

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 212**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2007** **E 07820916 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015** **EP 2097084**

54 Título: **Carboxamido-4-[(4-piridil)amino]-pirimidinas para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

04.10.2006 EP 06121756

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

06.05.2015

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
LENZ, OLIVER;
LIN, TSE-I y
SIMMEN, KENNETH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 535 212 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

Carboxamido-4-[(4-piridil)amino]-pirimidinas para el tratamiento de la hepatitis C

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de carboxamido-4-[(4-piridil)amino]-pirimidinas como inhibidores de replicación de HCV en la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar o combatir una infección con virus de hepatitis C.

Antecedentes

10 El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica en el mundo y ha llegado a ser un foco de considerable investigación médica. El HCV es un miembro de la familia *Flaviviridae* de virus en el género *hepacivirus* y se refiere estrechamente al género *flavivirus*, que incluye una serie de virus implicados en enfermedades humanas, tales como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla y a la familia *pestivirus* animal, que incluye el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV, por sus siglas en inglés).

15 Hay 6 genotipos de HCV principales y más de 50 subtipos, que están distribuidos de manera diferente geográficamente. El tipo 1 de HCV es el genotipo predominante en los EE.UU. y Europa. Por ejemplo, el tipo 1 de HCV justifica el 70 a 75 por ciento de todas las infecciones por HCV en los Estados Unidos. La extensa heterogeneidad genética de HCV tiene importantes implicaciones de diagnóstico y clínicas, que explica quizá las dificultades en el desarrollo de vacunas y la ausencia de respuesta a tratamiento. Una estimación de 170 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus de la hepatitis C (HCV).

20 El HCV se replica preferiblemente en los hepatocitos pero no es directamente citopático, que conduce a infección persistente. En particular, la ausencia de la respuesta de linfocitos T vigorosa y la alta propensión del virus a mutar parece fomentar una alta tasa de infección crónica. Como tal, posterior a una infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrolla hepatitis crónica, que puede progresar a fibrosis hepática conduciendo a cirrosis, enfermedad hepática de fase terminal y HCC (carcinoma hepatocelular) (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology*, 36, Supl. 5 S3-S20, 2.002).

25 La transmisión de HCV puede tener lugar por contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo después de transfusión sanguínea o uso intravenoso de fármacos. Después de exposición inicial al virus de la Hepatitis C, se puede detectar ARN de HCV en sangre en 1-3 semanas. En un promedio de 50 días virtualmente todos los pacientes desarrollan lesión celular hepática. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y anictéricos. Sólo el 25-35 por ciento desarrolla malestar, debilidad o anorexia y algunos llegan a ser ictericos. Los anticuerpos para HCV (anti-HCV) llegan a ser detectables casi de manera invariable durante el transcurso de la enfermedad. Los anti-HCV se pueden detectar en 50-70 por ciento de pacientes en el comienzo de los síntomas y en aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes 3 meses después del comienzo de la infección. La infección por HCV está autolimitada en sólo el 15 por ciento de los casos. La recuperación se caracteriza por la desaparición de ARN de HCV de la sangre y vuelta de las enzimas hepáticas a lo normal.

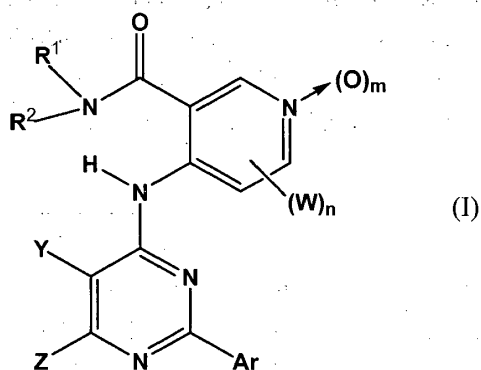
35 Aproximadamente el 85 por ciento de los individuos infectados con HCV fracasa en eliminar el virus por 6 meses y desarrolla hepatitis crónica con viremia persistente, aunque a veces intermitente. Esta capacidad para producir hepatitis crónica es una de las características más acusadas de infección por HCV. La hepatitis C crónica es típicamente un procedimiento insidioso, que progresa, si es del todo, a una velocidad lenta sin síntomas o signos físicos en la mayoría de los pacientes durante las dos primeras décadas después de infección. Los síntomas aparecen primero en muchos pacientes con hepatitis C crónica en el momento del desarrollo de enfermedad hepática avanzada.

40 En la hepatitis crónica, las células inflamatorias infiltran las regiones portales y también se pueden recoger en pequeños grupos en el parénquima. El último caso está acompañado normalmente por necrosis de células hepáticas focales. El margen del parénquima y las regiones portales pueden llegar a estar inflamadas, con necrosis de células hepáticas en este sitio (hepatitis de interfase). Si y cuando la enfermedad progresa, la inflamación y la muerte de las células hepáticas puede conducir a fibrosis. La fibrosis leve se confina a las regiones portales y parénquima inmediatamente adyacente. La fibrosis más severa conduce a formar puentes entre las regiones portales y entre regiones portales y venas hepáticas. Dicha fibrosis puede progresar a cirrosis, definida como un estado de fibrosis difusa en que los tabiques fibrosos separan grupos de células hepáticas en nódulos. La extensión de la fibrosis determina la fase de la enfermedad y se puede valorar de manera fiable. La fibrosis grave y los cambios necroinflamatorios predicen la progresión a cirrosis. Una vez que se establece la cirrosis, pueden resultar complicaciones que son secundarias para insuficiencia hepática y/o para hipertensión portal, tales como ictericia, ascitis, hemorragia aguda de las varices y encefalopatía. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de una cirrosis compensada a descompensada.

