 7) se obtienen los restos 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo (C-6, $n = 0$) y 2,6-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo (C-6, $n = 1$), respectivamente. El resto 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo (C-9) podría introducirse por desplazamiento catalizado con CuI del bromo con uracilo (paso 8) (R. Wagner y col., WO 2009/039127).

Los compuestos de la fórmula general A-5, en la que el enlace aril- R^3 es un enlace carbono-nitrógeno pueden obtenerse por desplazamiento catalizado con paladio del sustituyente bromo del compuesto A-3 con una amina cíclica opcionalmente sustituida, del modo que se ilustra en los ejemplos 11 y 12 (J.F. Hartwig y col., J. Org. Chem. **64**, 5575, 1999).

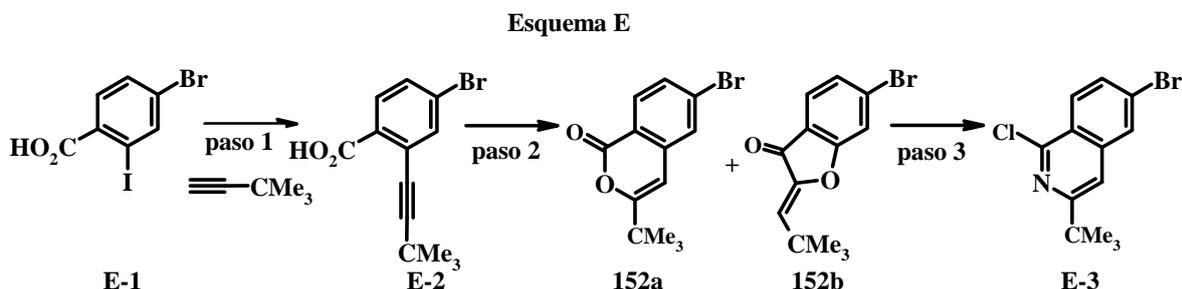
El sustituyente de la posición dos se introduce a través de la quinolona (ejemplo 1), que se obtiene por condensación cruzada, catalizada con paladio, del acrilato de metilo con el compuesto 20a aplicando el método de Heck y por ciclación catalizada con ácido de la lactama, la O-alkilación de la lactama requiere que haya un sustituyente 2-metoxi. La reacción de la quinolona con oxihaluros de fósforo permite obtener la 2-halo-quinolina, que puede desplazarse para introducir otros grupos funcionales.

La introducción de sustituyentes acíclicos como R³ se efectúa realizando una condensación de Heck para unir el haluro de heteroarilo con un alqueno o alquino oportunamente sustituidos (véase, p.ej. ejemplo 29). La reacción de Heck (o reacción de Mizoroki-Heck) es una condensación catalizada con paladio de un haluro o de un triflato de arilo, alquenilo, alquinilo o bencilo con un alqueno-estireno, un éster acrilato, acrilonitrilo, enol-éter o enol-tioéter (A. de Meijere y F.E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. English* **33**, 2379-2411, 1994; W. Cabri e I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **28**(1), 2-7, 1995) que contiene por lo menos un protón y a menudo es deficiente en electrones, por ejemplo un éster acrilato o un MeCN. Los catalizadores de paladio empleados habitualmente incluyen al Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd₂(dba)₃. Los ligandos de fosfina, por ejemplo la PPh₃, P(o-Tol)₃ y BINAP, se incorporan normalmente a la mezcla reaccionante en forma de complejos de fosfina formados previamente o en forma de fosfinas libres, que pueden formar complejos "in situ". Se emplean normalmente bases del tipo TEA, 1,2,2,6,6-pentametil-piperidina, DBU, K₂CO₃, KOAc, Ag₂CO₃ y KO-tert-Bu. La reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes apróticos, con frecuencia la DMF, DMSO, NMP o MeCN; sin embargo puede utilizarse también disolventes menos polares y codisolventes acuosos. Existen diversas variables de reacción, pero ya se han publicado métodos y los expertos podrán encontrar las mejores condiciones sin perder el tiempo en experimentos innecesarios.

Por transformaciones similares se obtienen los compuestos de la fórmula general I, en la que R⁴ es diferente de butilo terciario. Por dibromación de la 4-(1-metilciclo-propil)bencenoamida (CASRN 114833-72-6) o del 1-(4-amino-fenil)ciclopropanocarbonitrilo (CASRN 108858-86-2) se obtienen compuestos intermedios que pueden someterse a un orden de reacciones completamente similar. Como alternativa puede someterse el 4-amino-5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (CASRN 111049-68-4) a una síntesis de Skraup para obtener el 3,8-dibromo-5-metoxiquinolina-6-carboxilato de metilo (122a), que se convierte en el correspondiente ciclopropanocarbonitrilo (124a) por métodos convencionales (véase, p.ej., el ejemplo 25). El grupo nitrilo puede convertirse fácilmente en el correspondiente aldehído (y por tanto también en el correspondiente ácido y éster) y después en los sustituyentes difluorometilo (fluoración con DAST) o hidroximetilo (reducción con BH₃). Puede recurrirse a transformaciones similares para obtener los correspondientes análogos des-metoxi. De manera similar, la 4-trifluorometil-anilina (CASRN 455-14-1) y la 3-metoxi-4-trifluorometil-anilina pueden convertirse en quinolinas y quinazolininas.

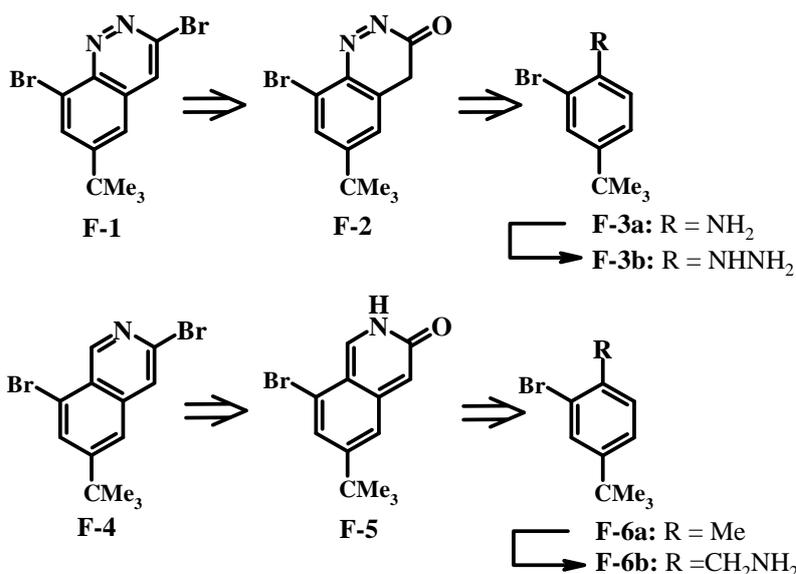


Las quinazolininas contempladas en la presente invención se obtienen por condensación de un orto-diaminobenceno oportunamente sustituido con un compuesto 1,2-dicarbonilo. Por ejemplo, se condensan el glioxilato de etilo con el compuesto 32 para formar una mezcla de 5-bromo-7-tert-butil-1H-quinoxalin-2-ona y 8-bromo-6-tert-butil-1H-quinoxalin-2-ona. La introducción de los sustituyentes C-3 y C-8 puede efectuarse por desplazamientos sucesivos, del modo descrito previamente (véase, p.ej., el ejemplo 2).



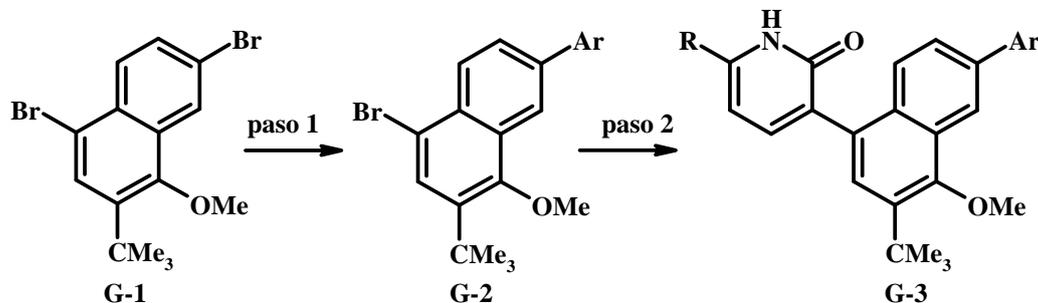
5 Los compuestos de la fórmula general I, en la que X^3 es N y X^1, X^2 y X^4 son CR^6 , se obtienen a partir del compuesto E-3 por condensaciones sucesivas catalizadas con paladio para introducir los sustituyentes R^1 y R^3 aplicando condiciones similares a las descritas previamente. La conversión del compuesto E-1 en el E-2 se efectúa por condensación de Heck catalizada con paladio. La lactonización intramolecular catalizada con paladio del ácido acetilénico produce una mezcla de productos 6-endo-dig y 5-exo-dig 152a y 152b, respectivamente (H. Sashida y A. Kawamuki, Synthesis 1145, 1999). Por exposición del 152a al amoniaco se obtiene la correspondiente isoquinolona, que se convierte en el compuesto E-3 por tratamiento con $POCl_3$. La obtención del E-1 se ha descrito en G.C. Colossi y col., en WO 2008/087057.

Esquema F



10 Los compuestos de la fórmula general I, en la que X^3 y X^2 son CR^6 y X^1 y X^4 son N (derivados cinolina), pueden obtenerse de manera similar a partir del F-1 por condensaciones sucesivas catalizadas con paladio para introducir los sustituyentes R^1 y R^3 aplicando condiciones similares a las descritas previamente. La conversión del compuesto F-2 en el F-3 puede efectuarse con oxibromuro de fósforo. El F-2 se obtendrá tratando el F-3 con cloruro de dietoxiacetilo para acilar la hidrazina y se someterá a una acilación intra-molecular de Friedel-Crafts. Los compuestos de la fórmula general I, en la que X^1, X^2 y X^3 son CR^6 , pueden obtenerse de manera similar a partir del F-4, que a su vez se obtiene a partir del F-5. El F-5 se obtiene por una acilación intramolecular de Friedel-Crafts similar del F-6a. Para evitar ambigüedades se da por supuesto que las flechas del esquema E (" \Rightarrow ") significan desconexiones retrosintéticas (E.J. Corey, Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. 30, 455, 1991).

Esquema G



25 Los compuestos de la fórmula general I, en la que X^1, X^2, X^3 y X^4 son CR^5 , se obtienen a partir del dibromonaftaleno G-1 por condensaciones sucesivas catalizadas con paladio para introducir los sustituyentes R^1 y R^3 aplicando condiciones similares a las descritas previamente. La obtención del compuesto G-1 se describe en el ejemplo 22 junto con condensaciones sucesivas de Suzuki para introducir los restos R^1 y R^3 .

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad del HCV puede determinarse por cualquier método apropiado, ya conocido de los expertos, incluidos los ensayos "in vivo" e "in vitro". Por ejemplo, la

actividad inhibidora de la NS5B del HCV de los compuestos de la fórmula I puede determinarse con procedimientos estándar de ensayo, descritos en Behrens y col., *EMBO J.* 15, 12-22, 1996, Lohmann y col., *Virology* 249, 108-118, 1998 y Ranjith-Kumar y col., *J. Virology* 75, 8615-8623, 2001. A menos que se indique otra cosa, los compuestos de esta invención han demostrado actividad inhibidora de NS5b HCV "in vitro" en dichos ensayos estándar. Las condiciones de ensayo de la polimerasa del HCV aplicadas para los compuestos de la presente invención se describen en el ejemplo 41. Se han desarrollado sistemas de replicón de base celular para el HCV, en los que las proteínas no estructurales replican de modo estable el RNA vírico subgenómico en células Huh7 (V. Lohmann y col., *Science* 285, 110, 1999 y K.J. Blight y col., *Science* 290, 1972, 2000). Las condiciones de ensayo de replicón de base celular aplicadas a los compuestos de la presente invención se describen en el ejemplo 42. En ausencia de replicasa HCV funcional purificada, formada por proteínas víricas no estructurales y proteínas de hospedante, nuestros conocimientos de la síntesis de RNA de los *Flaviviridae* procede de estudio en los que se emplean RNA-polimerasas dependientes de RNA recombinantes y activas y de la validación de estos estudios en el sistema de replicón de HCV. La inhibición de la polimerasa de HCV recombinante purificada con compuestos en ensayos bioquímicos "in vitro" puede validarse empleando el sistema de replicón, para ello la polimerasa existe en el complejo de replicasa, asociado con otros polipéptidos víricos y celulares, en una estequiometría apropiada. La demostración de la inhibición de base celular de la replicación del HCV puede ser más predictiva de la función "in vivo" que la demostración de la actividad inhibidora de la NS5B del HCV en ensayos bioquímicos "in vitro".

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

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

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

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

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al principio activo, que estaría ausente en la forma de no sal y puede afectar a la farmacodinámica del principio activo en lo que respecta a su actividad en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxil-

naftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, por ejemplo con la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

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

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. En la técnica ya se conocen como apropiados los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen tales vehículos. Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Se aplican las soluciones o suspensiones directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrarse en una forma de dosis única o de dosis múltiple. En el último caso de un cuentagotas o una pipeta, esto puede realizarse por el mismo paciente que se administre un volumen apropiado, predeterminado, de la solución o suspensión. En el caso de un nebulizador, esto puede lograrse por ejemplo mediante una bomba nebulizadora calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de aerosol, en particular al tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. El compuesto tendrá en general un tamaño de partícula pequeño,

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

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

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

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

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la exigencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentación innecesaria y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

En las formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo pueden administrarse en combinación con otros agentes antivirales, por ejemplo un inhibidor nucleósido de la polimerasa del HCV, otro inhibidor no nucleósido de la polimerasa del HCV o un inhibidor de proteasa del HCV. Cuando el compuesto activo o su derivado o su sal se administran en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede incrementarse con respecto al compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, la administración puede ser concurrente o sucesiva, en lo que respecta a los derivados nucleósidos. La "administración concurrente" indica una administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede realizarse con una formulación única que contenga dos o más principios activos mediante una administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un principio activo individual.

Se entenderá que las referencias aquí al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de las condiciones existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección del HCV, tal como se emplea aquí, incluye también el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con o mediado por la infección del HCV o los síntomas clínicos de la misma.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como aquí se utiliza significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que ha de tratarse, la edad y el estado de salud general del paciente, otros medicamentos con los que está siendo tratado el paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del practicante implicado. Para administración oral deberá ser apropiado una dosis diaria de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal por día en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se encuentra entre alrededor de 0,1 y alrededor de 500 mg/kg de peso corporal, mas preferido de 0,1 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal y mas preferido de 1,0 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día. Así pues, para administración a una persona de 70 kg, el rango de dosis debería ser de alrededor de 7 mg a 0,7 g por día. La dosis diaria puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis por día. Por lo general el tratamiento se inicia con dosis menores que sean inferiores a la dosis óptima del compuesto. Luego se aumenta la dosis en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto normal en el tratamiento de enfermedades aquí descritas podrá, sin experimentación indebida y en confianza con el conocimiento personal, experiencia y las descripciones de esta solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos del presente invento para una enfermedad y paciente dados.

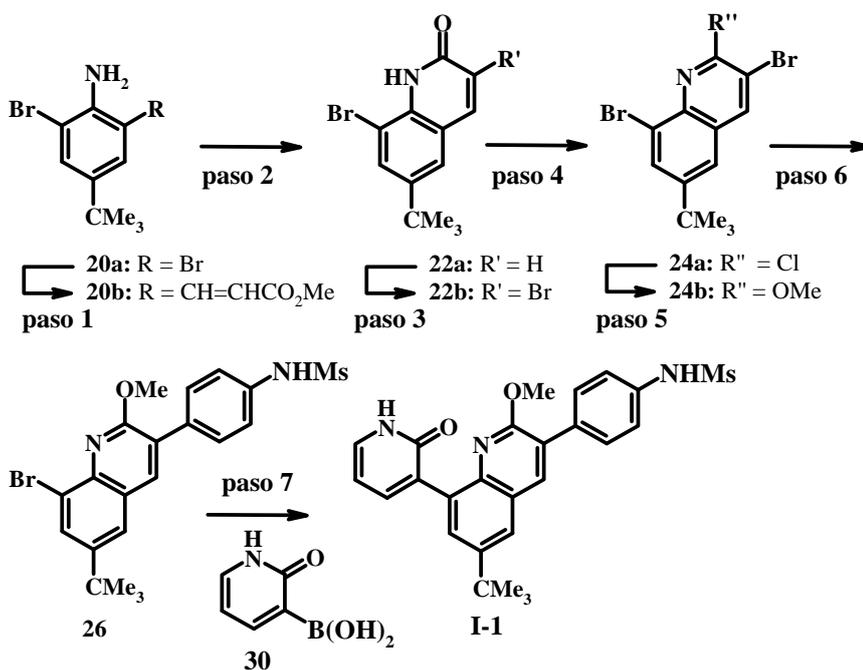
Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y opcionalmente uno o más agentes antivíricos adicionales, es una cantidad eficaz para reducir la carga viral o para lograr una respuesta viral sostenida a la terapia. Los indicadores útiles de una respuesta sostenida, además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

La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otros vehículos, por ejemplo, puede efectuarse fácilmente mediante cambios menores (formulación de la sal, esterificación, etc.), que los expertos conocen bien. Los expertos saben además perfectamente el modo de modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar la farmacocinética de los compuestos presentes y conseguir de ellos el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

Los siguientes ejemplos ilustran la obtención y la evaluación biológica de los compuestos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y obtenciones que se describen a continuación tienen como finalidad el facilitar a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. En modo alguno deberán considerarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1

N-[4-[6-tert-butil-2-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida (I-1)



5 paso 1 – A una solución del compuesto 20a (10,0 g) en MeCN (200 ml) se le añade la tri-(o-tolil)fosfina (1,33 g), el Pd(II)(OAc)₂ (0,730 g), la TEA (6,8 ml) y el acrilato de metilo (2,35 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (0% de EtOAc del min 0 al min 5, 20% de EtOAc del min 5,5 al min 15 y 40% de EtOAc del min 15,5 al min 30), obteniéndose 3,02 g del compuesto 20b.

10 paso 2 – A una solución del 20b (6,73 g) en THF (150 ml) se le añade HCl 6N (150 ml) y se calienta la solución resultante a 100°C durante una noche. Se enfría la solución y se concentra con vacío. Se basifica la mezcla reaccionante con NaHCO₃ sólido y se extrae tres veces con EtOAc (3 x 150 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ con el gradiente descrito en el paso 1. Se reúnen las fracciones, se concentran y se trituran con Et₂O, obteniéndose el compuesto 22a en forma de sólido blanco mate.

15 paso 3 - A una solución del 22a (0,500 g, 1,78 mmoles) en DCM (10 ml) enfriada a 0°C (baño de hielo) se le añade lentamente con una jeringuilla el Br₂ (90 µl, 1,78 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h calentando a t.amb. y se concentra. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (gradualmente: 0, 20 y 40% de EtOAc), obteniéndose 0,273 g (42%) del compuesto 22b.

20 paso 4 - A una solución del 22b (0,273 g, 0,76 mmoles) en MeCN (10 ml) se le añade el POCl₃ (0,14 ml, 1,52 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 8 h, se concentra y se reparte entre EtOAc y agua (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,287 g (100%) del compuesto 24a.

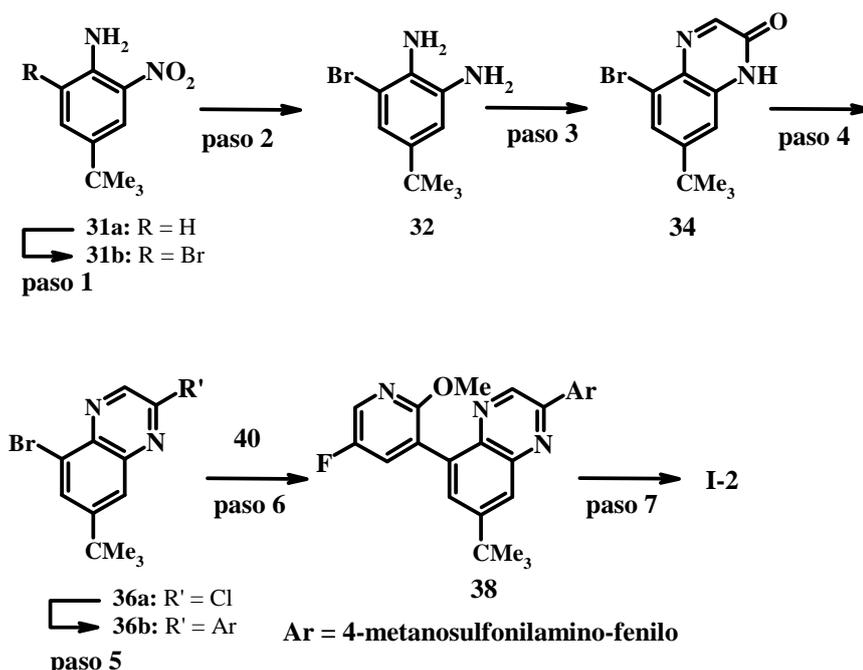
25 paso 5 - A una solución del 24a (0,242 g, 0,64 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade metóxido sódico (1,54 ml, 0,5M en MeOH, 0,769 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 30 min, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,239 g (100%) del compuesto 24b.

30 paso 6 - A un vial que contiene el 24b (0,100 g, 0,26 mmoles) en MeOH/DCM (3 ml/1 ml) se le añade el Na₂CO₃ (0,082 g, 0,78 mmoles), el ácido 4-metilsulfonilamino-fenil-borónico (25, 0,056 g, 0,26 mmoles) y el Pd(PPh₃)₄ (0,030 g, 0,26 mmoles). En un sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc/H₂O (25 ml/ 25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (gradualmente: 0% de EtOAc del min 0 al min 5, 20% de EtOAc del min 5,5 al min 15 y 40% de EtOAc del min 15,5 al min 30), obteniéndose 0,068 g (57%) del compuesto 26.

35 paso 7 - A una solución del 26 (0,061 g, 0,13 mmoles) en MeOH/DCM (3 ml/1 ml), se le añade el Na₂CO₃ (0,041 g, 0,40 mmoles), el 30 (0,017 g, 0,16 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,015 g, 0,013 mmoles). En un sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O (25 ml/ 25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO₂ eluyendo en primer lugar con EtOAc al 40% en hexano, se seca y se eluye de nuevo con EtOAc al 100%, obteniéndose 0,013 g (21%) del compuesto I-1.

50 Ejemplo 2

N-{4-[7-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-2)



- paso 1 - A la 4-tert-butil-2-nitroanilina (31a, 5,0 g, 25,74 mmoles) se le añade el HOAc (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C hasta que se forma una solución transparente de color anaranjado-marrón. Se retira la manta calefactora y se añade cuidadosamente con una jeringuilla el bromo (1,46 ml, 28,32 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 45 min más enfriando a t.amb. y se vierte sobre hielo (100 ml). Se agita la suspensión con una varilla de vidrio y se precipita más sólido al derretirse el hielo. Se recoge el sólido en una frita de vidrio y se seca, obteniéndose 6,95 g (99%) del compuesto 31b.
- paso 2 - A una solución del 31b (2,5 g, 9,15 mmoles) en MeOH/H₂O (100 ml/25 ml) se le añade hierro electrolítico (1,53 g, 27,46 mmoles) y NH₄Cl (1,47 g, 27,46 mmoles). Se calienta a reflujo la mezcla reaccionante durante 4 h y se filtra a través de un filtro de papel con fibras de vidrio en un embudo Buchner para separar el hierro. Se enjuaga el sólido con MeOH, se concentra el líquido filtrado y se reparte entre EtOAc y H₂O (50 ml/50 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 2,23 g (100%) del compuesto 32.
- paso 3 - A una solución del 32 (0,500 g, 1,8 mmoles) en EtOH se le añade el glioxalato de etilo (al 50% en peso en tolueno, 0,54 ml, 2,7 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se le añade más glioxalato de etilo (0,54 ml, 2,7 mmoles) y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se recoge el precipitado blanco mate en una frita de vidrio, obteniéndose 0,280 g (51%) del compuesto 34. (El otro isómero también está presente en la mezcla en bruto, pero no se aísla).
- paso 4 - Al 34 (0,269 g, 0,96 mmoles) suspendido en MeCN (10 ml) se le añade el POCl₃ (0,52 ml, 5,74 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 3 h, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,286 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto 36a.
- paso 5 - A una solución del 36a (0,050 g, 0,17 mmoles) en MeOH y DCM (3 ml/1 ml), se le añade el Na₂CO₃ (0,053 g, 0,50 mmoles), el ácido 4-metilsulfonilamino-fenil-borónico (0,028 g, 0,13 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,019 g, 0,017 mmoles). En un sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (gradualmente; 0% de EtOAc del min 0 al min 5, 20% de EtOAc del min 5,5 al min 15 y 40% de EtOAc del min 15,5 al min 30), obteniéndose 0,042 g (58%) del compuesto 36b.
- paso 6 - Al 36b (0,056 g, 0,13 mmoles) disuelto en MeOH y DCM (3 ml/1 ml), se le añade el Na₂CO₃ (0,041 g, 0,39 mmoles), la 5-fluor-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (40, 0,026 g, 0,16 mmoles, CASRN 1083168-95-9) y Pd(PPh₃)₄ (0,015 g, 0,013 mmoles). En un sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por

cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (gradualmente: 0% de EtOAc del min 0 al min 5, 20% de EtOAc del min 5,5 al min 15 y 40% de EtOAc del min 15,5 al min 30), obteniéndose 0,061 g (100%) del compuesto 38.

5 paso 7 - A una solución del 38 (0,058 g, 0,148 mmoles) en HOAc (2 ml) se le añade HBr (0,1 ml, 50% en agua). Se calienta la mezcla reaccionante en un tubo sellado sobre un baño de arena a 70°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre hielo (25 ml) y se le añade lentamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). Se deja derretir el hielo y se recoge el precipitado resultante en una frita de vidrio, obteniéndose 0,034 g (61%) del compuesto I-2.

10 El compuesto I-6 se obtiene de forma similar, excepto que en el paso 6, el compuesto 40 se sustituye por el 30. Se adsorbe el producto en bruto sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10% en DCM.

15 Ejemplo 3

N-{1-[7-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida (I-3)

20 paso 1 - A una solución del compuesto 36a (0,100 g, 0,33 moles) y la sal HCl de la N-piperidin-4-il-metano-sulfonamida (37, 0,143 g, 0,66 mmoles, CASRN 70724-72-0) en DMF (2 ml) se le añade la DIPEA (0,2 ml, 1,00 mmoles). En el sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 140°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra, se adsorbe sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,102 g (69%) de la N-[1-(5-bromo-7-tert-butil-quinoxalin-2-il)-piperidin-4-il]-metanosulfonamida (42).

25 paso 2 - A una solución del 42 (0,040 g, 0,10 mmoles) en MeOH y DCM (3 ml/1 ml), se le añade el Na₂CO₃ (0,029 g, 0,27 mmoles), el 30 (0,012 g, 0,11 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,010 g, 0,010 mmoles). En un sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se adsorbe el producto en bruto sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10% en DCM, obteniéndose 0,030 g (73%) del compuesto I-3.

30 El compuesto I-5 se obtiene de forma similar excepto que en el paso 2, el 30 se sustituye por el 40 y se lleva a cabo la desmetilación de la forma descrita en el paso 7 del ejemplo 2. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10% en DCM.

35 Ejemplo 4

N-{(S)-1-[7-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metano-sulfonamida (I-4)

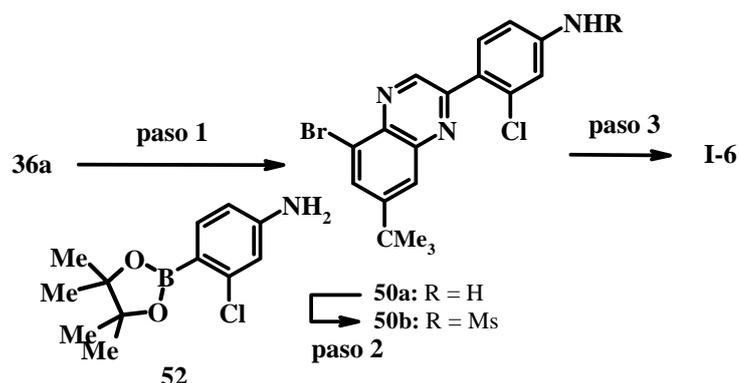
40 paso 1 - A una solución del 36a (0,050 g, 0,13 mmoles) y la sal HCl de la N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-metano-sulfonamidametano-sulfonamida (44, 0,053 g, 0,25 mmoles, CASRN 1064048-61-8) en DMF (2 ml) se le añade la DIPEA (0,1 ml, 0,50 mmoles). En el sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 140°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra, se adsorbe sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,050 g (68%) de la N-[(S)-1-(5-bromo-7-tert-butil-quinoxalin-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]metanosulfonamida (46).

45 paso 2 - La condensación cruzada de Suzuki del 46 y el 40 se lleva a cabo de la forma descrita en el paso 6 del ejemplo 2. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5% en DCM (500 ml) y después con MeOH al 10% en DCM (500 ml), obteniéndose 0,047 g (89%) de la N-{(S)-1-[7-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metano-sulfonamida (48).

50 paso 3 - La desmetilación del 48 se lleva a cabo de la forma descrita en el paso 7 del ejemplo 2. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO₂ eluyendo sucesivamente con EtOAc al 100% y MeOH al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto I-4.

55 Ejemplo 5

N-{4-[7-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-6)



paso 1 - Al compuesto 36a (0,216 g, 0,72 mmoles), disuelto en MeOH y DCM (9 ml/3 ml), se le añade el Na_2CO_3 (0,229 g, 2,2 mmoles), el 52 (0,146 g, 0,58 mmoles, CASRN 877160-63-9) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,083 g, 0,072 mmoles). En un sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H_2O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (gradualmente: EtOAc al 0, 20 y 40%), obteniéndose 0,142 g (51%) del compuesto 50a.

paso 2 - A una solución del 50a (0,140 g, 0,36 mmoles) en DCM se le añade la piridina (21 μl , 0,39 mmoles) y se enfría la solución a 0°C (baño de hielo). Se le añade el cloruro de metano-sulfonilo (46 μl , 0,39 mmoles), pasados 15 min se retira el baño de hielo, se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc (25 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (gradualmente: EtOAc al 0, 20 y 40%), obteniéndose 0,110 g (66%) del compuesto 50b.

paso 3 - Se introduce en un vial el 50b (0,110 g, 0,24 mmoles) en MeOH y DCM (3 ml/1 ml) y se le añaden el Na_2CO_3 (0,075 g, 0,71 mmoles), el 30 (0,030 g, 0,28 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,027 g, 0,024 mmoles). En un sintetizador de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H_2O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se adsorbe el producto en bruto sobre SiO_2 y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,043 g (38%) del compuesto I-6.

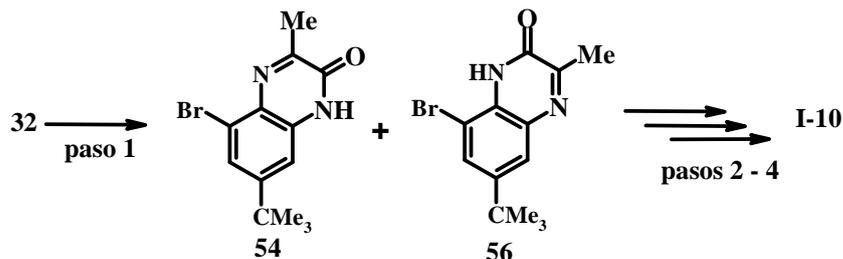
El compuesto I-8 se obtiene de forma similar excepto que en el paso 1, el 52 se sustituye por el éster de pinacol del ácido 4-amino-2-fluorfenil-borónico (CASRN 819057-45-9).

El compuesto I-9 se obtiene de forma similar excepto que en el paso 3, el 30 se sustituye por el ácido 2,6-dimetoxipiridina-3-borónico y se descompone el éter de metilo con arreglo al procedimiento en el paso 7 del ejemplo 1.

El compuesto I-11 se obtiene de forma similar excepto que en el paso 1, el 52 se sustituye por el éster de pinacol del ácido 4-amino-2-fluorfenil-borónico, en el paso 3, el 30 se sustituye por el ácido 2,6-dimetoxipiridina-3-borónico y se descompone el éter de metilo con arreglo al procedimiento en el paso 7 del ejemplo 2.

Ejemplo 6

N-{4-[7-tert-butil-3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-10)



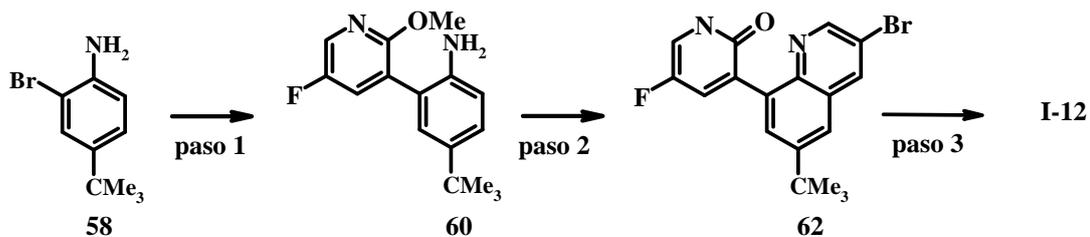
paso 1 - A una solución del 32 (2,5 g, 10,28 mmoles) en EtOH (40 ml) se le añade el ácido pirúvico (0,86 ml, 12,34 mmoles). Se calienta a reflujo la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 2 h. Se enfría la solución lentamente a t.amb. durante una noche después de lo cual se forma un precipitado. Se recogen los cristales en una

frita de vidrio pero contienen ambos isómeros, por ello se reúnen con las aguas madres y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20% en hexano, obteniéndose 0,694 g del compuesto 54 (23%) y 0,931 g del 56 (31%).

- 5 El 54 se convierte en el I-10 con arreglo a los pasos 4-6 del ejemplo 2, excepto que en el paso 6, el 40 se sustituye por el 30 y se omite el paso 7. Se adsorbe el producto en bruto sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto I-10.

Ejemplo 7

- 10 N-{4-[7-tert-butil-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-3-cloro-fenil}-metano-sulfonamida (I-12)



- 15 paso 1 - Se introducen en un vial de microondas el compuesto 58 (587 mg, 2,57 mmoles), el ácido 5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il-borónico (59, 660 mg, 3,86 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (148 mg, 0,12 mmoles), el Na₂CO₃ (818 mg, 7,8 mmoles) y MeOH (0,7 ml)/DCM (3,5 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano, obteniéndose 460 mg (65%) del compuesto 60 en forma de aceite marrón.

- 20 paso 2 - Se vierte a t.amb. una solución de Br₂ (191 mg, 1,6 mmoles) en HOAc (5 ml) sobre una solución de la α-bromoacroleína (230 mg, 1,71 mmoles) en HOAc (5 ml) hasta que aparece el color rojizo tenue del exceso de bromo. Se agita a t.amb. durante 15 min y se le añade una solución del 60 (437 mg, 1,59 mmoles) en HOAc (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos y acetato de etilo, obteniéndose 260 mg (43%) del compuesto 62 en forma de aceite marrón.

- 30 paso 3 - Se introducen en un vial de microondas el 62 (60 mg, 0,16 mmoles), el 25 (52 mg, 0,241 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,008 mmoles) y el Na₂CO₃ (51 mg, 0,48 mmoles) en una mezcla de MeOH (0,1 ml) y DCM (0,5 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc, obteniéndose 32 mg (42%) del I-12 en forma de sólido blanco mate: EM (ES) (M+H)⁺ = 466.