- La infección por hepatitis C crónica conduce a cirrosis en al menos 20 por ciento de pacientes en 2 décadas del comienzo de la infección. La cirrosis y la enfermedad hepática de fase terminal puede desarrollarse ocasionalmente rápidamente, especialmente entre pacientes con uso de alcohol concomitante. La infección crónica por HCV está asociada a un riesgo aumentado de cáncer de hígado. El concepto dominante es que el carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) tiene lugar frente a un fondo de inflamación y regeneración asociado a hepatitis crónica durante el transcurso de aproximadamente 3 o más décadas. La mayoría de los casos de HCC asociado a HCV tiene lugar en presencia de cirrosis.
- La fibrosis hepática es uno de los procesos que tiene lugar cuando se daña el hígado. Dicho daño puede ser el resultado de actividad vírica como se explicó anteriormente (por ejemplo, hepatitis crónica tipos B o C) u otras infecciones hepáticas (por ejemplo, parásitos, bacterias); productos químicos (por ejemplo, productos farmacéuticos, drogas recreativas, alcohol excesivo, exposición a contaminantes); procesos inmunitarios (por ejemplo, hepatitis autoinmunitaria); trastornos metabólicos (por ejemplo, trastornos del almacenamiento de lípidos, glucógeno o metales) o crecimiento de cáncer (cáncer hepático primario o secundario). La fibrosis es tanto un signo de daño hepático como un contribuidor potencial a insuficiencia hepática vía cirrosis progresiva del hígado.
- Se ha descrito que la inhibición de la familia de las cinasas TGF β es útil en el tratamiento de trastornos fibroproliferativos, incluyendo fibrosis hepática. Sin embargo, como se indicó anteriormente, la fibrosis hepática puede estar causada por diferentes agentes etiológicos, incluyendo el virus de la Hepatitis C. En la mayor medida, la fibrosis hepática es una condición específica en la progresión de la enfermedad de pacientes infectados con HCV.
- La patente internacional WO 04/024159 describe pirimidinas y triazinas sustituidas que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de TGF β mejorada.
- Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben la replicación de HCV. La replicación de HCV se refiere al proceso de reproducción o formación de copias de ARN de HCV. En la presente invención, la replicación de HCV tanto se refiere a la replicación del virus HCV en conjunto como a la replicación del genoma de ARN de HCV.
- Los compuestos de la presente invención pueden, por lo tanto, tratar a pacientes infectados con HCV en fases tempranas para evitar el progreso de la enfermedad, evitando de ese modo que el paciente desarrolle hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular (HCC) o la muerte.
- Además, los compuestos de la invención son valiosos por que pueden disminuir la carga viral de HCV de un paciente o pueden disminuir la carga viral de HCV de un paciente a niveles no detectados.
- Los compuestos de la invención en la presente memoria son derivados de pirimidina. La publicación PCT de patente internacional WO 01/47921 describe compuestos de pirimidina y triazina que son inhibidores de actividades de cinasa asociadas a diversas enfermedades inflamatorias, en vez del tratamiento de trastornos fibroproliferativos descritos en la presente memoria. La publicación PCT mencionada anteriormente describe el uso de los compuestos descritos sólo para tratamiento de los aspectos inflamatorios de ciertas enfermedades autoinmunitarias. Además, los compuestos descritos difieren de los descritos en la presente memoria en virtud de las sustituciones requeridas sobre el núcleo de pirimidina; entre otras distinciones, los compuestos descritos en la publicación PCT no incluyen enlace fenilo directamente al anillo de pirimidina.
- Se describen compuestos relacionados, algunos de los cuales presentan el grupo 4-piridilamino en C-4 en la pirimidina, en las solicitudes de patente de EE.UU. publicadas, publicaciones de EE.UU. n° 2004-0132730 A1, 2004-0132159-A1 y 2005/0004143-A1. Esas aplicaciones, sin embargo, describen una preferencia para ciertos sustituyentes donadores de electrones sobre el anillo de piridina del grupo 4-piridilamina, incluyendo grupos alquilo, amino y alcoxi, sin describir una posición preferida para esos sustituyentes o sugieren una variedad de grupos arilo que pueden ser piridilo para el sustituyente en posición 4 en un anillo de pirimidina pero no describen o sugieren la combinación de características de la presente invención, en particular no sugieren las amidas de la presente invención. La presente invención proporciona compuestos que incluyen específicamente una 4-piridilamina que está sustituida por un grupo carboxamida que está unido en la posición 3 en el anillo de piridina. La carboxamida está unida vía su carbono carbonílico y es típicamente una amida secundaria; además, los compuestos de la presente invención incluyen grupos funcionales específicos y sustituyentes particularmente sobre el grupo amido, que se seleccionan por su capacidad para reducir el metabolismo y aumentar la biodisponibilidad de las especies activas.
- La patente de EE.UU. N° 6.476.031 ('031) también describe compuestos que contienen un anillo de quinazolina ligado a un grupo arilo en el C-4 de la quinazolina. Se indica que los compuestos actúan en el sitio TGF β y algunos de los compuestos incluyen un grupo 4-piridilamina en el C-4 de la quinazolina. Sin embargo, la patente 031 describe que el grupo arilo ligado a C-4 de la quinazolina es preferiblemente 4-piridilo no sustituido y no describe ningún compuesto en el que el 4-piridilo incluya un sustituyente amida tal como aquéllos en la posición 3 del grupo 4-piridilo en los compuestos de la presente invención.

Descripción de la invención.

La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con virus de la hepatitis C por inhibición de replicación de HCV. Los compuestos de la invención se pueden representar por la fórmula (I):



en los que Ar representa un anillo de fenilo opcionalmente sustituido;

10 Y representa H, halo, NO₂ o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acilo y heteroacilo,

o Y puede ser NR₂, en el que cada R es independientemente H o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido o una heteroforma de cualquiera de estos grupos y en la que dos grupos R se pueden ciclar para formar un anillo heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituidos;

15 R¹ representa un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, acilo, alcoxi, alquilamino, heteroacilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde cada heteroalquilo, heteroacilo, heteroarilo y heteroarilalquilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S y P, siempre que R¹ no sea un grupo de la fórmula -CH₂-CH(OH)-R⁴, donde R⁴ es H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido que no comprende una amina;

20 R² representa H o R² representa CH₂ y R¹ y R² se ciclan para formar un anillo de piperidina, morfolina o piperazina opcionalmente sustituidos o un anillo de pirrolidina sustituido con al menos un sustituyente amino o halo;

Z representa H, halo, NO₂ o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acilo y heteroacilo o Z es NR₂,

25 en los que cada R es independientemente H o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, heteroacilo, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido o una heteroforma de cualquiera de estos grupos;

cada W representa independientemente halo, NR₂, NO₂, CN, CF₃ o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, acilo, heteroacilo, arilalquilo y heteroarilalquilo,

30 en los que cada R es independientemente H o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

m es 0 ó 1;

n es 0-3;

y

35 (a) Y se selecciona del grupo que consiste en una amina cíclica de 5-6 miembros OH, F, Cl, Br y I o

(b) m es 1 o

(c) R^1 es OH o un alcoxi opcionalmente sustituido o una alquilamina opcionalmente sustituida o

(d) R^2 representa CH_2 y R^1 y R^2 se ciclan para formar un anillo de piperidina, morfolina o piperazina opcionalmente sustituido o un anillo de pirrolidina sustituido con al menos un sustituyente amino o halo;

5 (e) R^1 comprende $C-NH_2$, un nitrilo, una lactama o un anillo de lactona o una cetona o una amina cíclica de 4-5 miembros opcionalmente sustituido o

(f) R^1 comprende al menos dos subestructuras seleccionadas independientemente del grupo que consiste en:

(1) $C-NH-C$,

(2) $C-OH$,

(3) $C=O$,

10 (4) $P=O$,

(5) $S=O$,

(6) $C=N$,

(7) un oxígeno de éter no cíclico,

(8) una amina no acilada terciaria;

15 (9) un anillo aromático o heteroaromático de 5-6 miembros,

(10) $C-X$ donde X se selecciona de OH, Cl y F,

(11) C_T-O-R^4 , en la que C_T representa un carbono unido a otros tres átomos de carbono y R^4 es H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido y

(12) un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o

20 (g) R^1 comprende $-(CH_2)_3-OR^4$ o $-(CH_2)_3-N(R^4)_2$, en el que cada R^4 es independientemente H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de HCV. La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección con virus de la hepatitis C en un animal de sangre caliente por inhibición de la replicación de HCV.