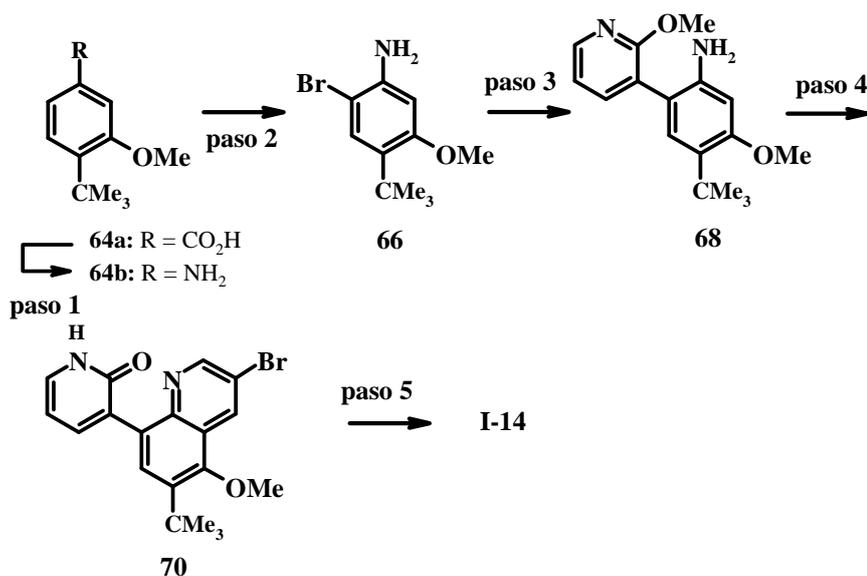
Ejemplo 8

N-{1-[6-tert-butil-8-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-piperidin-4-il}-metano-sulfonamida (I-13)

- 40 Se introducen en un vial el 62 (70 mg, 0,187 mmoles), el 37 (44 mg, 0,205 mmoles), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,018 mmoles), NaO-tert-Bu (72 mg, 0,75 mmoles) y P(tert-Bu)₃ (4 mg, 0,018 mmoles) en tolueno (3 ml), se sella y se calienta a 100°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO₂ eluyendo con una mezcla 9:1 de DCM y MeOH, obteniéndose 28 mg (32%) del compuesto I-13 en forma de aceite marrón: EM (ES) (M+H)⁺ = 473.

Ejemplo 9

45 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-14)



paso 1 - Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla del 64a (6 g, 28,84 mmoles, CASRN 79822-46-1), la difenilfosforil-azida (8 g, 29,09 mmoles) y la TEA (4,32 ml, 30,99 mmoles) en tert-butanol (500 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se evaporan los componentes volátiles. Se trata el material en bruto a 0°C con una mezcla 1:1 de TFA y DCM (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h, se enfría a 0°C y se trata con una solución acuosa de NaOH 2M. Se diluye la mezcla reaccionante con hexanos, se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 1:4 de EtOAc y hexano, obteniéndose 3,4 g (66%) del compuesto 64b en forma de aceite marrón.

paso 2 - Se añade a t.amb. la NBS (498 mg, 2,7 mmoles) a una solución del 64b (500 mg, 2,7 mmoles) en MeCN (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava con NaOH 1N, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 700 mg del compuesto 66 en forma de aceite marrón.

paso 3 - Se introducen en un vial de microondas el 66 (700 mg, 2,71 mmoles), el 30 (612 mg, 4 mmoles), el Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0,2 mmoles), el Na₂CO₃ (636 mg, 6 mmoles), el MeOH (1 ml) y el DCM (9 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano, obteniéndose 420 mg (54%) del compuesto 68 en forma de aceite marrón.

paso 4 - Se añade a t.amb. una solución de Br₂ (191 mg, 1,6 mmoles) en HOAc (5 ml) a una solución de la α-bromoacroleína (230 mg, 1,71 mmoles) en HOAc (5 ml) hasta que persiste el color rojizo tenue del bromo. Se agita a t.amb. durante 15 min y se añade una solución del 68 (420 mg, 1,47 mmoles) en HOAc (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos y EtOAc, obteniéndose 150 mg (26%) del compuesto 70 en forma de aceite marrón: EM (ES) (M+H)⁺ = 388.

paso 5 - Se introducen en un vial de microondas el 70 (150 mg, 0,387 mmoles), el 25 (125 mg, 0,581 mmoles), el Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0,038 mmoles), el Na₂CO₃ (123 mg, 1,16 mmoles), el MeOH (0,2 ml) y el DCM (1,5 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 95:5 de DCM y MeOH, obteniéndose 40 mg (21%) del compuesto I-14 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 10

N-{4-[6-tert-butil-8-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida (I-15)
 Se añade el NCS (15 mg, 0,112 mmoles) a una solución del I-14 (48 mg, 0,1 mmoles) en MeCN (5 ml) y DMF (2 ml) y se calienta a 70°C. Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 5 h, se enfría a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H₂O, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano, obteniéndose 25 mg (49%) del compuesto I-15 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 11

N-{1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-azetidín-3-ilmetil}-metano-sulfonamida (I-19) y N-{1-[6-tert-butil-4-cloro-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-azetidín-3-ilmetil}-metanosulfonamida (I-22)

5 paso 1 - Se introducen en un vial el compuesto 70 (301 mg, 0,77 mmoles), el clorhidrato de la N-azetidín-3-ilmetil-metanosulfonamida (200 mg, 0,934 mmoles), el Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,08 mmoles), el NaO-tert-Bu (298 mg, 3,1 mmoles) y el P(tert-Bu)₃ (16 mg, 0,079 mmoles) en tolueno (3 ml), se sella y se calienta a 100°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM en MeOH, obteniéndose 95 mg (26%) del compuesto I-19 en forma de sólido blanco mate.

15 paso 2 - Se añade a 70°C la NCS (14 mg, 0,105 mmoles) a una solución del I-19 (45 mg, 0,095 mmoles) en MeCN (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con NaOH 1N, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO₂ eluyendo con una mezcla 9:1 de DCM y MeOH, obteniéndose 13 mg (27%) del compuesto I-22 en forma de semisólido.

Ejemplo 12

N-[(S)-1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidín-3-ilmetil]-metano-sulfonamida (I-18)

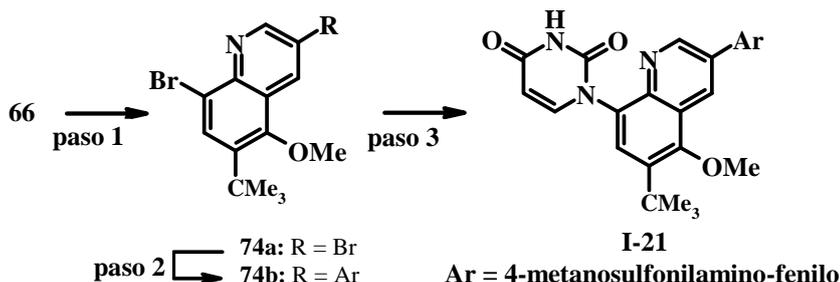
N-pirrolidín-3-ilmetil-metanosulfonamida (72)

25 Se añade a 0°C la TEA (1,05 ml, 7,5 mmoles) a una solución de la (R)-3-(aminometil)-1-N-Boc-pirrolidina (1 g, 5 mmoles) en DCM (25 ml). Se añade el cloruro de metanosulfonilo (0,43 ml, 5,5 mmoles). Se agita a 0°C durante 2 h y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se trata a t.amb. el material en bruto con HCl 1M en MeOH (25 ml) y se agita a t.amb. durante 20 h. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, obteniéndose 0,95 g del compuesto 72 en forma de sólido blanco.

30 paso 1 - Se introducen en un vial el 70 (301 mg, 0,77 mmoles), el 72 (200 mg, 0,778 mmoles), el Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,08 mmoles), el NaO-tert-Bu (298 mg, 3,1 mmoles), el P(tert-Bu)₃ (16 mg, 0,079 mmoles) y el tolueno (3 ml), se sella y se calienta a 100°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 9:1 de DCM y MeOH, obteniéndose 60 mg (16%) del compuesto I-18 y 60 mg (25%) de la 3-(6-tert-butil-5-metoxi-quinolin-8-il)-1H-piridin-2-ona [(M+H)⁺ = 309] en forma de sólido blanco.

Ejemplo 13

N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida (I-21)



40 paso 1 - Se añade a t.amb. una solución de Br₂ (126 mg, 1,05 mmoles) en HOAc (5 ml) a una solución de la α-bromo-acroleína (148 mg, 1,1 mmoles) en HOAc (5 ml) hasta que persiste el color rojizo tenue del bromo. Se agita a t.amb. durante 15 min y se añade una solución del 66 (260 mg, 1,01 mmoles) en HOAc (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc, obteniéndose 170 mg (45%) del compuesto 74a en forma de aceite marrón.

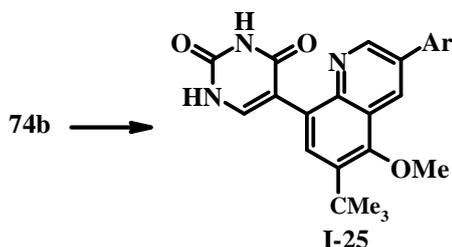
50 paso 2 - Se introducen en un vial el 74a (850 mg, 2,27 mmoles), el 25 (539 mg, 2,5 mmoles), el Pd(PPh₃)₄ (263 mg, 0,227 mmoles), el Na₂CO₃ (725 mg, 6,83 mmoles), el MeOH (8 ml) y el DCM (5 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 120°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc, obteniéndose 600 mg (57%) del compuesto 74b en forma de sólido blanco mate: EM (ES) (M+H)⁺ = 464.

paso 3 - Se introducen en un vial el 74b (200 mg, 0,431 mmoles), el uracilo (72 mg, 0,642 mmoles), la N-(2-cianofenil)picolinamida (19 mg, 0,085 mmoles), el CuI (8 mg, 0,042 mmoles), el K₃PO₄ (183 mg, 0,86 mmoles), el DCM y el MeOH y se desgasifica. Se añade el DMSO (1,5 ml). Se sella el vial y se irradia en un sintetizador de microondas a 150°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con NaHSO₄ 1N, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc, obteniéndose 17 mg (8%) del compuesto I-21 en forma de semisólido.

Se obtiene la N-((S)-1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil)-metanosulfonamida (I-55) a partir del 74a realizando una condensación de Suzuki con el 115 y la desmetilación con arreglo al procedimiento de los pasos 2 y 3 del ejemplo 24.

Ejemplo 14

N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida (I-25)



Ar = 4-metanosulfonilamino-fenilo

Se introducen en un vial de microondas de 5 ml el 74b (98,7 mg, 0,213 mmoles), el ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-borónico (67,9 mg, 0,436 mmoles, CASRN 70523-22-7), el Na₂CO₃ (119,8 mg, 1,13 mmoles), el Pd(PPh₃)₄ (27,8 mg, 0,024 mmoles), el MeOH (1,6 ml) y el DCM (0,4 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 60 min. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (MeOH del 2 al 10%), obteniéndose 15 mg (14%) del compuesto I-25 en forma de sólido ligeramente amarillo.

Se obtiene el compuesto I-23 de forma similar excepto que el ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-borónico se sustituye por el 59 y se descompone el éter de metilo con arreglo al procedimiento en el paso 7 del ejemplo 2. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (MeOH del 2 al 5%), obteniéndose el compuesto I-23 en forma de sólido blanco mate.

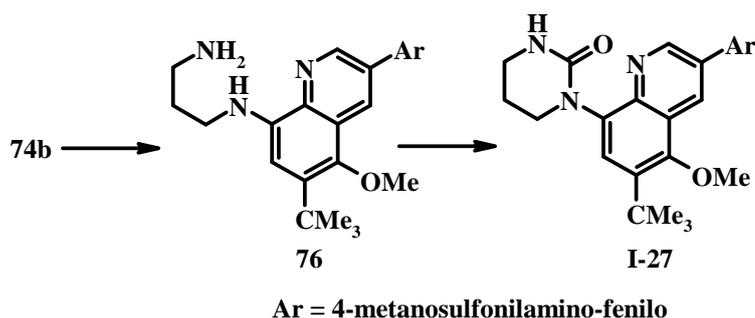
Se obtiene el compuesto I-24 de forma similar excepto que el ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-borónico se sustituye por el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico (CASRN 1000802-75-4) y se descompone el éter de metilo con arreglo al procedimiento en el paso 7 del ejemplo 2. El producto en bruto precipita en forma de cristales amarillos.

Se obtiene el compuesto I-26 de forma similar excepto que el ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-borónico se sustituye por el ácido 3-fluor-piridin-4-il-borónico. El producto en bruto precipita en forma de cristales amarillos. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (MeOH del 2 al 5%), obteniéndose el compuesto I-26 en forma de sólido blanco mate.

Se obtiene el I-34 de forma similar excepto que el ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-borónico se sustituye por el 115 y se descompone el éter de metilo con arreglo al procedimiento en el paso 7 del ejemplo 2.

Ejemplo 15

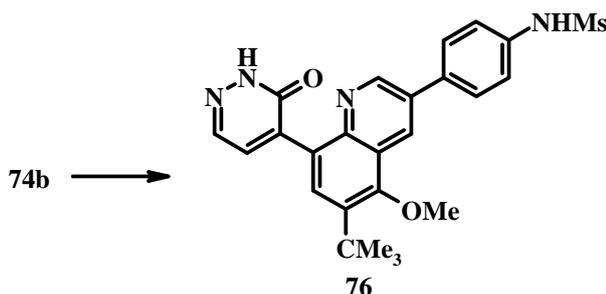
N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-27)



Se introducen en un vial el 74b (80 mg, 0,172 mmoles), la 1,3-propanodiamina (300 μ l), la D,L-prolina (8 mg, 0,069 mmoles), el CuI (8 mg, 0,036 mmoles), el K₂CO₃ (96 mg, 0,695 mmoles) y se añade el DMSO desgasificado (0,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 150°C durante 48 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en bruto en THF (5 ml) y se trata con diimidazol-carbonilo (350 mg). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. La amina no está completamente ciclada. Por tanto, se disuelve el material en dioxano (15 ml) y se irradia en un reactor de microondas a 150°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO₂ eluyendo con una mezcla 95:5 de DCM y MeOH, obteniéndose 15 mg (18%) del compuesto I-27 en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 16

N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (76)



ácido B-(2,3-dihidro-3-oxo-4-piridazinil)-borónico (78)

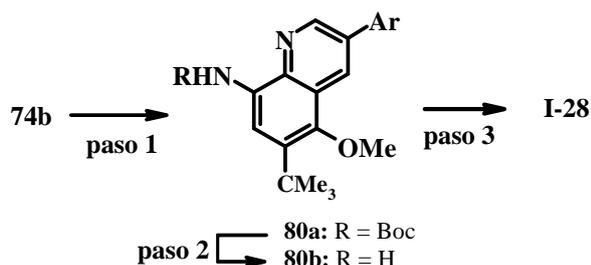
paso a - En un matraz de fondo redondo de 1 l se introducen la 4-cloro-5-hidrazinil-3(2H)-piridazinona (8,0 g, 50 mmoles, CASRN 6959-56-4), el CuSO₄·5H₂O (26,12 g, 10,5 mmoles) y H₂O (300 ml), se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se añade una solución acuosa de NaOH hasta que el pH sea de 4. Se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc (500 ml cada vez). Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se ajusta la fase acuosa restante a un pH de 2 con HCl del 37% y se extrae la solución seis veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 4,75 g de la 4-cloro-2H-piridazin-3-ona (75).

paso b - Se introducen en un vial de microondas el 75 (0,400 g, 3 mmoles), el bis-(pinacolato)diboro (0,934 g, 4 mmoles), la dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bi-fenil]-2-il]-fosfina (X-Phos, 0,058 g, 0,12 mmoles), el Pd₂(dba)₃ (0,056 g, 0,061 mmoles) y el KOAc (0,902 g, 9 mmoles) y se somete el matraz a vacío, se rellena con Ar y se sella. Se añade dioxano (6 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se extrae con EtOAc (120 ml). Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se tritura el producto en bruto con Et₂O, obteniéndose 0,217 g del compuesto 78.

La condensación catalizada con paladio del 74b y el 78 se lleva a cabo de la forma descrita en el ejemplo 14, obteniéndose el compuesto 76.

Ejemplo 17

N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-28)



Ar = 4-metanosulfonilamino-fenilo

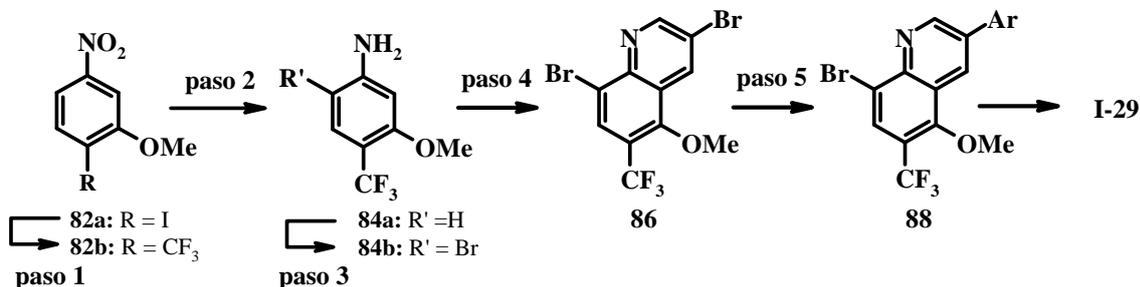
5 paso 1 - Se purga un tubo seco de microondas con argón y se introducen en él el Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (0,11 g, 0,106 mmoles), el 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (0,136 g, 0,321 mmoles), el tert-butóxido sódico (0,10 g, 1,041 mmoles), el 74b (0,33 g, 0,712 mmoles) y el carbamato de tert-butilo (0,10 g, 0,855 mmoles). Se añade el tolueno (3,5 ml) y se desgasifica la mezcla resultante por burbujeo de argón a través de la solución durante 1 h. Se cierra el tubo con tapón y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 d, se diluye con EtOAc y se lava con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrae de nuevo la fase acuosa una vez con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂ eluyendo con hexanos/EtOAc (7,5/2,5), obteniéndose 0,315 g (rendimiento = 89%) del compuesto 80a.

15 paso 2 - Se añade a t.amb. HCl (6 ml, solución 4M en dioxano) a una solución del 80a (0,315 g, 0,631 mmoles) en DCM (5 ml). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 4 h y se concentra. Se reparte el residuo entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 80b que se emplea en el paso siguiente sin purificación.

20 paso 3 - Se añade a t.amb. el ácido acrílico (0,09 ml, 1,304 mmoles) en 3 porciones (0,02, 0,02, 0,05 ml) a una solución del 80b (teóricamente 0,631 mmoles) en tolueno (2,5 ml). Después de la primera adición, se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 h. Después de la segunda adición, se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 1 h y después de la tercera adición, se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se disuelve el residuo en HOAc glacial (2 ml) y se le añade urea (0,095 g, 1,576 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 6 h, se enfría a t.amb. y se concentra. Se reparte el residuo marrón oscuro entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se adsorbe el residuo sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ (12 g de SiO₂) eluyendo con un gradiente de DCM en EtOAc (EtOAc del 50 al 80%), obteniéndose 0,07 g del compuesto I-28 en forma de polvo gris verdoso. Se disuelve el polvo en una cantidad mínima de DCM, se filtra el material insoluble y se enjuaga con una pequeña cantidad de DCM, obteniéndose 0,04 g del compuesto I-28 en forma de polvo ligeramente gris.

Ejemplo 18

N-{4-[8-(2,4-dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-5-metoxi-6-trifluorometil-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-29)



Ar = 4-metilsulfonilamino-fenilo

35 paso 1 - En una vitrina con acceso a través de guantes, en atmósfera de nitrógeno, se muele finamente en el mortero una mezcla de Cu(I) (10,03 g) y CsF (21,40 g), formándose un polvo de buena fluidez, que se transfiere a un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con una varilla agitadora y septo y secado en una estufa. Se introducen en el matraz el 2-yodo-5-nitroanisol (15,17 g) y el sulfolano (30 ml) y se agitan rápidamente a 45°C. A la mezcla se le añade por goteo durante 4 h usando una bomba de tipo jeringuilla el trimetil(trifluorometil)silano (20 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (500 ml) y se agita con un poco de CELITE® 512. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de CELITE. Se diluye el líquido filtrado hasta 1 l con EtOAc y se lava con 1 l de una solución acuosa de NH₄OH al 10%, 1 l de HCl 1,0 M y

500 ml de salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se diluye el residuo ámbar con DCM, se purifica por cromatografía flash (columna Supelco VersaPak™ con 770 g de SiO₂) y se eluye con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 0 al 40%) con 10 volúmenes de la columna, obteniéndose 8,61 g del compuesto 82b en forma de sólido cristalino amarillo.

5 paso 2 - Se introducen en un matraz de hidrogenación Parr de 500 ml el 82b (8,60 g) y Pd al 10% sobre C (1,75 g). Se purga el matraz con nitrógeno y se añade cuidadosamente el EtOH (150 ml). Se purga la mezcla con nitrógeno durante 5 min. Se lleva a cabo la reducción a 55°C usando un agitador Parr con una presión de hidrógeno de 57 psi durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra el catalizador a través de un filtro de fibra de vidrio y se lava a fondo con IPA. Se elimina el disolvente con vacío. Se diluye el producto en bruto con DCM, se purifica por cromatografía flash (columna Analogix™ SF65 con 200 g de SiO₂) y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 40%) con 15 volúmenes de columna, obteniéndose 7,18 g del compuesto 84a en forma de sólido ceroso blanco mate.

15 paso 3 - Se introduce en un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con varilla agitadora y septo, el 84a (3,01 g) y se mantiene en atmósfera de nitrógeno. Al matraz se le añaden el dioxano anhidro (25 ml) y el HOAc (7,5 ml). Se agita la solución rápidamente en un baño de hielo y se le añade por goteo durante 30 min usando una bomba de tipo jeringuilla una solución de bromo en dioxano (20 ml, 0,135 g de Br₂/ml). Se forma un precipitado beige y se concentra la mezcla. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de NaOH 1,0 M (150 ml) y Na₂CO₃ 2,0 M (150 ml) y se extrae con DCM (3 x 100 ml). Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con Na₂CO₃ 0,5 M (150 ml) y salmuera (150 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. El líquido amarillo pálido resultante solidifica y se oscurece lentamente, obteniéndose el compuesto 84b (4,10 g) en forma de sólido cristalino negro.

25 paso 4 - Se introduce en un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con varilla agitadora y septo, el HOAc (50 ml) y se le añade la 2-bromoacroleína (1,91 g). A la mezcla agitada se le añade por goteo el Br₂ hasta que persiste el color rojo (aprox. 720 µl). A esta solución se le añade una solución del 84b (3,48 g) en HOAc (15 ml). Se forma un precipitado espeso y se continúa agitando a 100°C durante 1 h. Se disuelve el precipitado, pasados 10 min se forma una solución transparente de color ámbar oscuro. Se forma un segundo precipitado pasados 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte sobre una solución acuosa 2,0 M de NaOH agitada y enfriada con hielo (550 ml). A la mezcla se le añade lentamente una solución acuosa 2,0 M de Na₂CO₃ [espumación vigorosa] hasta que la solución tiene un pH aprox. de 8 y se extrae la solución resultante con DCM (3 x 250 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (500 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose una resina oscura que se purifica por cromatografía flash (columna Supelco VersaPak™ con 385 g de SiO₂) y se eluye con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 0 al 100%) con 10 volúmenes de columnas. Los análisis LC-EM y CCF indican que el compuesto no es puro. Se cromatografía de nuevo el producto (columna Supelco VersaPak® con 100 g de SiO₂) y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 100%) con 30 volúmenes de columna, obteniéndose 938 mg del compuesto 86 en forma de sólido blanco mate.

40 paso 5 - Se introducen en un vial de 20 ml, equipado con una varilla agitadora y septo, el 86 (850 mg), la N-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilmetano-sulfonamida (661 mg, CASRN 616880-14-9), el dioxano (10 ml) y una solución acuosa de Cs₂CO₃ (2,3 ml de Cs₂CO₃ 0,956 g/ml). Se purga la mezcla reaccionante con nitrógeno durante 10 min y se le añade el (dppf)PdCl₂·DCM (74 mg). Se purga la mezcla reaccionante con nitrógeno durante 5 min, se sella y se agita a 65°C durante 110 min. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre DCM (100 ml) y una solución acuosa 0,5 M de Na₂CO₃ (50 ml). Se separan las fases, se lavan sucesivamente con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash (columna Supelco VersaPak® con 100 g de SiO₂) eluyendo con un gradiente de EtOAc en DCM (EtOAc del 0 al 100%) con 15 volúmenes de columna, obteniéndose 538 mg del compuesto 88 en forma de sólido ligeramente ámbar.

50 La conversión del 88 en el I-29 se lleva a cabo con arreglo a los pasos de 1 a 3 del ejemplo 17.

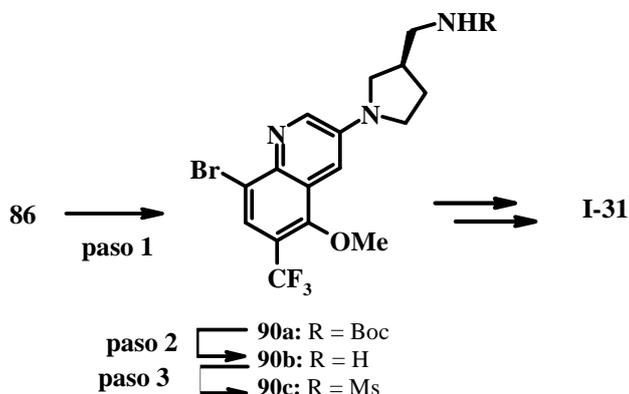
55 Se obtiene el bromhidrato de la N-{4-[5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-6-trifluormetil-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-49) de forma similar, excepto que en el paso 5 se sustituye la N-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilmetanosulfonamida por el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico. La desmetilación del éter de piridinil-O-metilo se puede llevar a cabo con arreglo al procedimiento del paso 7 del ejemplo 2.

60 Se obtiene la N-{4-[5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-6-trifluormetil-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida de forma similar excepto que en el paso 5 se sustituye la N-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilmetanosulfonamida por el 115. La desmetilación del éter de piridinil-O-metilo se puede llevar a cabo con arreglo al procedimiento del paso 7 del ejemplo 2.

65 Se obtiene la N-{4-[8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-6-trifluormetil-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-51) a partir del 88 aplicando el procedimiento del paso 3 del ejemplo 13.

Ejemplo 19

N-{(S)-3-[6-tert-butil-8-(dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-ciclopentil}-metanosulfonamida (I-31)



5 paso 1 - Se purga un tubo de microondas seco con argón y se introduce en él el compuesto 86 (0,47 g, 1,26 mmoles), el (S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-carbamato de tert-butilo (0,38 g, 1,897 mmoles, CASRN 173340-26-6), el tert-butóxido sódico (0,18 g, 1,873 mmoles), el xantphos (0,146 g, 0,252 mmoles) y el Pd₂(dba)₃(0) (0,115 g, 0,126 mmoles). Se purga el tubo con argón y se le añade 1 ml de tolueno. Se desgasifica la mezcla reaccionante por burbujeo de argón a través de la mezcla durante 15 min, se agita la mezcla resultante a 100°C durante una noche, se enfría a t.amb. y se reparte entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (40 g de SiO₂) eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 10 al 30%), obteniéndose 0,28 g (45%) del compuesto 90a.

15 paso 2 - A una solución del 90a (0,32 g, 0,65 mmoles) en DCM (2 ml) se le añade a t.amb. el HCl (2 ml, solución 4M en dioxano). Se agita la mezcla anaranjada resultante a t.amb. durante una noche y se concentra. Se reparte el sólido anaranjado brillante entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,25 g del compuesto 90b en bruto, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

20 paso 3 - A una mezcla del 90b en bruto (0,25 g, 0,637 mmoles) y la piridina (0,062 g, 0,765 mmoles) en 3 ml de DCM enfriada a 0°C se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,055 ml, 0,716 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 2 h y se reparte entre EtOAc y una solución acuosa 1M de NaOH. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ (22 g de SiO₂), eluyendo con EtOAc/hexano (4/1), obteniéndose 0,12 g (rendimiento = 40%) del compuesto 90c.

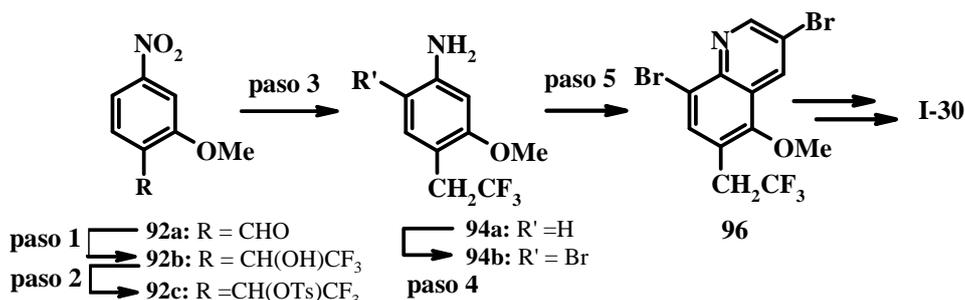
La introducción del dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en los pasos del 1 al 3 del ejemplo 18, obteniéndose el compuesto I-31.

30 Se obtiene la N-{(S)-1-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida (I-52) a partir del 90c, aplicando el procedimiento de introducción del grupo 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo descrito en los pasos de 1 a 3 del ejemplo 23.

35 Se obtiene la sal HBr de la N-{(S)-1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida de forma similar, excepto que se introduce el grupo 6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo en la posición 8 del compuesto 90c de la forma descrita en el paso 7 del ejemplo 1.

Ejemplo 20

N-{4-[8-(dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-5-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-30)



40

5 paso 1 - Se introducen en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con varilla agitadora y tapón, el 92a (9,93 g) y DME anhidro (100 ml) y se agita, formándose una solución amarilla transparente. A esta solución se le añaden sucesivamente el CF_3SiMe_3 (9,0 ml) y el CsF (792 mg). Se somete a ultrasonidos la mezcla reaccionante durante 20 min y se agita a t.amb. durante 40 min más. Se añade una solución 2,0 M de HCl (100 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h. Se añade EtOAc (200 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (150 ml) y salmuera (150 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (columna Supelco VersaPak™ con 385 g de SiO_2) eluyendo con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 0 al 100%) con 5 volúmenes de columna. Se disuelve el producto recuperado en DCM (100 ml) y se le añade hexano (200 ml). Se eliminan aproximadamente 2/3 del disolvente lentamente, en un rotavapor. Se filtra el precipitado resultante, se lava con hexano y se seca con alto vacío, obteniéndose 13,10 g del compuesto 92b en forma de sólido blanco.

15 paso 2 - Se introduce en un matraz de fondo redondo de 1 l, equipado con una varilla agitadora, un condensador de reflujo y una entrada para nitrógeno, el 92b (13,01 g) y se mantiene en atmósfera de nitrógeno. Se le añade THF anhidro (300 ml) y se agita la mezcla, formándose una solución transparente amarilla. A la solución se le añade a t.amb. el NaH (2,25 g, dispersión al 60% en peso en aceite mineral). Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 20 min y se agita a t.amb. durante 10 min más. Se le añade a t.amb. una solución del cloruro de p-toluenosulfonilo (11,86 g) en THF seco (100 ml) y se agita a 50°C durante 90 min. Se enfría la solución y se vierte sobre una solución acuosa 0,5 M de NaHCO_3 (1 l). Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (500 ml), se separa la fase orgánica, se lava con salmuera (500 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el producto en bruto en DCM y se cromatografía (columna Supelco VersaPak™ con 385 g de SiO_2) eluyendo con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 0 al 100%) con 10 volúmenes de columna. La resina ligeramente amarilla cristaliza lentamente, obteniéndose 20,36 g del compuesto 92c en forma de sólido blanco.

25 paso 3 - Se introduce en un matraz de hidrogenación Parr el 92c (20,35 g), se disuelve en EtOH caliente (200 ml) y se lava el sólido en el matraz con 50 ml de EtOH. Se purga la solución con nitrógeno durante 5 min dejando calentar la solución. A la solución se le añade Pd al 10% sobre C (4,02 g) y se lava el matraz con nitrógeno. Se hidrogena a 50°C la solución en un agitador Parr con una presión de hidrógeno de 55 psi durante 1,5 h. Se separa el catalizador por filtración en un filtro de fibra de vidrio y se lava con EtOH caliente (100 ml). Se concentra el líquido filtrado en un rotavapor. La sal de tosilato precipita en forma de sólido blanco. Se reparte el residuo entre una solución acuosa 1,0 M de NaOH (500 ml) y Et_2O (300 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con Et_2O (3 x 300 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (450 ml), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía flash (columna Supelco VersaPak™ con 385 g de SiO_2) eluyendo con DCM, obteniéndose 9,04 g del compuesto 94a en forma de sólido blanco mate.

35 paso 4 - Se introduce en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con una varilla agitadora y septo, el 94a (8,16 g) y se mantiene en atmósfera de nitrógeno. Al matraz se le añade dioxano seco (100 ml) y HOAc (23 ml) y se enfría la solución entre 5 y 10°C en un baño de hielo. Se le añade por goteo una solución de Br_2 (7,03 g) en dioxano (45 ml) durante 30 min usando una bomba de tipo jeringuilla. Se forma un precipitado beige. Se calienta la solución a t.amb. y se agita durante 1 h, se vierte sobre NaOH 1,0 M (500 ml) y se extrae con DCM (3 x 300 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (450 ml), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 11,42 g del compuesto 94b en forma de sólido de color verde oliva pálido.

45 paso 5 - Se introduce en un vial de 40 ml, equipado con una varilla agitadora y septo, la 2-bromoacroleína (2,71 g) y se le añade el HOAc (25 ml). Se enfría la solución en un baño de agua-hielo y se le añade por goteo el Br_2 hasta que persiste el color rojo (aprox. 1,0 ml). Se necesitan varias gotas de 2-bromoacroleína para que la solución sea incolora de nuevo. Se vierte esta solución sobre una solución agitada del 94b (5,67 g) en HOAc (25 ml) y se agita la mezcla resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la solución, se diluye con H_2O (250 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con una solución acuosa de NaOH 2,0 M (200 ml) y salmuera (150 ml), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (columna Supelco VersaPak™ con 385 g de SiO_2) eluyendo con DCM, obteniéndose 2,69 g del compuesto 96 en forma de sólido ligeramente anaranjado.

55 La introducción del sustituyente 4-metanosulfonilamino-fenilo en la posición 3 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 19, obteniéndose la N-{4-[8-bromo-5-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etil)-ramifiquinolín-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (97). La introducción del dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo en la posición 8 del compuesto 97 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en los pasos del 1 al 3 del ejemplo 18, obteniéndose el compuesto I-30.

60 Se obtiene la sal bromhidrato de la N-{4-[5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolín-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-53) a partir del 96 aplicando el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 19 para introducir el grupo metanosulfonilamino-fenilo y después empleando la secuencia de condensación de Suzuki/desmetilación descrita en los pasos 3 y 4 del ejemplo 9, excepto que en el paso 3 se sustituye el ácido 2-metoxi-piridin-3-il-borónico por el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico.

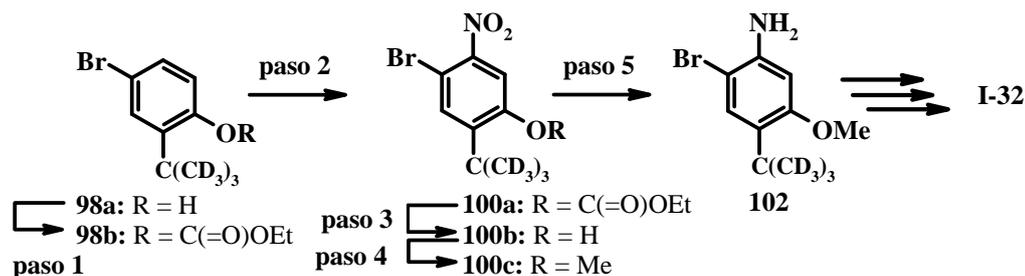
65

De modo similar se obtiene la N-{4-[5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-54), excepto que en el paso 3 se sustituye el ácido 2-metoxi-piridin-3-il-borónico por el 115. Con la desmetilación se obtienen las sales de HBr en ambos casos.