30 Los compuestos de la fórmula (I) muestran actividad contra el virus de HCV y son útiles, por lo tanto, como un medicamento y en la fabricación de un medicamento para evitar, tratar o combatir una infección con virus de la hepatitis C distinto de fibrosis hepática por inhibición de la replicación de HCV. Igualmente, la invención proporciona un método para evitar, tratar o combatir una infección con virus de la hepatitis C distinto de fibrosis hepática.

Modos de llevar a cabo la invención

35 Como se usa en la presente memoria el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado C_1-C_{20} que puede contener cadenas alquílicas, anillos o combinaciones de cadenas y anillos y puede contener una o más estructuras insaturadas y/o aromáticas, pero que no contiene heteroátomos a menos que esté sustituido. Un grupo hidrocarbilo puede estar sustituido en cualquier posición disponible con sustituyentes adecuados como se describe además en la presente memoria.

40 Como se usa en la presente memoria, los términos "alquilo," "alquenilo" y "alquinilo" incluyen radicales hidrocarbilo monovalentes de cadena lineal, de cadena ramificada y combinaciones de éstos, que contienen sólo C e H cuando no están sustituidos. Ejemplos incluyen metilo, etilo, isobutilo, 2-propenilo y 3-butinilo. El número total de átomos de carbono en cada uno de dichos grupos se describe a veces en la presente memoria, por ej., como C_1-10 o como C_1-C_{10} cuando el grupo puede contener hasta diez átomos de carbono. Cuando se permite que los heteroátomos (N, O y S típicamente) reemplacen átomos de carbono como en grupos heteroalquilo, por ejemplo, los números que describen el grupo representan la suma del número de átomos de carbono en el grupo más el número de dichos heteroátomos que se incluyen como sustituciones para átomos de carbono.

Típicamente, los sustituyentes alquilo, alqueno y alquino de la invención contienen (alquilo) C1-10 o (alqueno o alquino) C2-10. Preferiblemente contienen (alquilo) C1-8 o (alqueno o alquino) C2-8. A veces contienen (alquilo) C1-4 o (alqueno o alquino) C2-4. Un grupo único puede incluir más de un tipo de enlace múltiple o más de un enlace múltiple; dichos grupos se incluyen en la definición del término "alqueno" cuando contienen al menos un doble enlace carbono-carbono y se incluyen en el término "alquino" cuando contienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

Los grupos alquilo, alqueno y alquino con frecuencia están sustituidos hasta la extensión en que dicha sustitución tenga sentido químicamente. Los sustituyentes típicos incluyen: halo, =O, =N-CN, =N-OR, =NR, OR, NR₂, SR, SO₂R, SO₂NR₂, NRSO₂R, NRCONR₂, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, CONR₂, OOCR, COR y NO₂, en los que cada R es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alqueno C2-C8, heteroalqueno C2-C8, alquino C2-C8, heteroalquino C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10 y cada R está opcionalmente sustituido con: halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CONR'₂, OOCR', COR' y NO₂, en los que cada R' es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10.

"Heteroalquilo", "heteroalqueno" y "heteroalquino" se definen de manera similar para los correspondientes grupos hidrocarbilo (alquilo, alqueno y alquino), pero los términos "hetero" se refieren a grupos que contienen 1-3 heteroátomos O, S o N o combinaciones de los mismos en el resto de la cadena principal; así al menos un átomo de carbono de un correspondiente grupo alquilo, alqueno o alquino es reemplazado por uno de los heteroátomos especificados para formar un grupo heteroalquilo, heteroalqueno o heteroalquino. Los tamaños típicos y preferidos para heteroformas de grupos alquilo, alqueno y alquino son los mismos en cuanto a los correspondientes grupos hidrocarbilo y los sustituyentes que pueden estar presentes en las heteroformas son los mismos que los descritos anteriormente para los grupos hidrocarbilo. Por razones de estabilidad química, también se entiende que, a menos que se especifique de otro modo, tales grupos no incluyen más de dos heteroátomos contiguos excepto en el caso de que esté presente un grupo oxo sobre N o S como en un grupo nitro o sulfonilo.

El término "cicloalquilo" se usa en la presente memoria para describir un grupo no aromático carbocíclico que está conectado vía un átomo de carbono del anillo y "cicloalquilalquilo" se puede usar para describir un grupo no aromático, carbocíclico, que está conectado a la molécula por un ligador alquilo. De manera similar, "heterociclilo" se pueden usar para describir un grupo cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo como un miembro de anillo y que está unido a la molécula vía un átomo de anillo, que puede ser C o N. Los tamaños y sustituyentes que son adecuados para los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo son los mismos que los descritos anteriormente para grupos alquilo. Como se usa en la presente memoria, estos términos también incluyen anillos que contienen un doble enlace o dos, siempre que el anillo no sea aromático.

Como se usa en la presente memoria, "acilo" abarca grupos que comprenden un radical alquilo, alqueno, alquino, arilo o arilalquilo unido a una de las dos posiciones de valencia disponibles de un átomo de carbono carbonílico, y heteroacilo se refiere a los correspondientes grupos en los que al menos un carbono distinto del carbono carbonílico se ha reemplazado por un heteroátomo elegido de N, O y S. Así, heteroacilo incluye -C(=O)OR y -C(=O)NR₂ así como -C(=O)-heteroarilo.

Los grupos acilo y heteroacilo están unidos a cualquier grupo o molécula a que están unidos por la valencia abierta del átomo de carbono carbonílico. Típicamente, son grupos acilo C1-C8, que incluyen formilo, acetilo, pivaloilo y benzoilo y grupos heteroacilo C2-C8, que incluyen metoxiacetilo, etoxiacetilo y 4-piridinilo. Los grupos hidrocarbilo, grupos arilo y heteroformas de dichos grupos que comprenden un grupo acilo o heteroacilo se pueden sustituir con los sustituyentes descritos en la presente memoria como sustituyentes en general adecuados para cada uno del correspondiente componente del grupo acilo o heteroacilo.

El resto "aromático" o resto "arilo" se refiere a un resto monocíclico o bicíclico fusionado con las características conocidas de aromaticidad; los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. De manera similar, "heteroaromático" y "heteroarilo" se refieren a dichos sistemas de anillo monocíclico o bicíclico fusionado que contienen como miembros del anillo uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. La inclusión de un heteroátomo permite aromaticidad en anillos de 5 miembros así como anillos de 6 miembros. Los sistemas heteroaromáticos típicos incluyen grupos aromáticos C5-C6 monocíclicos tales como piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo y los restos bicíclicos fusionados formados fusionando uno de estos grupos monocíclicos con un anillo fenílico o con cualquiera de los grupos monocíclicos heteroaromáticos para formar un grupo bicíclico C8-C10 tal como: indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo, quinolilo, enzotiazolilo, benzofuranilo, pirazolopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y cinolinilo. Cualquier sistema monocíclico o bicíclico de anillo fusionado que tenga las características de aromaticidad en términos de distribución electrónica por el sistema de anillo se incluye en esta definición. También incluye grupos bicíclicos en el caso de que al menos el anillo que está unido directamente al resto de la molécula tenga las características de aromaticidad. Típicamente, los sistemas de anillo contienen 5-12 átomos de miembros del anillo. Preferiblemente, los heteroarilos monocíclicos contienen 5-6

miembros de anillo y los heteroarilos bicíclicos contienen 8-10 miembros del anillo.

Los restos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con una variedad de sustituyentes incluyendo: halo, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8 u OR, NR₂, SR, SO₂R, SO₂NR₂, NRSO₂R, NRCONR₂, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, CONR₂, OOCR, COR y NO₂, en los que cada R es independientemente: H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, alquenilo C2-C8, heteroalquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, heteroalquinilo C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, arilalquilo C7-C12 o heteroarilalquilo C6-C12 y cada R está opcionalmente substituido como se describió anteriormente por grupos alquilo.

De manera similar, "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" se refieren a sistemas de anillo aromático y heteroaromático que están unidos a su punto de unión por un grupo ligador que es alquilenos. Típicamente, el ligador es alquilo C1-C8. Un anillo arílico o heteroarílico en un grupo arilalquilo o heteroarilalquilo puede estar substituido con los mismos sustituyentes descritos anteriormente para grupos arilo. Preferiblemente, un grupo arilalquilo incluye un anillo fenílico opcionalmente substituido con los grupos definidos anteriormente para grupos arilo y un alquilenos C1-C4 que está no substituido o está substituido con uno o dos grupos alquilo o grupos heteroalquilo C1-C4. De manera similar, un grupo heteroarilalquilo incluye preferiblemente un grupo heteroarilo monocíclico C5-C6 que está opcionalmente substituido con los grupos descritos anteriormente como sustituyentes típicos sobre grupos arilo y un alquilenos C1-C4 que no está substituido o está substituido con uno o dos grupos alquilo o grupos heteroalquilo C1-C4 o incluye un anillo de fenilo opcionalmente substituido o heteroarilo monocíclico C5-C6 y un heteroalquilenos C1-C4 que no está substituido o está substituido con uno o dos grupos alquilo C1-C4.

En el caso de que se describa un grupo arilalquilo o heteroarilalquilo como opcionalmente substituido, los sustituyentes pueden estar en cualquiera, la porción alquílica o sobre la porción arílica o heteroarílica del grupo. Los sustituyentes presentes opcionalmente sobre la porción alquílica son los mismos que los descritos anteriormente para grupos alquilo en general; los sustituyentes opcionalmente presentes sobre la porción arílica o heteroarílica son los mismos que los descritos anteriormente para grupos arilo en general.

Los grupos "arilalquilo" como se usa en la presente memoria son grupos hidrocarbilo si no están substituidos y se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo y el ligador de alquilenos. Así, un grupo bencilo es un grupo arilalquilo C7 y fenetilo es un arilalquilo C8.

"Heteroarilalquilo" como se describió anteriormente se refiere a un resto que comprende un grupo arilo que está unido por un grupo ligador y difiere de "arilalquilo" por que al menos un átomo del anillo del resto arilo o un átomo en el grupo ligador es un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los grupos heteroarilalquilo se describen en la presente memoria según el número total de átomos en el anillo y ligador combinados y grupos heteroarilo ligados por un ligador de hidrocarbilo tal como un alquilenos.

"Alquilenos" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarbilo divalente; debido a que es divalente, puede ligar otros dos grupos entre sí. Típicamente, se refiere a -(CH₂)_n- donde n es 1-8 y preferiblemente n es 1-4 y no se requiere que las valencias abiertas estén en extremos opuestos de una cadena. Así, -CH(Me)- y -C(Me)₂- también se pueden referir como alquilenos. En el caso de que se sustituya un grupo alquilenos, los sustituyentes incluyen los típicamente presentes sobre grupos alquilo como se describe en la presente memoria.

En general, cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo o arilo o arilalquilo o cualquiera de uno de estos grupos que está contenido en un sustituyente puede él mismo opcionalmente estar substituido por sustituyentes adicionales. La naturaleza de estos sustituyentes es similar a la referida con respecto a los propios sustituyentes primarios si los sustituyentes no se describen de otro modo. Así, en el caso de que una realización de, por ejemplo, R⁷ sea alquilo, este alquilo puede estar substituido opcionalmente por los sustituyentes restantes enumerados como realizaciones para R⁷ donde esto tenga sentido químico y donde esto no debilite el límite de tamaño proporcionado para el alquilo de por sí; por ej., alquilo substituido por alquilo o por alquenilo extendería simplemente el límite superior de los átomos de carbono para estas realizaciones, y no se incluye. Sin embargo, alquilo substituido por arilo, amino, alcoxi, =O estaría incluido dentro del alcance de la invención y los átomos de estos grupos sustituyentes no están contenidos en el número usado para describir el grupo alquilo, alquenilo, etc., que se está describiendo. En el caso de que no se especifique número de sustituyentes, cada uno de dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo o arilo puede estar substituido con un número de sustituyentes según sus valencias disponibles; en particular, cualquiera de estos grupos puede estar substituido con átomos de flúor en cualquiera o todas sus valencias disponibles.

"Heteroforma" como se usa en la presente memoria se refiere a un derivado de un grupo tal como un alquilo, arilo o acilo, en el que al menos un átomo de carbono del grupo carbocíclico designado ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Así las heteroformas de alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo y arilalquilo son heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroacilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, respectivamente. Se entiende que no más de dos átomos de N, O o S están conectados ordinariamente secuencialmente, excepto en el caso de que un grupo oxo esté unido a N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo.

"Opcionalmente substituido" como se usa en la presente memoria indica que el grupo o los grupos particulares

descritos pueden no presentar sustituyentes que no sean hidrógeno o el grupo o los grupos pueden presentar uno o más sustituyentes no hidrógeno. Si no se especifica de otro modo, el número total de tales sustituyentes que puede estar presente es igual al número de átomos H presentes en la forma no sustituida del grupo que se está describiendo. En el caso de que esté unido un sustituyente opcional vía un doble enlace, tal como oxígeno carbonílico (=O), el grupo absorbe dos valencias disponibles, así que el número total de sustituyentes que se puede incluir se reduce de acuerdo con esto.

"Halo", como se usa en la presente memoria incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Flúor y cloro son preferidos con frecuencia.

"Amino" como se usa en la presente memoria se refiere a NH_2 , pero en el caso de que amino se describa como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", el término incluye $\text{NR}'\text{R}''$ en el que cada R' y R'' es independientemente H o es un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, acilo, arilo o arilalquilo o una heteroforma de uno de estos grupos y cada uno de los grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, acilo, arilo o arilalquilo o heteroformas de uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en la presente memoria como adecuados para el correspondiente grupo. El término también incluye formas en las que R' y R'' están ligados juntos para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático y que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como miembros de anillo, y que está sustituido opcionalmente con los sustituyentes descritos como adecuados para grupos alquilo o, si $\text{NR}'\text{R}''$ es un grupo aromático, está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos como típicos para grupos heteroarilo.