- 5 De forma similar se obtiene la N-{4-[8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-56), excepto que la introducción del 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo en la posición 8 del compuesto 97 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en los pasos de 1 a 3 del ejemplo 23.

10 Ejemplo 21

N-{4-[6-[1,1-di(metil-d₃)etil-2,2,2-d₃]-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-32)



- 15 paso 1 - Se agita a t.amb. durante 30 min una solución de 4-bromofenol (8,5 g, 49,2 mmoles) en CD₃OD (25 ml) para reemplazar el protón fenólico y después se elimina el CD₃OD con vacío. Se disuelve el sólido resultante en CDCl₃ (10 ml) y (CD₃)₃COD (4 ml) y se calienta a 60°C. Se añade el D₂SO₄ concentrado (10 ml) en 5 porciones de 2 ml durante 50 min. Se mantiene la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche, se vierte sobre hielo (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se extraen con una solución acuosa 2N de KOH (3 x 300 ml), se lavan con una solución acuosa 1N de HCl (75 ml) y salmuera (25 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 10% durante 40 min), obteniéndose 5,83 g del compuesto 98a en forma de aceite marrón: EM-ES (M-H) = 236,1.

- 25 paso 2 - A una solución del 2-(D₉-tert-butil)-4-bromo-fenol (98a, 35,1 g, 147 mmoles) y la TEA (17,9 g, 177 mmoles) en Et₂O (285 ml) mantenida a 0°C en un baño de hielo se le añade por goteo durante 10 min el cloroformiato de etilo (18,4 g, 16,3 ml, 169 mmoles). Pasados unos 5 min se observa un precipitado blanco. Se mantiene la mezcla reaccionante a 0°C con agitación vigorosa durante 3 h. Se diluye la mezcla con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y se separan las fases. Se lava la fase acuosa con Et₂O (100 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 10% durante 45 min), obteniéndose 36,5 g del compuesto 98b en forma de aceite marrón: EM-ES (M+H) 310,1.

- 35 paso 3 - A una solución del 98b (36 g, 116 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (147 g, 80 ml, 1,5 moles) enfriada a 0°C se le añade por goteo durante 10 min el HNO₃ del 70% (8,77 g, 6,22 ml, 139 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h y se vierte sobre hielo (aprox. 500 g). Se extrae la solución acuosa con una mezcla 1:1 de EtOAc y hexanos (3 x 200 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran en SiO₂ (100 g). Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 10% durante 45 min), obteniéndose 35,8 g del compuesto 100a en forma de sólido amarillo: EM-ES (M+H) = 355,1.

- 45 paso 4 - Se añaden lentejas sólidas de KOH (8,29 g, 148 mmoles) durante 1 min a una solución del 100a (35,0 g, 98,5 mmoles) en MeOH (800 ml) y se coloca la solución resultante en un baño de agua a t.amb. durante una noche. Se elimina el MeOH con vacío y se disuelve el residuo en DCM (150 ml). Se lava la solución orgánica con HCl 2N (200 ml) y se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 27,8 g del compuesto 100b en forma de líquido viscoso anaranjado que se emplea en el paso siguiente sin más purificación: EM-ES (M-H) = 281,1.

- 50 paso 5 - Se añade por goteo a t.amb. el yodometano (17,4 g, 7,67 ml, 123 mmoles) a una suspensión del 100b (27,8 g, 98,2 mmoles) y el K₂CO₃ (20,4 g, 147 mmoles) en acetona (110 ml). Se agita la suspensión roja vigorosamente a t.amb. durante 16 h. Se añade agua-hielo (500 ml), formándose un fino precipitado amarillo. Se agita la mezcla durante 30 min, se filtra y se lava el sólido con H₂O (150 ml). Se seca el sólido con vacío a 40°C durante una noche, obteniéndose 24,8 g del compuesto 100c que se emplea sin más purificación: EM-ES (M+H) = 297,1.

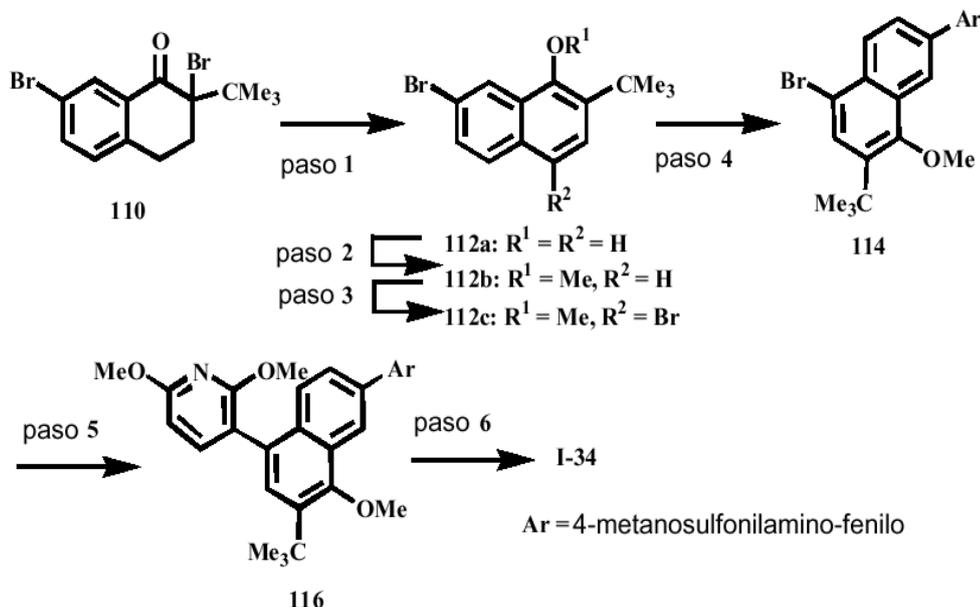
- 55 paso 6 - En un matraz de tres bocas de 1 l se introducen el 100c (24 g, 80,8 mmoles), polvo de hierro (22,5 g, 404 mmoles), el NH₄Cl (21,6 g, 404 mmoles), EtOH (200 ml) y H₂O (200 ml). Se equipa el matraz con un condensador,

se calienta la suspensión amarilla a 70°C y se agita vigorosamente con un agitador mecánico durante 15 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se filtra a través de CELITE. Se lava el lecho de CELITE con MeOH (aprox. 100 ml). Se elimina la mayor parte del MeOH y el EtOH con vacío. Se extrae la mezcla acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 21,1 g del compuesto 102 en forma de aceite ligeramente marrón que solidifica en reposo y se usa sin más purificación: EM-ES (M+H) = 267,1.

La conversión del 102 en el I-32 se llevan a cabo con arreglo a los procedimientos descritos en los pasos de 2 a 5 del ejemplo 9, excepto que en el paso 3 se emplea el ácido 2,6-metoxi-piridin-3-il-borónico en lugar del compuesto 59: RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,0 (ancha s, 1 H), 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,31 (ancha s, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H).

Ejemplo 22

N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-34)



2,7-dibromo-2-tert-butil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (110)

paso a - Se enfría a -40°C una solución del (7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1-iloxi)trimetilsilano (6,85 g, 11,5 mmoles, CASRN 309929-09-7) en DCM (23,0 ml). Se le añade el 2-cloro-2-metilpropano (1,12 g, 1,32 ml, 12,1 mmoles) y se agita la solución en atmósfera de nitrógeno. Se añade por goteo una solución de TiCl₄ (2,19 g, 1,27 ml, 11,5 mmoles) en DCM (6 ml) manteniendo la solución a -40°C. Poco después de completar la adición el análisis por CCF indica una conversión de aprox. el 50%. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante el fin de semana y se vierte sobre hielo. Se reparte la mezcla entre EtOAc y H₂O y se neutraliza la fase acuosa con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se filtra la mezcla a través de un cartucho de Celite para eliminar el precipitado sólido blanco. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se introduce el producto en bruto en la parte superior de una columna de SiO₂ equilibrada de hexano y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 5%), obteniéndose 3,26 g (rendimiento cuantitativo) de la 7-bromo-2-tert-butil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (109) en forma de sólido amarillo.

paso b - En atmósfera de N₂ a una solución del 109 (3 g, 10,7 mmoles) en HOAc (40 ml) agitada a t.amb. se le añade por goteo a través de una cánula una solución de bromo (1,88 g, 605 µl, 11,7 mmoles) en HOAc (20,0 ml) durante 20 min. Se agita la solución a t.amb. durante 1 h, se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y se agita 1 h. Se añade una parte alícuota de bromo puro (100 µl) y continúa el calentamiento. El tiempo total de calentamiento es de 2,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se reparte entre EtOAc y H₂O y se neutraliza la fase acuosa con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con hexanos, obteniéndose 3,8 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto 110.

paso 1 - Se introducen en un matraz de fondo redondo el 110 (3,8 g, 10,6 mmoles), el LiBr (275 mg, 3,17 mmoles), el Li₂CO₃ (780 mg, 10,6 mmoles) y la DMF (44,0 ml) y se hace burbujear Ar a través de la suspensión blanca durante 10 min. Se calienta la suspensión a 100°C durante 1 h en atmósfera de N₂. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc, se lava tres veces con agua y con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se

concentra, obteniéndose el 112a en forma de aceite viscoso ligeramente marrón, que se emplea sin más purificación.

5 paso 2 – A una solución del 112a (2,9 g, 10,4 mmoles) y el K_2CO_3 (3,59 g, 26,0 mmoles) en DMF (29,7 ml) se le añade el MeI (1,77 g, 779 μ l, 12,5 mmoles), se cierra el matraz que contiene la mezcla y se agita a 25°C durante una noche. Se diluye la mezcla con EtOAc y agua y se neutraliza la fase acuosa con HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra, obteniéndose el 112b, que se emplea sin más purificación.

10 paso 3 – A una solución del 112b (1,6 g, 5,46 mmoles) en HOAc (30 ml) mantenida en atmósfera de nitrógeno se le añade por goteo mediante un embudo de decantación una solución de bromo (872 mg, 281 μ l, 5,46 mmoles) en HOAc (20 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla con EtOAc y agua y se neutraliza la fase acuosa con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto 112c, que se emplea sin más purificación

15 paso 4 - Se introducen en un tubo de microondas de 2-5 ml el 112c (1 g, 2,69 mmoles), el 25 (578 mg, 2,69 mmoles), el Na_2CO_3 (855 mg, 8,06 mmoles), el MeOH (7,14 ml), tolueno (3,57 ml) y H_2O (1,79 ml). Se desgasifica la mezcla con argón durante 10 min y se le añade el $Pd(PPh_3)_4$ (155 mg, 134 μ moles). Se continúa la desgasificación durante 5 min más, se sella el vial y se calienta térmicamente a 115°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre EtOAc y agua y se neutraliza la fase acuosa con HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 20 al 50%), obteniéndose 0,67 g (54%) del compuesto 114 en forma de sólido blanco.

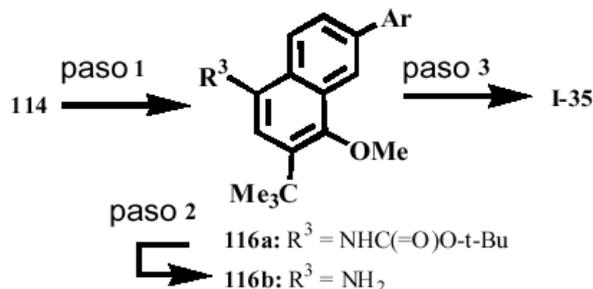
25 paso 5 - Se introducen en un tubo de microondas de 2-5 ml el 114 (0,08 g, 173 μ moles), el ácido 2,6-dimetoxipiridin-3-il-borónico (115, 34,8 mg, 190 μ moles), el Na_2CO_3 (55,0 mg, 519 μ moles), el MeOH (1,5 ml), tolueno (750 μ l) y H_2O (165 μ l). Se desgasifica la mezcla con argón durante 10 min, se le añade $Pd(PPh_3)_4$ (10,0 mg, 8,65 μ moles) y se continúa desgasificando durante 5 min más. Se sella el vial y se irradia en un reactor de microondas a 115°C durante 20 min. Se enfría la mezcla, se diluye con EtOAc y H_2O y se neutraliza la fase acuosa con HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 40% en hexano, obteniéndose 82 mg (92%) del compuesto 116 en forma de espuma ligeramente marrón.

35 paso 6 – Se introducen en un vial el 116 (0,082 g), el HBr (53,1 mg, 35,6 μ l, 315 μ moles) y el HOAc (0,75 ml), se purga con argón y se sella. Se calienta el matraz sellado que contiene la mezcla a 55°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc y se vierte sobre hielo. Se neutraliza la solución resultante con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 50% en hexano, obteniéndose 44 mg del compuesto I-34.

40

Ejemplo 23

N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida (I-35)



45 paso 1 - Se introducen en un tubo de microondas de 10-20 ml el compuesto 114 (0,35 g, 0,757 mmoles), el carbamato de tert-butilo (124 mg, 1,06 mmoles), el tert-butóxido sódico (107 mg, 1,11 mmoles) y el tolueno (6,00 ml), formándose una suspensión blanca. Se purga la mezcla con argón durante 10 min. Se diluye la mezcla extremadamente viscosa con tolueno (4 ml), se le añaden el $Pd_2(dba)_3$ (104 mg, 114 μ moles) y el 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (145 mg, 341 μ moles) y se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 5 min. Se agita la mezcla reaccionante en un vial sellado a t.amb. durante un fin de semana. Se reparte la mezcla entre EtOAc y H_2O y se neutraliza la solución acuosa con HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 20 al 60%), obteniéndose 196 mg (52%) del compuesto 116a.

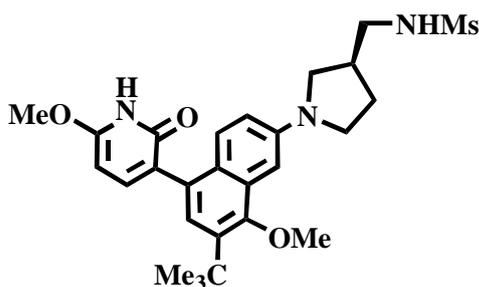
50

paso 2 - Se introducen en un matraz de forma de pera de 25 ml el 116a (0,196 g, 197 μ moles), el DCM (1,5 ml) y HCl 4M en dioxano (491 μ l, 1,97 mmoles) y se agita a t.amb. durante 3 h. Una vez consumido el material de partida, se diluye la solución, se vierte sobre hielo y se neutraliza con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 20 al 50%), obteniéndose el compuesto 116b, que se emplea sin más purificación.

paso 3 - Se introducen en un matraz pequeño revestido con una lámina el cianato de plata (135 mg, 903 μ moles) y se calienta con alto vacío a 50°C durante una noche. Al sólido resultante se le añaden sucesivamente tolueno seco (1,29 ml) y cloruro de (E)-3-metoxiacrililoilo (65,3 mg, 542 μ moles). Se calienta la suspensión resultante en atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 30 min. Se enfría la mezcla a t.amb., se sumerge en un baño de hielo y se deja sedimentar el sólido. En un matraz seco aparte, se disuelve el 116b (0,072 g, 181 μ moles) en DMF (1,03 ml) y se enfría a 0°C. A la solución de DMF se le añade por goteo durante 10 min la parte sobrenadante del matraz con el cianato de plata. Después de la adición se forma una mezcla heterogénea ligeramente marrón que se agita en un baño de hielo durante 30 min. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava sucesivamente con H_2O y salmuera. Se confirma mediante el análisis por RMN la presencia del compuesto intermedio urea como una mezcla de isómeros cis y trans. Se disuelve la urea en EtOH (1,03 ml) y se le añade una solución de H_2SO_4 al 11% en H_2O (1,03 ml). Se sella el vial que contiene la mezcla resultante y se calienta a 120°C durante 1,5 h hasta que la solución sea homogénea. Se enfría la mezcla, se vierte sobre hielo y se diluye con EtOAc. Se diluye la fase orgánica con EtOAc, se lava sucesivamente con H_2O y salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 50 al 100%), obteniéndose aprox. 60 mg del compuesto I-35 en forma de sólido amarillo.