Los compuestos de la invención

Los compuestos útiles en la invención son derivados de pirimidina según la fórmula (I) general, como se define en la reivindicación 1, que contienen sustituyentes obligatorios en las posiciones correspondientes a las posiciones 2 y 4 del anillo de pirimidina. Los compuestos incluyen un grupo 4-piridilamina en la posición 4 del anillo de pirimidina y un grupo fenilo en la posición 2 del anillo de pirimidina; cada uno de éstos puede estar sustituido. Opcionalmente, el grupo 4-piridilo puede ser un piridin-N-óxido.

Los compuestos incluyen además un grupo amida que está unido al anillo de piridilo en su posición 3; este grupo amida está unido al anillo de piridilo por su carbono carbonílico. El nitrógeno de la amida puede tener un hidrógeno y un sustituyente no hidrógeno, R^1 , unido al mismo, o puede ser parte de un anillo formado por ciclación de R^1 sobre un grupo CH_2 representado por R^2 . De acuerdo con esto, los compuestos comparten todos un esqueleto común y difieren en la naturaleza de ciertos sustituyentes opcionales sobre los anillos arílicos y sobre el nitrógeno de la carboxamida mostrada en la fórmula (I).

El sustituyente R^1 de esta carboxamida se puede seleccionar para evitar ciertas rutas metabólicas que se han encontrado para reducir la actividad de ciertos compuestos previamente indicados. De manera similar, los sustituyentes sobre R^1 se pueden seleccionar para mejorar la solubilidad en agua y la biodisponibilidad.

Por ejemplo, se ha encontrado que si la amida en los compuestos relacionados con el compuesto de la fórmula (I) es de la forma $\text{C}(=\text{O})\text{-NH-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-R}$, el hidroxilo secundario en este grupo amido se oxida fácilmente *in vivo*. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona compuestos menos susceptibles de dicha oxidación, tales como compuestos que incorporan un sustituyente adicional sobre la porción de la amida que contiene este hidroxilo, para evitar o disminuir dicho metabolismo oxidativo. Por ejemplo, haciendo el alcohol secundario un alcohol terciario, se evita su oxidación. Alternativamente, los sustituyentes adicionales se pueden colocar alrededor del carbono que soporta el hidroxilo para reducir el proceso oxidativo, como en $\text{C}(=\text{O})\text{-NH-CHR}'\text{-CH}(\text{OH})\text{-R}$, donde el R' añadido está colocado para reducir estéricamente esa oxidación. En otros ejemplos, el hidroxilo secundario se modifica en un éter o un éster o un éster fosfato y también pueden servir como profármacos del alcohol secundario. Tales fármacos pueden prolongar el suministro del alcohol secundario liberando el compuesto alcohólico gradualmente *in vivo* a medida que el profármaco experimenta escisión metabólica al alcohol secundario libre, tal como mediante hidrólisis de éster o de éster de fosfato.

De manera similar, la adición de enlace de hidrógeno aceptor de grupos en R^1 , tal como $\text{C}=\text{O}$, $\text{S}=\text{O}$, $\text{P}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, ciertos oxígenos de éter y aminas terciarias que no están acilados así que retengan alguna basicidad, se pueden emplear para aumentar la biodisponibilidad, posiblemente aumentando la tendencia de esta parte de la molécula para reparto en una fase acuosa. Asimismo, ciertas subestructuras donadoras de enlace de hidrógeno tales como $-\text{OH}$ y NH también pueden aumentar la eficacia de los compuestos de la invención y con frecuencia se incorporan convenientemente en el grupo R^1 de la amida en compuestos de fórmula (I). Por otra parte, la incorporación de dos de tales subestructuras en R^1 puede aumentar la actividad de los compuestos. De acuerdo con eso, en ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) incluyen al menos dos subestructuras en R^1 que se seleccionan de C-NH-C , C-OH , $\text{C}=\text{O}$, $\text{P}=\text{O}$, $\text{S}=\text{O}$, $=\text{N}$, un oxígeno de éter no cíclico, una amina no acilada terciaria, un anillo aromático o heteroaromático de 5-6 miembros, ciertas aminas cíclicas opcionalmente sustituidas, C-X donde X se selecciona de Cl, F y CN y un oxígeno unido a un carbono terciario, de la fórmula $\text{C}_T\text{-O-R}^4$, donde R^4 es H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido y C_T representa un carbono unido a otros tres átomos de

carbono. Asimismo la actividad de los compuestos se puede mejorar mediante ciertos sustituyentes sobre el anillo de pirimidina en la posición 5 (representado por el grupo Y), incluyendo halo (F, Cl, Br o I), aminas cíclicas con 5-8 miembros de anillo que pueden estar conectados al anillo de pirimidina por el nitrógeno de la amina o por un carbono del anillo u -OH. En otras realizaciones, R¹ comprende una lactama o un anillo de lactona o un carbonilo de cetona. El grupo amido que contiene R¹ no es de la fórmula C(=O)-NH-CH₂-CH(OH)-R⁴, donde R⁴ es H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido que no contiene una amina, cuya subestructura parece facilitar la degradación metabólica oxidativa.

Como se describió anteriormente, R¹ puede ser seleccionado para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos de la invención y en muchas realizaciones incluye uno o más grupos funcionales polares tales como los enumerados anteriormente. Puede comprender un anillo aromático; sin embargo, en muchas realizaciones donde representa un grupo arilo o heteroarilo, ese grupo es un anillo polar tal como un fenilo sustituido con un grupo amido o un grupo heteroarilo tal como un anillo de pirrol o imidazol o una amina cíclica. En otras realizaciones, R¹ incorpora uno o más sustituyentes halo sobre un grupo alquilo, tal como por ejemplo un trifluorometilo, que puede mejorar la solubilidad en agua y también impedir el metabolismo.

En algunas realizaciones, R¹ es un alcoxi o heteroalcoxi o un grupo amino sustituido, con O o N unido directamente al nitrógeno de la carboxamida para formar una acilhidrazida o un derivado de hidroxamato; se prefiere a veces un alcoxi C1-C8 o heteroalcoxi C1-C8 opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R¹ es un grupo alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, acilo, heteroacilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. Típicamente, R¹ es alcoxi C1-C8, amino sustituido, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, arilalquilo C7-C12 o heteroarilalquilo C6-C12, donde cada uno de los grupos anteriores está opcionalmente sustituido por los sustituyentes descritos en la presente memoria como adecuados para tales grupos. En muchas realizaciones, R¹ es un grupo alquilo C1-C8 o heteroalquilo C1-C8 opcionalmente sustituido que contiene al menos uno y preferiblemente dos grupos seleccionados de los mencionados anteriormente, es decir, C-NH-C, C-OH, C=O, P=O, S=O, =N, un oxígeno de éter no cíclico, una amina no acilada terciaria, un anillo aromático o heteroaromático de 5-6 miembros, CX donde X se selecciona de Cl, F y CN y un oxígeno unido a un carbono terciario, de la fórmula C_T-O-R⁴, donde R⁴ es H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido y C_T representa un carbono unido a otros tres átomos de carbono. En algunas realizaciones, R¹ incluye un grupo heterocíclico con 3-8 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, O y S; anillos de furanosa y piranosa se incluyen a veces y otras veces se incluye una lactama, lactona o anillo no aromático de 5-6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno.

Sustituyentes preferidos para los grupos que comprenden R¹ incluyen: hidroxilo, halo especialmente F o Cl, alcoxi C1-C8, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, CN, mono- y dialquilaminas (C1-C8), -C(=O)R, COOR, CONR₂, -NC(O)R, -C(O)NR₂, -NRC(O)OR, SO₂R, SO₂NR₂, -OP(=O)(OR)₂ y, en el caso de que las valencias disponibles lo permitan, =O, =N-OH, =N-(alquil C1-C8) y =N-(heteroalquil C2-C8). Cada R en estos sustituyentes es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, acilo C1-C8 o heteroacilo C2-C8. Realizaciones preferidas de R¹ incluyen alquilo C1-C8 y heteroalquilo C2-C8 y cada alquilo o heteroalquilo está opcionalmente sustituido como se acaba de describir.

En algunas realizaciones, según la fórmula (I) general, como se define en la reivindicación 1, R¹ es de la forma R₂-C(OH)-CH₂- o R-CH(OH)-CHR- o HO-CH₂-CHR-, donde cada R es independientemente un grupo alquilo o heteroalquilo C1-C8 y puede estar sustituido y donde dos grupos R se pueden ciclar juntos para formar un anillo de 3-8 miembros que puede incluir hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo. Estas realizaciones se distinguen de los compuestos que tienen R¹ = R-CH(OH)-CH₂- debido a que los grupos R adicionales están colocados para retardar el metabolismo oxidativo que se ha demostrado que tiene lugar con el último grupo; así estas realizaciones de R¹ aumentan la actividad biológica deseada del compuesto de fórmula (I).

En algunas realizaciones según la fórmula (I) general, como se define en la reivindicación 1, R¹ comprende un grupo alquilo, cicloalquilo o heteroalquilo sustituido que es preferiblemente cíclico y está ligado al nitrógeno de la amida a través de un grupo aminoalquileno tal como -NR-(CH₂)₂₋₄[N], donde [N] representa el nitrógeno de la carboxamida mostrada en la fórmula (I). R en esta unión puede ser H o alquilo o heteroalquilo C1-C4, que puede ser sustituido con, por ejemplo, =O. En tales realizaciones, R¹ puede incluir además de la unión -NR-(CH₂)₂₋₄[N], un anillo de piranosa o furanosa, que puede estar sustituido y está sustituido en algunos casos por uno o más grupos hidroxilo, preferiblemente 2-4 grupos hidroxilo y que está unido directamente a N de la unión o conectado a ese nitrógeno mediante un ligador de alquileno o heteroalquileno C1-C4 opcionalmente sustituido tal como (CH₂)₂₋₃ u -O(CH₂)₁₋₃, cada uno de los cuales puede estar sustituido. En algunas de dichas realizaciones, este ligador de alquileno o heteroalquileno está sustituido con uno o dos sustituyentes tales como, pero no limitado a, hidroxilo, =O o alquilo C1-C4. En otras de tales realizaciones, R¹ puede comprender un anillo arílico, heteroarílico, carbocíclico o heterocíclico R_n con 3-8 miembros de anillo, hasta dos de los cuales pueden ser heteroátomos seleccionados de N, O y S, que está ligado a la carboxamida de la fórmula (I) por el ligador de aminoalquileno descrito anteriormente, por ej., R_n-(CH₂)₀₋₂-NR-(CH₂)₂₋₄[N]. En tales realizaciones, el anillo R_n o el ligador que conecta R_n al nitrógeno de la carboxamida puede incluir una o más uniones éter o ser sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo,

hidroxilo o alcoxi C1-C4 o un grupo amino, alquilamino C1-C4 o di-(alquil C1-C4)amino.

En otras realizaciones según la fórmula (I) general, como se define en la reivindicación 1, donde R^1 comprende un grupo aminoalquileo ligador tal como $-NR-(CH_2)_{2-4}[N]$ como se describió anteriormente unido al nitrógeno de la carboxamida, R^1 comprende además un grupo acilo tal como $RC(=O)-$, $RO-C(=O)-$ o $R_2N-C(=O)-$, donde cada R representa independientemente H o un grupo alquilo o heteroalquilo C1-C4 opcionalmente sustituido. En tales realizaciones, R^1 puede tomar la forma $R-Q-C(=O)-NR-(CH_2)_{2-4}[N]$, por ejemplo, donde Q representa un enlace O o NR y cada R representa independientemente H o un grupo alquilo o heteroalquilo C1-C4 opcionalmente sustituido. De manera similar, R^1 puede comprender un grupo sulfonilo, guanidinilo o cianoguanidinilo unido por $-NR-(CH_2)_{2-4}[N]$ como se describió anteriormente para los grupos acilo.

En otras realizaciones según la fórmula (I) en general, como se define en la reivindicación 1, donde R^1 está ligado al nitrógeno de la carboxamida por un grupo aminoalquileo tal como $-NR-(CH_2)_{2-4}[N]$ como se describió anteriormente, R^1 comprende un alquilo o heteroalquilo C1-C8 halogenado tal como grupo alquilo polifluorado C1-C4, que puede aumentar la solubilidad en agua y disminuir el metabolismo. Ejemplos específicos de tales realizaciones incluyen compuestos que tienen un grupo tal como $CF_3CF_2(CH_2)_{0-3}-NR-(CH_2)_{2-4}[N]$ como R^1 .

En otra realización según la fórmula (I) en general, como se define en la reivindicación 1, R^1 comprende una lactama, lactona o anillo heterocíclico tal como un éter cíclico de 5-6 miembros o amina cíclica con 4-5 miembros de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como uno o más sustituyentes que pueden aumentar la biodisponibilidad, tales como alcoxi C1-C4, $=O$, halo tal como uno o más sustituyentes flúor o CN o con dos o más sustituyentes hidroxilo. En algunas realizaciones, R^1 es un grupo dicarbonilo tal como $RO-C(=O)-C(=O)-$ o $R_2N-C(=O)-C(=O)-$, donde cada R es independientemente H o grupo alquilo o heteroalquilo C1-C8 opcionalmente sustituido o un grupo arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo C5-C12 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones según la fórmula (I) en general, como se define en la reivindicación 1, R^1 comprende $(CH_2)_3-OR^4$ o $(CH_2)_3-N(R^4)_2$. En estas realizaciones, cada R^4 puede ser H o un grupo hidrocarbilo C1-C20 opcionalmente sustituido. Preferiblemente, cada R^4 es H o un alquilo C1-C4 o $N(R^4)_2$ representa una amina cíclica de 4-7 miembros que tiene hasta dos sustituyentes adecuados para un grupo alquilo e incluyendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S.