Ejemplo 24

N-[(S)-1-[7-tert-butil-8-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-naftalen-2-il]-pirrolidin-3-ilmetil]-metanosulfonamida (I-36)



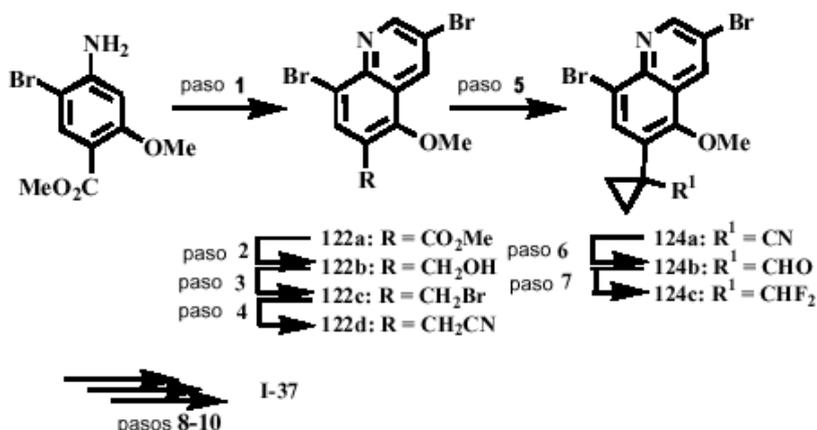
paso 1 - Se introducen en un tubo de microondas de 10-20 ml el compuesto (S)-72 (184 mg, 1,03 mmoles) y tolueno (4,69 ml), formándose una solución marrón. Se le añaden el 112c (349 mg, 938 μ moles) y tolueno (4,69 ml). Se hace burbujear argón a través de la solución durante 10 min y se le añaden el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85,9 mg, 93,8 μ moles) y XANTPHOS (109 mg, 188 μ moles). Se continúa desgasificando durante 5 min, se añade rápidamente el tert-butoxido sódico (135 mg, 1,41 mmoles), se purga la solución con argón y se sella. Se irradia la solución en un sintetizador de microondas a 100°C durante 10 min y se agita a t.amb. durante una noche. Se añade un poco de DMSO para disolver los sólidos y se calienta térmicamente el vial durante 3 h. Se enfría la mezcla, se diluye con EtOAc y agua y se neutraliza la fase acuosa con HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa en una placa de SiO_2 eluyendo dos veces con EtOAc al 50% en hexano, obteniéndose 92 mg del compuesto 118. Se emplea el producto sin más purificación.

paso 2 - Se introducen en un tubo de microondas de 2-5 ml el 118 (85 mg, 181 μ moles), el 115 (39,8 mg, 217 μ moles), el Na_2CO_3 (57,6 mg, 543 μ moles), el MeOH (0,4 μ l), tolueno (0,2 μ l) y H_2O (0,2 μ l). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 10 min y se le añade el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10,5 mg, 9,05 μ moles). Se hace burbujear argón a través de la solución durante 5 min más. Se sella el vial y se irradia en un reactor de microondas a 115°C durante 20 min. Se enfría la mezcla, se diluye con EtOAc y agua y se neutraliza la fase acuosa con HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 25 al 50%), obteniéndose 56,6 mg del compuesto 120.

paso 3 - La desmetilación del éter para formar la piridona se lleva a cabo de la forma descrita en el paso 6 del ejemplo 22. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 50 al 75%), obteniéndose el compuesto I-36 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 25

N-[4-[6-(1-difluorometil-ciclopropil)-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida (I-37)



5 paso 1 – Se añade a t.amb. bromo (4,48 ml, 86,9 mmoles) en HOAc (50 ml) a una solución del 2-bromoacrilaldehído (11,7 g, 86,9 mmoles, CASRN 111049-68-4) en HOAc (100 ml) hasta que la solución presenta el color débil del Br₂. A esta solución se le añade el 4-amino-5-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (22,6 g, 86,9 mmoles) y se calienta la solución resultante gradualmente hasta 100°C. Cuando la temperatura alcanza los 100°C, se continúa agitando durante 15 min, se enfría la solución y se concentra con vacío. Se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se filtra el sólido resultante y se lava con agua. Se lava el sólido con éter y después con MeOH al 10% en DCM, obteniéndose 11,04 g del compuesto 122a. Se absorbe el líquido filtrado en SiO₂ y se purifica en una columna flash eluyendo con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 50 al 100%), obteniéndose 3,46 g más del compuesto 122a.

15 paso 2 - A una solución heterogénea del 122a (11,05 g, 29,5 mmoles) en DCM (550 ml) se le añade por goteo a 0°C el DIBAL (9,22 g, 64,38 mmoles). Cuando finaliza la adición, la reacción es completa. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de la sal de Rochelle y se reparte entre H₂O y DCM. Se lava la fase orgánica con H₂O y se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se adsorbe el producto en bruto sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de DCM en MeOH (MeOH del 0 al 10%), obteniéndose 9,5 g del compuesto 122b.

20 paso 3 – Se agita a t.amb. durante una noche una solución del 122b (7,82 g, 22,5 mmoles), el CBr₄ (8,97 g, 1,2 eq.), la Ph₃P (7,09 g, 1,2 eq.) y el DCM (250 ml). A la mañana siguiente se le añaden 0,5 eq. del CBr₄ y del PPh₃. Pasada 1 h, se completa la reacción. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se adsorbe el producto en bruto sobre SiO₂ y se purifica por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 0 al 100%), obteniéndose 7,62 g del compuesto 122c en forma de sólido blanco.

25 paso 4 – Se calienta a reflujo durante 15 min una solución del 122c (8,00 g, 19,1 mmoles), el KCN (12,4 g, 191 mmoles) en DCM (156 ml) y H₂O (140 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae con DCM. Se secan las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentran con vacío. Se carga el residuo seco en una columna de cromatografía flash de SiO₂ y se purifica por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (MeOH del 0 al 5%), obteniéndose el compuesto 122d en forma de sólido blanco.

30 paso 5 – Se enfría a 0°C una mezcla del 122d (5,02 g, 14,1 mmoles), el 1,2-dibromoetano (3,18 g, 1,46 ml, 16,9 mmoles) y la DMF (60 ml) y se añade el NaH (1,69 g, 42,3 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). Se calienta la mezcla a t.amb. y se agita durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica dos veces con H₂O, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se carga el producto en bruto seco en una columna de SiO₂ y se purifica por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 0 al 100%), obteniéndose 1,91 g del compuesto 124a.

35 paso 6 - A una solución del 124a (0,28 g, 0,733 mmoles) en DCM (14 ml) se le añade por goteo a -78°C el DIBAL (870 μl, 0,879 mmoles, 1M en DCM). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de la sal de Rochelle y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con H₂O, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash, obteniéndose 0,22 g del compuesto 124b en forma de sólido blanco.

40 paso 7 - A una solución del 124b (0,63 g, 1,64 mmoles) en DCM (14,3 ml) se le añade el DAST (1,05 g, 6,54 mmoles) y se agita la solución resultante durante 72 h. Se diluye la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con H₂O, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM en hexano (DCM del 50 al 100%), obteniéndose 0,60 g del compuesto 124c en forma de sólido blanco.

50

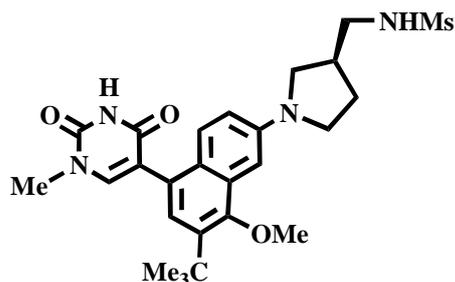
Los pasos 8 a 10 se llevan a cabo con arreglo al procedimiento en los pasos 4-6 del ejemplo 22, excepto que en el paso 5 se sustituye el compuesto 115 por el 75.

De manera similar se obtiene la N-{4-[6-(1-difluorometil-ciclopropil)-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-38), excepto que en el paso 5 se sustituye el 115 por el 75.

Se obtiene la N-{4-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-39) a partir del 124c con arreglo a los pasos de 1 a 3 del ejemplo 23 para introducir el uracilo.

10 Ejemplo 26

N-{(S)-1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida (I-40)



2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (117)

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introducen la 5-bromo-2,4-dimetoxipirimidina (1,23 g, 5,62 mmoles), el PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (229 mg, 281 μmoles), el bis-(pinacolato)-diboro (1,71 g, 6,74 mmoles), el KOAc (1,65 g, 16,8 mmoles) y la DMF. Se calienta la solución ligeramente amarilla a 100°C y se agita durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H₂O y se extrae con EtOAc/tolueno (1:1, 3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (50 ml). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se seca, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla 7:3 del compuesto 117 (1,67 g, 78%) y bromuro recuperado. Se emplea el sólido oscuro en el paso siguiente sin más purificación.

25 paso 1 - Se introducen en un tubo con tapón de rosca de 10 ml la N-[(S)-1-(5-bromo-7-tert-butil-8-metoxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-metanosulfonamida (118, 0,188 g, 400 μmoles), el PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (16,3 mg, 20,0 μmoles), el Cs₂CO₃ (391 mg, 1,2 mmoles), el 117 (182 mg, 480 μmoles), dioxano (3,2 ml) y H₂O (799 μl), formándose una solución marrón oscura. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (MeOH del 0 al 5%), obteniéndose 0,077 g (36%) del compuesto 120 en forma de sólido.

35 paso 2 - Se introducen en un tubo con tapón de rosca de 10 ml el 120 (0,055 g, 104 μmoles), el MeI (250 mg, 0,11 ml, 1,76 mmoles) y el DCM (0,11 ml). Se agita la solución ligeramente amarilla durante 5 h y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM en hexano (MeOH del 0 al 6%), obteniéndose 0,022 g (40%) de la (S)-N-((1-(6-tert-butil-5-metoxi-8-(4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-quinolin-3-il)pirrolidin-3-il)metil)metanosulfonamida (122) en forma de sólido.

40 paso 3 - Se introducen en un tubo con tapón de rosca de 10 ml con el 122 (0,021 g, 39,6 μmoles), el HBr (16,0 mg, 10,8 μl, 198 μmoles) y HOAc. Pasadas 4 h se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,020 g (98%) del compuesto I-40 en forma de sólido amarillo.

45 Se obtiene la N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida a partir del 114 aplicando el procedimiento de los pasos de 1 a 3 de este ejemplo.

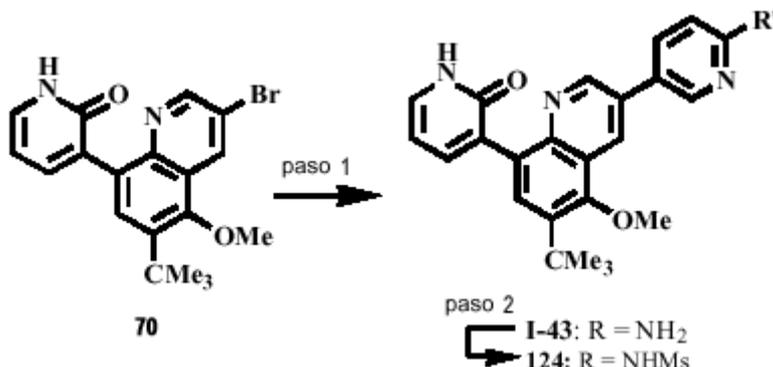
50 Ejemplo 27

N-{4-[6-tert-butil-8-(5-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida (I-42)

50 Por neutralización del bromhidrato I-24 (34 mg, 0,059 mmoles) con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ se forma la base libre que se extrae con EtOAc. Se seca el extracto con EtOAc (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en MeCN (1 ml) y DMF (1 ml) y se calienta a 60°C. Se añade el NCS (8 mg, 0,06 mmoles) a la mezcla reaccionante. Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 1,5 h, se enfría a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 9:1 de DCM y MeOH, obteniéndose 8 mg (49%) del compuesto I-42 en forma de sólido blanco. EM m/z (ES): 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

3-[3-(6-amino-piridin-3-il)-6-tert-butil-5-metoxi-quinolin-8-il]-1H-piridin-2-ona (I-43)

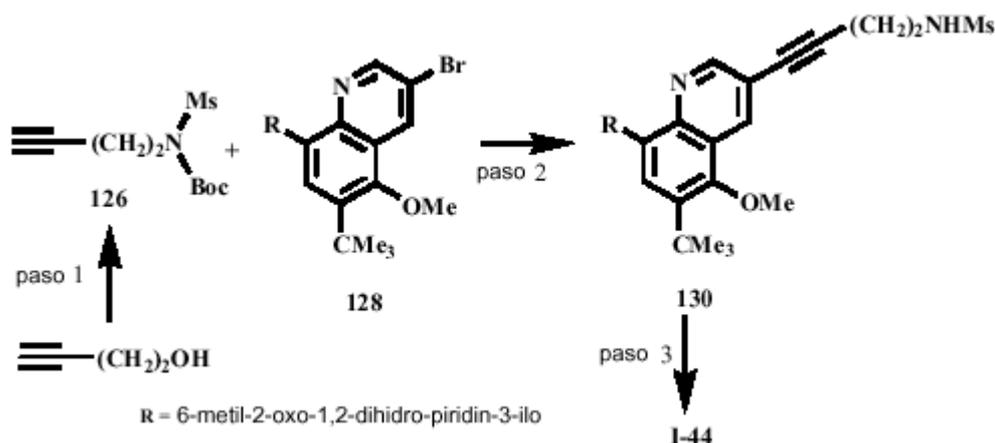


5 paso 1 - Se introducen en un tubo el compuesto 70 (208 mg, 0,582 mmoles), el ácido 2-amino-piridin-5-il-borónico (227 mg, 0,84 mmoles), el Pd(PPh₃)₄ (61 mg, 0,052 mmoles), el Na₂CO₃ (286 mg, 2,69 mmoles), el MeOH (1,6 ml) y el DCM (0,5 ml), se sella y se irradia en un reactor de microondas a 115°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (3 × 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM en MeOH, obteniéndose 173 mg (71%) del compuesto I-43 en forma de sólido blanco.

15 Se puede obtener la 5-[5-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-piridin-2-il]-metanosulfonamida (124) por sulfonilación del I-43 con cloruro de metanosulfonilo con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 5.

Ejemplo 29

20 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-butil}-metanosulfonamida (I-44)



25 Se puede obtener la 3-(3-bromo-6-tert-butil-5-metoxi-quinolin-8-il)-6-metil-1H-piridin-2-ona (128) con arreglo al procedimiento empleado en los pasos de 1 a 4 del ejemplo 9 para obtener el compuesto 70, excepto que en el paso 3 se sustituye el compuesto 30 por el 75.

30 paso 1 - Se enfría en un baño de hielo una mezcla del 1-butanol (0,5 g, 7,13 mmoles), el MsNH₂Boc (2,09 g, CASRN 147741-16-4), la PPh₃ (2,8 g) y el THF (30 ml) y se le añade el DEAD (1,86 g). Se agita la mezcla durante una noche y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con Et₂O y se filtra el sólido. Se concentra el líquido filtrado y se repite el proceso. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 10%), obteniéndose 1,0 g del compuesto 126.

35 paso 2 - Se introducen en un tubo el 128 (0,25 g, 0,62 mmoles), el 126 (0,3 g, 1,25 mmoles), el CuI (12 mg), el Pd(PPh₃)₄ (0,072 mg), la TEA (0,5 ml) y la DMF, se sella y se calienta a 90°C durante una noche. Se enfría el tubo y se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un

gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 50 al 100%). Se disuelve el residuo en DCM, se le añade el TFA (1 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 50 al 100%), se cromatografía de nuevo eluyendo con un gradiente de MeOH en EtOAc (MeOH del 0 al 8%), obteniéndose 80 mg del compuesto 130.

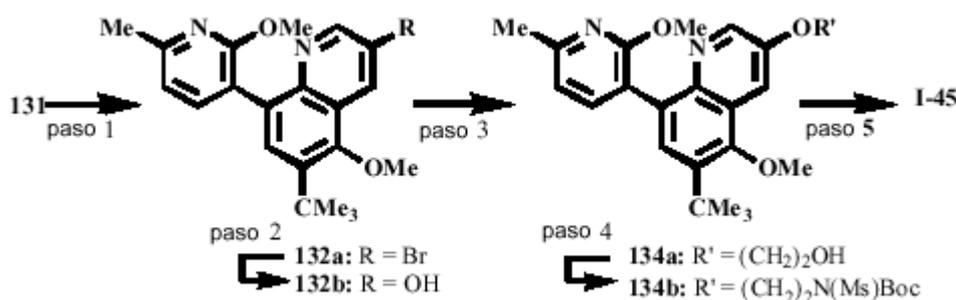
paso 3 – Se introducen en un matraz Parr el 130 (60 mg, 128 µmoles), Pd sobre C (13,7 mg) y una mezcla de EtOAc y MeOH y se hidrogena con una presión de 50 psi de hidrógeno durante 20 h. Se añade una parte alícuota adicional de Pd sobre C (13 mg) y continúa la hidrogenación durante 72 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de CELITE, se lava con DCM y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH en EtOAc (MeOH del 0 al 10%), obteniéndose 30 mg del compuesto I-44.

De manera similar se obtiene la N-{3-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-propil}-metanosulfonamida, excepto que en el paso 2 se lleva a cabo la aminación catalizada con paladio con la 3-propinil-metanosulfonamida en lugar del 126.

De manera similar se obtiene la N-{(E)-4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-but-3-enil}-metanosulfonamida, excepto en el paso 1 se sustituye el butinol por el but-3-en-1-ol y se omite la hidrogenación (paso 3).

Ejemplo 30

N-{3-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-quinolin-3-iloxi]-propil}-metano-sulfonamida (I-45)



Se obtiene la 3-(6-bromo-3-tert-butil-4-metoxi-naftalen-1-il)-6-etil-1H-piridin-2-ona (131) con arreglo a los pasos de 1 a 4 del ejemplo 8, excepto que en el paso 3 se emplea el compuesto 75 en vez del 80.

paso 1 – Se disuelve el 70 en DMF y se agita a t.amb. el tetrafluorborato de trimetiloxonio durante 3 d. Se lava la solución resultante sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 5%), obteniéndose el compuesto 132a.

paso 2 - Se introducen en un matraz de fondo redondo el 132a (0,1 g, 241 µmoles), el KOH (135 mg, 2,41 mmoles), el 2-di-tert-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triso-propil-1,1'-bifenilo (23,2 mg, 48,2 µmoles), dioxano y agua, formándose una suspensión incolora. Se purga la mezcla con nitrógeno durante 30 min, se le añade Pd₂(dba)₃ y se continúa purgando con N₂ durante 10 min más. Se cierra con tapón el recipiente que contiene la mezcla reaccionante y se calienta a 100°C durante 20 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc (50 ml) y se lava sucesivamente con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 30 al 60%), obteniéndose 70 mg (82,5%) del compuesto 132b.