Otros sustituyentes también pueden estar incluidos en los anillos de pirimidina, piridina y arilo; en particular, el anillo de fenilo representado por Ar está opcionalmente sustituido con los grupos descritos en la presente memoria como adecuados para disposición sobre un anillo arílico o heteroarílico y puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, CF_3 , halo y CN en algunas realizaciones.

El anillo de piridilo (que se puede referir como una nicotinamida, debido a la presencia del grupo amido en la posición 3) puede ser sustituido con hasta tres sustituyentes adecuados para disposición sobre un anillo arílico, así que n puede ser 0-3. Preferiblemente, n es 0 ó 1 en la fórmula (I). En algunas realizaciones el anillo de piridilo de fórmula (I) es sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, CF_3 , halo y CN y preferiblemente seleccionado de halo, metilo, CF_3 y OMe. En otras realizaciones, el anillo de piridilo no está sustituido distinto de por la amida mostrada en la fórmula (I), es decir, n es 0.

Realizaciones típicas de W incluyen los sustituyentes descritos en la presente memoria como sustituyentes para un grupo arilo en general. Estos incluyen halo, R, OR, NR_2 , SR, SO_2R , SO_2NR_2 , $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, $NRCOOR$, $NRCOR$, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR y NO_2 , en los que cada R es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alqueno C2-C8, heteroalqueno C2-C8, alquino C2-C8, heteroalquino C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10 y cada R está opcionalmente sustituido con los mismos grupos que pueden estar presentes como sustituyentes sobre el grupo arilo. Realizaciones preferidas para W incluyen halo y CN, así como CF_3 , R, OR, SR y NR_2 , en los que cada R es independientemente H o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con $=O$ o cualquiera de los sustituyentes que pueden comprender W.

El anillo de pirimidina también puede estar sustituido con grupos Y y Z en las posiciones 5 y 6; estos sustituyentes se seleccionan de los descritos en la presente memoria como adecuados para unión a un anillo arílico y al menos dicho grupo está presente típicamente, en particular en la posición 5.

Los sustituyentes representados por Y y Z, incluyen: alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halo, $=O$ (donde dos valencias disponibles están sobre un sólo átomo), R, OR, NR_2 , SR, SO_2R , SO_2NR_2 , $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, $NRCOOR$, $NRCOR$, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR y NO_2 , en los que cada R es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alqueno C2-C8, heteroalqueno C2-C8, alquino C2-C8, heteroalquino C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, arilalquilo C7-C12 o heteroarilalquilo C6-C12 y cada R distinto de H está opcionalmente sustituido con los mismos grupos que pueden estar presentes como sustituyentes sobre un grupo arilo. Adicionalmente, Y y Z pueden ser independientemente: H, halo, OR, NR_2 , SR, -SOR, $-SO_2R$, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, -

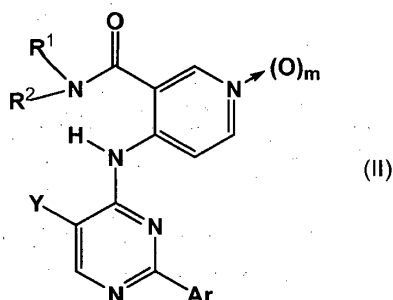
COOR, SO₂R, NRSOR, NRSO₂R, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, -CN, -CF₃ o NO₂, en los que cada R es independientemente H, alquilo (C1-8), heteroalquilo (C1-8), acilo (C1-8), heteroacilo (C1-8), arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10 y cada R está opcionalmente sustituido con los mismos grupos descritos anteriormente como sustituyentes adecuados para cada grupo que comprende R.

- 5 Preferiblemente, Y no es H, así que la posición 5 del anillo de pirimidina está generalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y se selecciona de halo, OH, OR, NR₂ y R, en los que cada R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C1-C8, heteroalquilo C1-C8, arilalquilo C6-C12 y heteroarilalquilo C6-C12 y donde dos grupos R de NR₂ se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo de 3-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Realizaciones preferidas de Y incluyen: metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi; dimetilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo y metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

- 10 La posición 6 de la pirimidina también puede estar sustituida, a fin de que Z pueda representar un sustituyente tal como halo, NO₂ o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acilo y heteroacilo o Z es NR₂, en el que cada R es independientemente H o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, heteroacilo, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido o una heteroforma de cualquiera de estos grupos. Aunque la posición 6 de la pirimidina puede estar así sustituida, en muchas realizaciones no está sustituida, es decir, Z representa H.

- 15 Ar representa un fenilo opcionalmente sustituido; en muchas realizaciones, Ar representa fenilo que está sustituido con al menos uno y preferiblemente dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halo, CN, CF₃, R, OR, NO₂, SR, SO₂R, NR₂ y acilo, donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C6, acilo C1-C8 o arilo. En muchas realizaciones, Ar está sustituido con al menos un halo y en algunas realizaciones está sustituido con 1-2 grupos seleccionados de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4-, CF₃, CN y halo; halo en tales realizaciones es a veces preferiblemente Cl o F. Algunas realizaciones de Ar incluyen fenilo sustituido con F o Cl orto para el carbono por el que el fenilo está ligado al anillo de pirimidina, que se refiere como posición 2 para referencia conveniente. En algunas de tales realizaciones, Ar comprende además un segundo sustituyente que también puede ser halo en la posición 5. Una realización preferida para Ar, que se puede combinar con las características preferidas de cada uno de los demás componentes estructurales del compuesto de fórmula (I), tiene F o Cl en la posición 2 y Cl o F en la posición 5 del anillo fenílico.

- 20 Un subgrupo de compuestos de la invención según la fórmula (I) en general, como se define en la reivindicación 1, son los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que los compuestos tienen la fórmula (II):



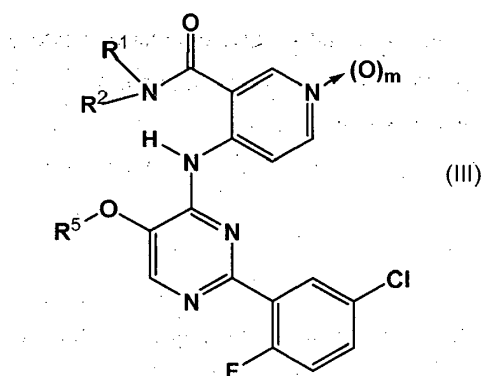
35

y las sales y estereoisómeros de los mismos, en los que:

R¹, R² Y y m son como se define para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos;

Ar es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo.

- 40 Otro subgrupo de compuestos de la invención según la fórmula (I) general, como se define en la reivindicación 1 son esos compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que los compuestos tienen la fórmula (III):



y las sales y estereoisómeros de los mismos, en los que:

R^1 , R^2 y m son como se define para los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y

- 5 R^5 es alquilo sustituido con dos halo o R^5 es alcoxilalquilo.

Como se indicó anteriormente, cualquier grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, acilo, heteroacilo, arilalquilo o heteroarilalquilo incluido en un sustituyente puede ser sustituido con los sustituyentes típicos para dichos grupos. Estos sustituyentes pueden ocupar todas las posiciones disponibles del grupo, preferiblemente 1-2 posiciones o más preferiblemente sólo una posición.