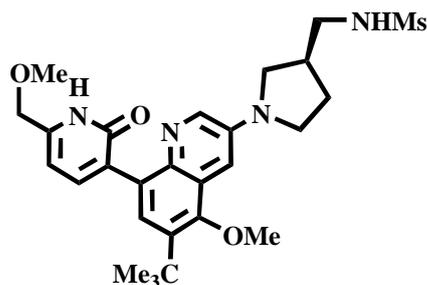
paso 3 – Se introducen en un matraz el 132b (120 mg, 340 µmoles), el 2-bromoetanol (213 mg, 1,7 mmoles), el K₂CO₃ (94,1 mg, 681 µmoles) y el MeCN (5 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C y se agita durante 20 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc (50 ml) y se lava con H₂O (20 ml). Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano, obteniéndose 100 mg (74,1%) del compuesto 134a.

paso 4 - Se introducen en un matraz el 134a (100 mg, 252 µmoles), el metilsulfonilcarbamato de tert-butilo (73,9 mg, 378 µmoles), la PPh₃ (99,2 mg, 378 µmoles) y el THF (5 ml) y se enfría la solución en un baño de hielo. A la solución se le añade el DEAD y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 20 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 20 al 60%). La mancha superior (120 mg) es una mezcla 1:1 del producto 134b y el material de partida BocNHMs (no UV, difícil de separar entre sí) y se recuperan 40 mg del compuesto 134a.

paso 5 - Se introducen en un matraz de fondo redondo el 134b (60 mg, 105 μ moles) del paso anterior, el HBr (74,5 mg, 921 μ moles) y el HOAc (0,5 ml). Se calienta la mezcla a 60°C durante 3 h. Se enfría la solución y se diluye con H₂O (5 ml) y NaOH 4N (1 ml). Se extrae la solución resultante con EtOAc (50 ml). Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 50 al 100%) y se cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10% en EtOAc, obteniéndose 30 mg (62,4%) del compuesto I-45.

Ejemplo 32

10 N-((S)-1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-il-metil)-metanosulfonamida (I-59)



15 paso 1 - Se tritura una dispersión de NaH (226 mg, 5,64 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) con hexanos (3 x 10 ml) y se seca con una corriente de N₂, se suspende en THF (23,5 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade por goteo una solución de la 3-bromo-2-metoxi-6-(hidroximetil)piridina (0,88 g, 3,79 mmoles) en THF (10 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. A la solución se le añade el MeI (1,00 g, 441 μ l, 7,05 mmoles) y se calienta la mezcla a t.amb. Pasada 1 h se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío, se vierte la mezcla sobre H₂O (100 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan, se filtran y se concentran, obteniéndose la 3-bromo-2-metoxi-6-metoximetil-piridina (136) en forma de aceite ligeramente amarillo.

25 paso 2 - Se introducen en un matraz de fondo redondo el 136 (0,88 g, 3,79 mmoles), el PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (155 mg, 190 μ moles), el bis-(pinacolato)diboro (1,16 g, 4,55 mmoles), el KOAc (1,12 g, 11,4 mmoles) y la DMF. Se calienta la solución ligeramente amarilla a 100°C y se agita durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre 50 ml de H₂O y se extrae con EtOAc/tolueno (1:1, 3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se lavan sucesivamente con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan los extractos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 2-metoxi-6-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (138), que se emplea sin más purificación.

30 paso 3 - Se introducen en un tubo con tapón de rosca de 10 ml el 118 (0,103 g, 219 μ moles), el PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (8,94 mg, 10,9 μ moles), el Cs₂CO₃ (214 mg, 657 μ moles), el 138 (183 mg, 263 μ moles), el dioxano (1,75 ml) y H₂O (438 μ l), se sella y se calienta a 100°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 10 al 100%), obteniéndose 0,073 (61%) de la (S)-N-((1-(6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-metoxi-6-(metoximetil)-piridin-3-il)quinolin-3-il)pirrolidin-3-il)metil)metano-sulfonamida (138) en forma de espuma amarilla.

40 paso 4 - Se efectúa la desmetilación del 138 para obtener el compuesto I-32 con arreglo al procedimiento del paso 7 del ejemplo 2.

Ejemplo 33

45 N-{4-[6-tert-butil-8-(5-fluor-6-metoxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida (I-47)

50 paso 1 - A un matraz que contiene la 2,3,6- trifluorpiridina (2 g, 15 mmoles) se le añade el MeOH (5 ml) y después el NaOMe metanólico (5 ml, NaOMe al 25% en MeOH). Se produce una reacción exotérmica y se forma un sólido. Se agita la mezcla reaccionante durante 10 min y se diluye con H₂O. Se filtra el sólido y se lava con H₂O. Se disuelve el sólido en EtOAc, se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,5 g (69%) de la 3,6-difluor-2-metoxi-piridina (140). Se emplea el material recuperado sin más purificación.

55 paso 2 - A una solución del alcohol bencílico (1,12 g, 10,3 mmoles) en THF se le añade el NaH (0,413 g, 10,3 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) y se agita durante 30 min. A esta solución se le añade el 140 (1,5 g, 10,3 mmoles) y se irradia la solución resultante en el sintetizador de microondas a 100°C durante 1 h. Se enfría la

mezcla reaccionante, se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 1 g (41%) de la 6-benciloxi-3-fluor-2-metoxi-piridina (142).

5 paso 3 - Se enfría en un baño de hielo una solución del 142 (1 g, 4,29 mmoles) en DMF (10 ml) y se le añade la NBS (0,763 g, 4,29 mmoles). Se agita la mezcla incolora durante 2 h y se trata con H₂O. Se extrae la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,5 g de la 6-benciloxi-5-bromo-3-fluor-2-metoxi-piridina (144).

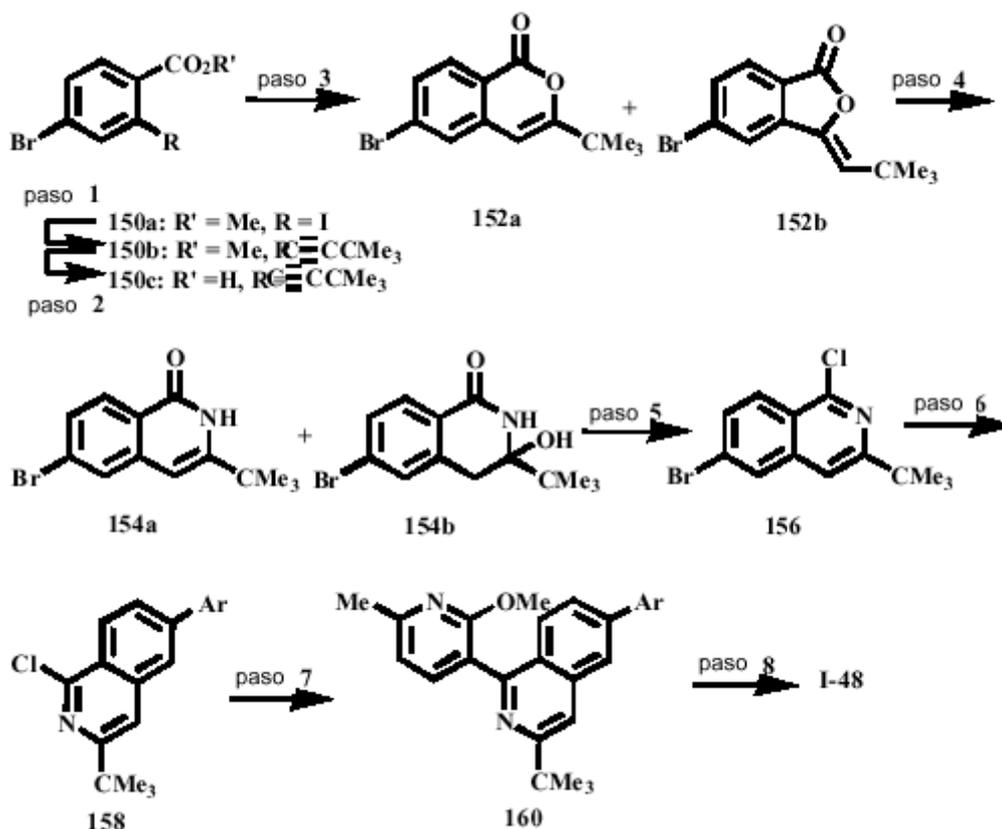
10 paso 3 - Se puede obtener la N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (146) por condensación del 74b y el bis-(pinacolato)diboro con arreglo al procedimiento descrito en el paso b del ejemplo 16.

15 paso 4 - Se introducen en un vial de microondas el 146 (1 equiv.), el 144 (1 equiv.), el Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.), el Na₂CO₃ (3 equiv.), el MeOH (9 ml) y el DCM (3 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 15 min. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava sucesivamente con H₂O y salmuera. Se secan los extractos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 20%), obteniéndose 0,100 g de la N-(4-(8-(2-(benciloxi)-5-fluor-6-metoxipiridin-3-il)-6-tert-butil-5-metoxiquinolin-3-il)fenil) metanosulfonamida (148).

20 paso 5 - Se agita una mezcla del 148 (0,100 g, 0,162 mmoles), Pd sobre C (30 mg) y EtOAc con presión de hidrógeno durante 20 h. Se filtra el catalizador y se lava con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 30 al 80%), obteniéndose 25 mg (29,3%) del compuesto I-47.

Ejemplo 34

N-{4-[3-tert-butil-1-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-isoquinolin-6-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-48)



30 paso 1 - A una solución del 150a (5,93 g, 17,4 mmoles), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (610 mg, 870 μmoles), el CuI (0,331 g, 1,74 mmoles) en THF (178 ml) se le añade la TEA (14,1 g, 19,4 ml, 139 mmoles). Se desgasifica la mezcla reaccionante con Ar y se le añade el 3,3-dimetilbut-1-ino. Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, se diluye con éter y se lava con H₂O. Se lava el extracto orgánico con HCl 2N y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con

35

un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 10%), obteniéndose el compuesto 150b. El análisis RMN indica que el producto contiene un 10% del material de partida.

paso 2 – Por hidrólisis del 150b con NaOH metanólico en condiciones estándar se obtiene el compuesto 150c.

paso 3 – Se agita a t.amb. durante una noche una solución del 150c (4,58 g, 16,3 mmoles), el PdCl₂(MeCN)₂ (1,63 mmoles) y la TEA (5,88 g, 8,1 ml, 58,1 mmoles) en THF (320 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con Et₂O y se lava sucesivamente con HCl del 10%, H₂O y una solución saturada de NaHCO₃. Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM en hexano, obteniéndose 2,47 g (53,9%) del compuesto 152a y una segunda fracción que es una mezcla del 152a y el 152b.

paso 4 – Se introduce en un matraz el EtOH y se satura con amoníaco. A la solución se le añade el 152a (2,47 g, 8,79 mmoles) y se irradia la solución en un sintetizador de microondas a 130°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., precipita un sólido blanco que se filtra y se seca, obteniéndose 1,849 g del compuesto 154a. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 0,562 g de una mezcla 1:1 del 154a y el 154b.

paso 5 – Se calienta a 120°C durante 10 min una mezcla del 154a (0,5 g, 1,78 mmoles) y el POCl₃ (5 ml). Después de enfriar a t.amb., se neutraliza la mezcla con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc y se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se introduce el material en bruto seco en la parte superior de una columna de SiO₂ y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 5%), obteniéndose 0,5 g (93,8%) del compuesto 156.

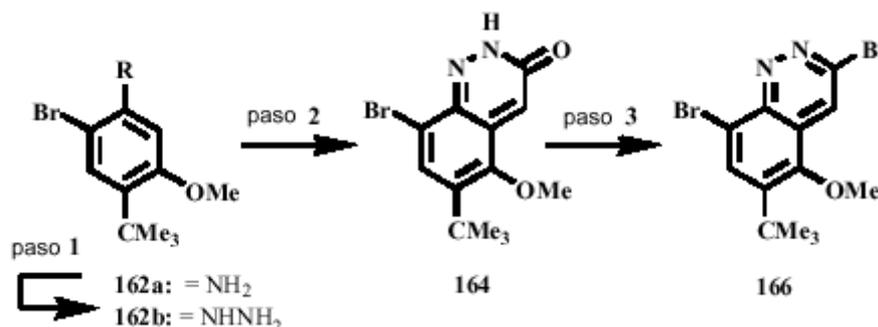
paso 6 – Se introducen en un vial el 156 (0,5 g, 1,67 mmoles), el 25 (0,395 g, 1,84 mmoles), el Na₂CO₃ (532 mg, 5,02 mmoles), el Pd(PPh₃)₄ (0,193 g, 0,167 μmoles), el dioxano (3 ml) y H₂O (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un papel de fibra de vidrio y se reparte el líquido filtrado entre H₂O y EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 50%), obteniéndose 0,38 g (58,4%) del compuesto 158 (Ar = 4-metanosulfonilamino-fenilo).

paso 7 – Se introducen en un vial el 158 (0,38 g, 977 μmoles), el 75 (326 mg, 1,95 mmoles), el Na₂CO₃ (311 mg, 2,93 mmoles), el Pd(PPh₃)₄ (0,113 g, 97,7 μmoles) y DME. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante una noche. Pasadas 18 h, todavía queda algo del 158. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un papel de fibra de vidrio y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (EtOAc del 0 al 50%), obteniéndose 0,120 g (25,8%) del compuesto 160.

paso 8 – La desmetilación del 160 (0,12 g) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 2, obteniéndose 0,10 g (85,9%) del compuesto I-48. El producto precipita y se purifica lavándolo con H₂O y Et₂O.

Ejemplo 35

N-[4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-cinolin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida (161)



paso 1 - Aplicando los procedimientos de la bibliografía técnica (J. Organomet. Chem. 694, 2493, 2009) se mezclan a 0°C el compuesto 162a (1 equiv.), el NaNO₂ (3 equiv.) y HCl en H₂O. Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 1 h. Se vuelve a enfriar la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade el SnCl₂ (5 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se lava con KOH 2N para eliminar las sales de estaño. Se seca la fase orgánica y se concentra con vacío. Se sigue purificando el residuo pasándolo a través de un cartucho corto de SiO₂, obteniéndose el compuesto 162b.

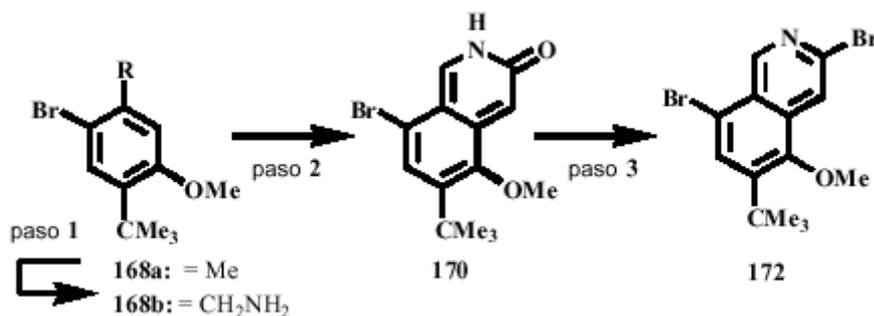
paso 2 - Se mantiene a t.amb. durante una noche una solución del 162b (1 equiv.), el cloruro de dietoxiacetilo (1 equiv., obtenido a partir del ácido dietoxiacético y el SOCl_2) y la TEA (2 equiv.) en DCM. Se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se seca y se concentra con vacío. Se disuelve a 0°C el residuo resultante en H_2SO_4 conc., se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 20 h. Se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 , obteniéndose el compuesto 164.

paso 3 - Aplicando el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 36, a partir de una solución del 164 (1 equiv.) y el POBr_3 (3 equiv.) en DMF se obtiene la dibromocinolina 166.

La conversión del 166 en el 161 se realiza por condensación sucesiva catalizada con paladio del 25 y el 30.

Ejemplo 36

N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-isoquinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (174)



paso 1 - Se calienta a reflujo durante 14 h una solución del 168a (1 equiv., Bull. Soc. Chim. Fr. **6**, 2129, 1969), la NBS (1 equiv.), el AIBN (0,005 equiv.) y benceno. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se separa el precipitado sólido por filtración. Se elimina el benceno con vacío, se disuelve el residuo resultante en una solución 4M de NH_3 en MeOH y se agita a t.amb. durante una noche. Se eliminan los disolventes con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 , obteniéndose el compuesto 168b.

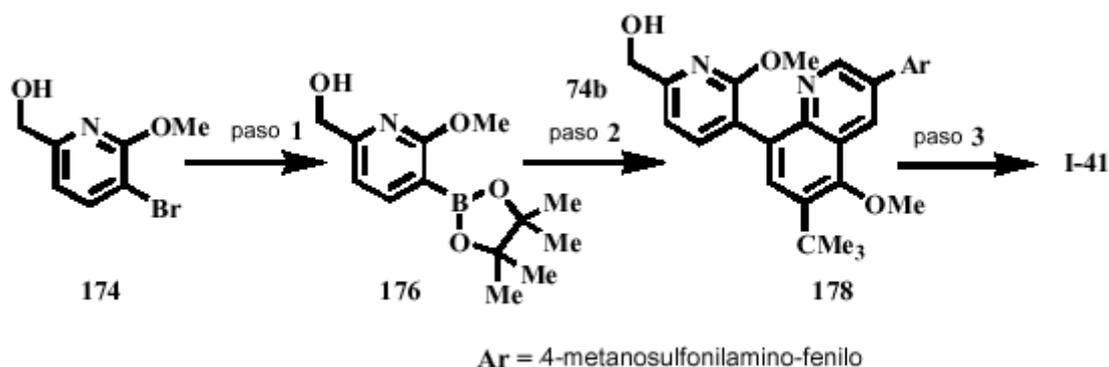
paso 2 - Se agita a t.amb. durante 3 h una solución del 168b (1 equiv.), el cloruro de dietoxiacetilo (1 equiv., obtenido a partir del ácido dietoxiacético y el SOCl_2) y la Et_3N (2 equiv.) en DCM. Se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se seca y se concentra con vacío. Se disuelve a 0°C el residuo resultante en H_2SO_4 conc., se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se mantiene durante 28 h. Se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 , obteniéndose el compuesto 170.

paso 3 - Aplicando los procedimientos de la bibliografía técnica (Chem. Lett. **36**(8), 1036, 2007) se mantiene a 90°C durante 2 h una solución del 170 (1 equiv.) y POBr_3 (3 equiv.) en DMF. Se enfría la solución a t.amb., se basifica con una solución de KOH 1N y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con H_2O , se secan, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 , obteniéndose el compuesto 172.

La conversión del 172 en el 174 se lleva a cabo por condensación sucesiva catalizada con paladio del 25 y el 30.

Ejemplo 38

N-{4-[6-tert-butil-8-(6-hidroximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida (I-41)

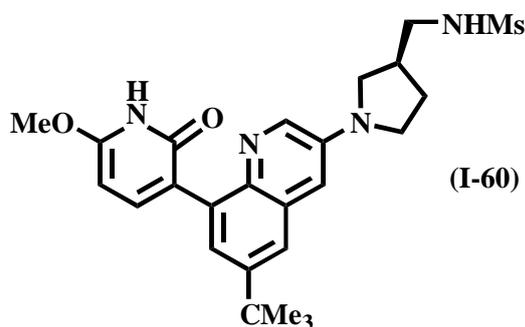


paso 1 - Se obtiene la 6-hidroximetil-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dixaborolan-2-il)piridina (176, CASRN 1206776-83-1) a partir del 174 con arreglo al procedimiento del ejemplo 26, excepto que se emplea el 174 en lugar de la 2,4-dimetoxi-5-bromo-pirimidina.

- 5 paso 2 – Se introducen en un vial el 74b (0,125 g, 0,27 mmoles), el 176 (71 mg, 0,27 mmoles), el PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,011 g, 0,05 mmoles), el Cs₂CO₃ (0,269 g, 0,809 mmoles), el dioxano (2 ml) y H₂O (0,5 ml), se desgasifica, se sella y se calienta a 100°C durante 1 h. Se enfría el producto y se reparte entre EtOAc y H₂O. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 178, que se emplea sin más purificación.
- 10 paso 3 – Se lleva a cabo la desmetilación del 178 con arreglo al procedimiento del paso 7 del ejemplo 2. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa eluyendo con MeOH al 10% en DCM, obteniéndose 3 mg del compuesto I-41.

Ejemplo 39

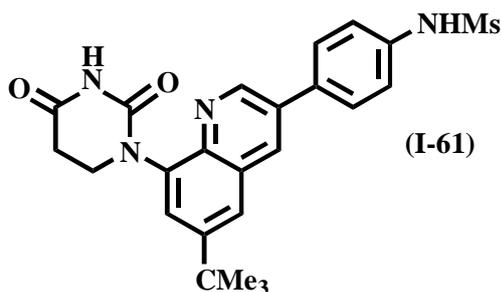
- 15 N-((S)-1-[6-tert-butil-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil)-metano-sulfonamida (I-60)



- 20 Se obtiene al 6-tert-butil-3,8-dibromoquinolina (180) a partir del 2-bromo-4-tert-butil-naftaleno empleando acroleína y bromo con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 7. La introducción del grupo 1-pirrolidin-3-ilmetil-metano-sulfonamida se puede llevar a cabo con el (S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-carbamato de tert-butilo con arreglo al procedimiento de los pasos de 1 a 3 del ejemplo 19. La introducción del anillo piridina se lleva a cabo por condensación de Suzuki del compuesto intermedio bromoquinolina con el 115 con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 24 y posterior desmetilación del éter de metilo y piridinilo con arreglo al procedimiento del paso 6 del ejemplo 22, obteniéndose compuesto el I-60.
- 25

Ejemplo 40

N-{4-[6-tert-butil-8-(dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-61)



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado ne a partir del 180 porintroducción del grupo metanosulfonilaminofenilo realizando una condensación de Suzuki I con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 13. La introducción del sustituyente del dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo se lleva a cabo con arreglo al procedimiento de los pasos de 1 a 3 del ejemplo 17, obteniéndose el compuesto I-61.

Ejemplo 41

Actividad de la RNA-polimerasa de NS5B del HCV

- Se mide la actividad enzimática de la polimerasa de HCV (NS5B570n-Con1) en forma de incorporación de monofosfatos de nucleótidos radiomarcados a productos de RNA insolubles en ácido. Se elimina el filtración el sustrato radiomarcado sin incorporar y se añade un centelleante a la placa de filtro lavada y seca que contiene el producto de RNA radiomarcado. La luz emitida por el centelleante es proporcional a la cantidad de producto de RNA generado por la NS5B570n-Con1 en el punto final de la reacción.
- 40

La polimerasa de HCV, marcada con 6-histidina en el extremo N, se deriva de la cepa Con1 de HCV, genotipo 1b (NS5B570n-Con1), contiene una deleción de 21 aminoácidos en el extremo C con respecto a la polimerasa de HCV

de longitud completa y se purifica a partir de la BL21(DE)pLysS de *E. coli*. Se inserta el constructo, que contiene la secuencia codificadora de la cepa Con1 NS5B de HCV (número de acceso al GenBank = AJ242654) en el constructo de plásmido pET17b, en una posición posterior a la cassette de expresión del promotor T7 y se transforma en la *E. coli*. Se cultiva una sola colonia durante una noche como cultivo iniciador y después se emplea para inocular 10 l de medio LB suplementado con 100 µg/ml de ampicilina a 37°C. Se induce la expresión de proteína por adición de isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,25 mM, cuando la densidad óptica del cultivo a 600 nm se sitúa entre 0,6 y 0,8 y las células se recolectan después de 16-18 h a 30°C. Se purifica la NS5B570n-Con1 hasta homogeneidad empleando un método de purificación de tres pasos, que incluye la posterior cromatografía de columna a través de resinas Ni-NTA, SP-Sepharose HP y Superdex 75.

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

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

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

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

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

Ejemplo 42

Ensayo del replicón del HCV

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

Las células de replicón de HCV de la luciferasa de *Renilla* (2209-23) cultivadas en medio Dulbecco's MEM (Invitrogen, nº de catálogo: 10569-010) con un 5% de suero fetal bovino (FCS, Invitrogen, nº de catálogo: 10082-147) se introducen en placas de 96 hoyos a razón de 5000 células por hoyo y se incuban durante una noche.

- 5 Veinticuatro horas después se añaden los compuestos químicos en diferentes diluciones en el medio de cultivo a las células, que a partir de este momento se incuban a 37°C durante tres días. Al término del período de incubación se recolectan las células de las placas blancas y se mide la actividad de luciferasa utilizando un sistema de ensayo llamado *R. luciferase* assay system (Promega, n° de catálogo: E2820). Todos los reactivos mencionados en el párrafo siguiente se incluyen en el kit del fabricante y se siguen las instrucciones del fabricante para preparar los reactivos. Se lavan las células una vez con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) (PBS) por hoyo y se lisan con 20 µl de 1x tampón de lisis del ensayo de *R. luciferase* antes de la incubación a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se inserta la placa en un luminómetro de microplacas del tipo Centro LB 960 (Berthold Technologies) y se inyectan en cada hoyo 100 µl de del tampón de ensayo de *R. luciferase* y se mide la 10 señal utilizando un programa de demora 2 segundos y medición 2 segundos. La IC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir el nivel de replicón en un 50 % con respecto al valor de control celular no tratado, puede calcularse a partir de la curva de la reducción de la actividad de la luciferasa en porcentaje frente a la concentración de fármaco del modo antes descrito.
- 15 En el ensayo de citotoxicidad se emplea el reactivo WST-1 de Roche Diagnostics (n° de catálogo: 1644807). Se añaden diez microlitros de reactivo WST-1 a cada hoyo, incluidos los hoyos que solamente contienen medio como hoyos en blanco. Después se incuban las células a 37°C durante 2 h y se mide el valor de la densidad óptica (OD) con un lector de placas del tipo MRX Revelation (Lab System) a 450 nm (filtro de referencia a 650 nm). A su vez, la CC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir la proliferación celular en un 50% en relación con el valor 20 de control de células no tratadas, puede calcularse a partir de la curva de reducción del valor de WST-1 en porcentaje frente a la concentración de fármaco, descrita anteriormente.

Tabla III

Compuesto número	Actividad de replicón de HCV, IC ₅₀ (µM)	Actividad citotóxica CC ₅₀ (µM)
I-18	0,0052	30,3
I-21	0,0003	--
I-48	0,0274	--
I-60	0,0818	--

Ejemplo 43

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

Composición para la administración oral (A)

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

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

Composición para la administración oral (B)

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

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

Composición para la administración oral (C)

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

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

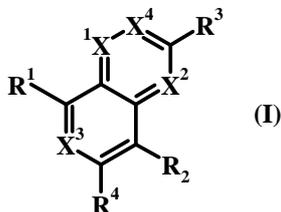
Formulación parenteral (D)

Ingrediente	cantidad
ingrediente activo	0,25 g
cloruro sódico	cant. suficiente hasta isotonía
agua para inyección	hasta 100 ml

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5 en la que:

X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ; o

X^1 y X^2 son N, y X^3 y X^4 son CR^5 ; o

X^1 , X^2 y X^4 son CR^5 y X^3 es N; o

X^1 y X^4 son N y X^2 y X^3 son CR^5 ; o

10 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 ;

R^1 es (a) un resto heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ona-5-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-[1,2,4]triazin-5-ilo, 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo, 2-oxo-2(H)-piridin-1-ilo, 6-oxo-6H-piridazin-1-ilo, 6-oxo-6H-pirimidin-1-ilo y 2-oxo-2H-pirazin-1-ilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} , $X^1(CH_2)_{1-6}CO_2H$ o $X^1-(CH_2)_{2-6}NR^9R^h$; o

(b) un resto heterocíclico elegido entre el grupo formado por 2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidin-5-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo y 2,4-dioxo-tetrahydro-pirimidin-1-ilo;

20 R^2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o halógeno;

R^3 es (a) arilo, (b) heteroarilo, dicho arilo o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, $(CH_2)_nNR^cR^d$, ciano, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquil-carbamoilo, $(CH_2)_{0-3}CO_2H$, SO_2NH_2 , alquilsulfinilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , o (c) NR^aR^b , (d) hidrógeno,

25 (e) halógeno o (f) $-X(R^7)[C(R^6)_{2-6}NR^eR^f]$ en el que X es O o NR^7 , y R^7 es hidrógeno o alquilo C_{2-4} , R^6 es con independencia de cada aparición hidrógeno, alquilo C_{1-3} o dos restos R^6 sobre el mismo átomo de C son alquilenos C_{2-5} o dos restos R^6 sobre diferentes átomos de carbono son alquilenos C_{1-4} ;

30 R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida con independencia de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-6} , halógeno y $(CH_2)_nNR^eR^f$;

R^c y R^d son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , SO_2R^8 , en el que R^8 es (a) alquilo C_{1-6} , (b) haloalquilo C_{1-6} , (c) cicloalquilo C_{3-7} , (d) (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} , (e) (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o (f) $SO_2[C(R^9)_2]_{0-6}NR^kR^l$, (alquil C_{1-3})-carbamoilo o di(alquil C_{1-3})-carbamoilo;

35 R^e y R^f son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , SO_2R^8 , en el que R^8 es (a) alquilo C_{1-6} , (b) haloalquilo C_{1-6} , (c) cicloalquilo C_{3-7} , (d) (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} , (e) (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o (f) $SO_2[C(R^9)_2]_{0-6}NR^kR^l$;

R^i y R^j son (i) con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-3} o $(CH_2)_{2-6}NR^9R^h$ o (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman $(CH_2)_2X^5(CH_2)_2$, en el que X^5 es O o NR^k y R^k es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} o alquilsulfonilo C_{1-3} ;

40 R^4 es hidrógeno, 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 eligen con independencia entre alquilo C_{1-3} , CD_3 , alcoxi C_{1-2} , fluoralquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-3} , ciano e hidroxilo; o

45 (ii) tomados juntos, R^{4a} y R^{4b} juntos son alquilenos C_{2-4} y R^{4c} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluoralquilo C_{1-2} o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un 3-oxetanilo o un tetrahidrofuran-2-ilo;

R^5 es con independencia de cada aparición hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^8 , R^9 y R^h son con independencia en cada aparición hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

50 R^k y R^l son (i) con independencia en cada aparición hidrógeno o alquilo C_{1-6} o (ii) junto con el nitrógeno al que están unidos R^k y R^l forman una amina cíclica;

n es con independencia de cada aparición un número de cero a tres; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 y R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero o (b) NR^aR^b .

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo o 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6} y R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es el número cero o uno.
- 5 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^4 es $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ y (a) R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son CH_3 , CD_3 o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos son alquileno C_2 y (b) R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluor-alquilo C_{1-2} .
- 10 5. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es NR^aR^b y R^4 es $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ y (a) R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son CH_3 , CD_3 o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos son alquileno C_2 y (b) R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluor-alquilo C_{1-2} .
- 15 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que NR^aR^b junto es una amina cíclica sustituida por $(CH_2)_nNR^eR^f$ en el que n es un número de cero a dos; y R^e y R^f son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , SO_2R^g en el que R^g es (a) alquilo C_{1-6} , (b) haloalquilo C_{1-6} , (c) cicloalquilo C_{3-7} , (d) (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} , (e) (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .
- 20 7. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero y R^1 es 6-oxo-1,6-dihidro-[1,2,4]triazin-5-ilo.
8. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero y R^1 es 2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo.
- 25 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 y X^2 son N, y X^3 y X^4 son CR^5 y R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero o (b) NR^aR^b .
- 30 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^1 es 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo o 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilo o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6} y R^3 es fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4, en el que n es el número cero o uno.
- 35 11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R^4 es $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ y (a) R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son CH_3 , CD_3 o flúor o R^{4a} y R^{4b} juntos son alquileno C_2 y (b) R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , ciano o fluor-alquilo C_{1-2} .
- 40 12. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que NR^aR^b junto es una amina cíclica sustituida por $(CH_2)_nNR^eR^f$, en el que n es un número de cero a dos; y R^e y R^f son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , SO_2R^g en el que R^g es (a) alquilo C_{1-6} , (b) haloalquilo C_{1-6} , (c) cicloalquilo C_{3-7} , (d) (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} , (e) (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .
- 45 13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 , X^2 y X^4 son CR^5 y X^3 es N.
14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero o (b) NR^aR^b .
- 50 15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 y X^4 son N y X^2 y X^3 son CR^5 .
16. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero o (b) NR^aR^b .
- 55 17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 .
18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero o (b) NR^aR^b .
- 60 19. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son CR^5 , R^1 es 2,6-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo o 2,4-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo; y R^3 es (a) fenilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^cR^d$ en la posición 4 y en el que n es cero o (b) NR^aR^b .
- 65 20. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre la lista formada por:
 N-{4-[6-tert-butil-2-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[7-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{1-[7-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida;
 N-[(S)-1-[7-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-pirrolidin-3-ilmetil]-metano-sulfonamida;
 N-{1-[7-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida;

- N-{4-[7-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[7-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-3-cloro-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[7-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-3-fluor-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[7-tert-butil-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-3-cloro-fenil}-metanosulfonamida;
 5 N-{4-[7-tert-butil-3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[7-tert-butil-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-3-fluor-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{1-[6-tert-butil-8-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 10 N-{4-[6-tert-butil-8-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 3-(3-bromo-6-tert-butil-5-metoxi-quinolin-8-il)-1H-piridin-2-ona;
 3-(6-tert-butil-5-metoxi-quinolin-8-il)-1H-piridin-2-ona;
 N-{(S)-1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida;
 N-{1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-azetidín-3-ilmetil}-metanosulfonamida;
 15 N-[4-(8-bromo-6-tert-butil-5-metoxi-quinolin-3-il)-fenil]-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{1-[6-tert-butil-4-cloro-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-azetidín-3-ilmetil}-metano-
 sulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 20 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(3-fluor-piridin-4-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 25 N-{4-[8-(2,4-dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-5-metoxi-6-trifluorometil-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{(S)-1-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metano-
 sulfonamida;
 N-{4-[6-[1,1-di(metil-d₃)etil-2,2,2-d₃]-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida;
 y
 30 N-{4-[8-(dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-5-metoxi-6-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre la lista formada por:
- N-{4-[6-tert-butil-2-metoxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-8-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 35 N-{4-[7-tert-butil-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-quinoxalin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 40 ácido 2-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-benzoico;
 N-{4-[7-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-metil-quinoxalin-2-il]-3-cloro-fenil}-metano-sulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[7-tert-butil-3-metil-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-3-cloro-fenil}-metano-sulfonamida;
 N-{4-[7-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il]-3-ciano-fenil}-metanosulfonamida;
 45 N-{4-[7-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-quinoxalin-2-il]-3-ciano-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-2-fluor-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{(S)-1-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-morfolin-2-ilmetil}-metanosulfonamida;
 50 N-{1-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-piperidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida;
 2-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo;
 N-{4-[8-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-metoxi-6-trifluor-metil-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-[6-tert-butil-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-metoxi-quinolin-8-il]-acetamida;
 ácido 2-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-5-metanosulfonilamino-benzoico;
 55 N-{4-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-morfolin-2-ilmetil}-metanosulfonamida;
 N-{1-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil}-metano-sulfonamida;
 N-{3-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-prop-2-inil}-metanosulfonamida;
 N-{3-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-propil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-but-3-inil}-metanosulfonamida;
 60 N-(3-[[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-metanosulfonil-amino]-propil)-
 metanosulfonamida;
 {4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-amida del ácido prop-2-eno-1-
 sulfónico;
 {4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2,3-dihidroxi-
 propano-1-sulfónico;
 65 N-{5-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-furan-2-ilmetil}-metanosulfonamida;

- N-{4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-but-3-inil}-metanosulfonamida;
 N-{1-[6-tert-butil-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-3-ilmetil}-
 metanosulfonamida;
 5 N-{1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-3-metil-pirrolidin-3-ilmetil}-
 metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(6-hidroximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida;
 N-{{E)-4-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-but-3-enil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-quinolin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{4-[6-tert-butil-8-(5-fluor-2-metoxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-fenil}-metano-sulfonamida;
 10 N-{{S)-1-[6-tert-butil-5-metoxi-8-(6-metoximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-
 metanosulfonamida; y
 N-{{S)-1-[6-tert-butil-8-(6-hidroximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-5-metoxi-quinolin-3-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-
 metanosulfonamida; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 22. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 para tratar una infección por HCV.
23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 22 en combinación con por lo menos un modulador del
 20 sistema inmune y/o por lo menos un agente antiviral que inhiba la replicación del HCV para tratar una infección por
 HCV.
24. El uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una
 infección del HCV.
- 25 25. Una composición que contiene un compuesto según la reivindicación 1 mezclado por lo menos con un vehículo,
 diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.