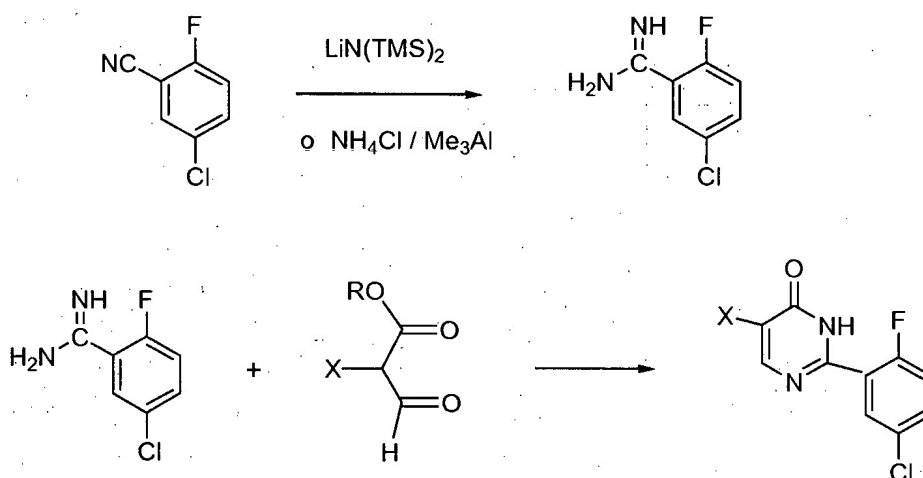
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden suministrar en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyendo sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico o fosfórico o sales de ácidos orgánicos tales como ácidos acético, tartárico, succínico, benzoico, salicílico, cítrico, alquilsulfónico, arilsulfónico y glucurónico y similares. Si está presente un resto carboxilo en el compuesto de la fórmula (I), el compuesto también se puede suministrar como una sal con un catión farmacéuticamente aceptable, tal como sodio, potasio o una sal de amonio.

- 15 En el caso de que cualquiera de los sustituyentes de la fórmula (I) contenga centros quirales o isómeros rotacionales (atropisómeros), como por supuesto tienen algunos, los compuestos de fórmula (I) incluyen cada forma estereoisómera de los mismos, tanto como un estereoisómero aislado como como un componente de una mezcla de estas formas estereoisómeras. Dichas mezclas de estereoisómeros pueden ser racémicas o pueden estar enriquecidas en un enantiómero de un par de enantiómeros en el caso de que esté presente un centro quiral único.
- 20 En el caso de que esté presente más de un centro estereoisómero, la invención incluye mezclas en las que cualquiera, ninguno o ambos centros están enriquecidos en una forma estereoisómera.

Síntesis de los compuestos de la invención

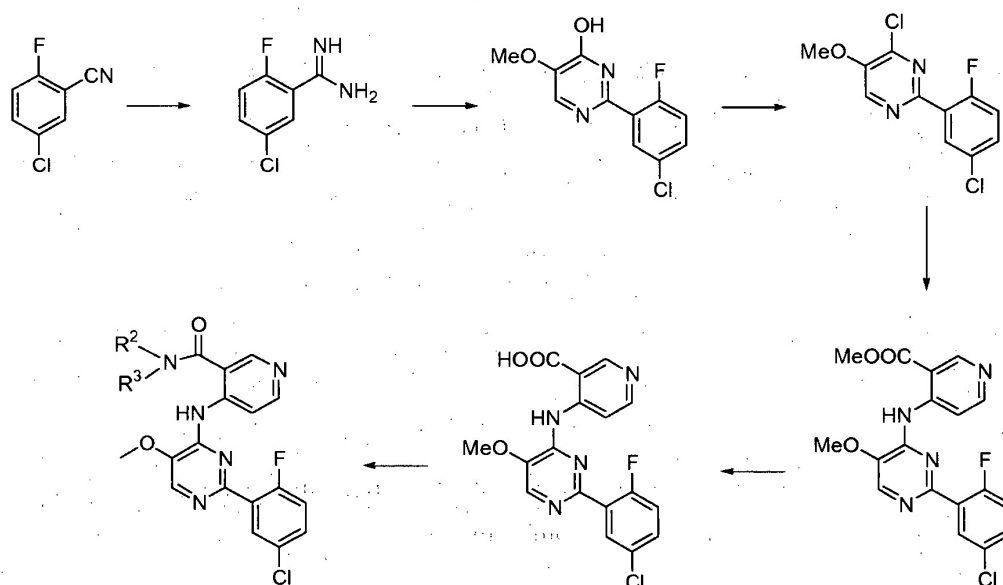
- 25 Se puede emplear una serie de rutas sintéticas para producir los compuestos de la invención. En general, se pueden sintetizar a partir de materiales de partida convencionales usando reacciones conocidas en la técnica. Se proporcionan métodos ilustrativos a continuación, y se describen métodos adicionales en las solicitudes de patente publicadas de EE.UU. 2004-0132159-A1 y EE.UU. 2005/0004143-A1.

- 30 El esquema 1 muestra un método general para construir anillos de pirimidina con el patrón de sustitución requerido para los compuestos de la invención. Primero, se prepara una amidina; éstas se pueden preparar típicamente a partir de los correspondientes arilnitrilos como se ilustra. Se permite después que reaccione la amidina con un derivado de malonaldehído sustituido para proporcionar una pirimidinona 2-aril-sustituida. El grupo representado por X en el Esquema 1 es típicamente alquilo, arilo, cicloalquilo, alcoxi o dialquilamino.

Esquema 1. Método general para preparar compuestos intermedios de pirimidinona.

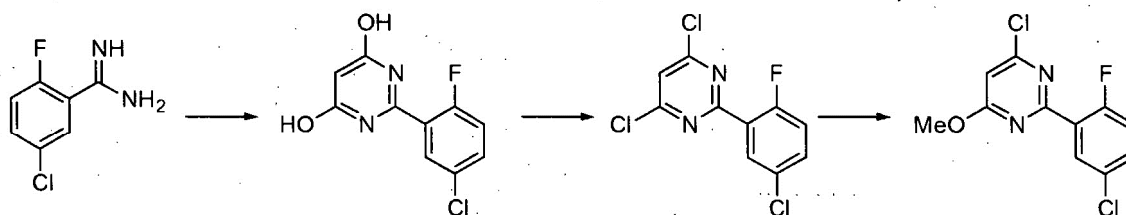
El esquema 2 ilustra una estrategia general que se usó para preparar muchos de los compuestos de la invención, algunos de los cuales se incluyen en la Tabla 1. El anillo de pirimidinona se produce por ciclación de un resto amidina como se mostró anteriormente y la pirimidinona se convierte en una 4-halopirimidina, típicamente con cloruro de tionilo / DMF o con POCl_3 . El grupo halo en el anillo de pirimidina es desplazado después por una 4-aminopiridina 3-sustituida para obtener un compuesto intermedio versátil con un éster de carboxilato sobre el anillo de piridina. Este grupo éster se hidroliza fácilmente al ácido carboxílico libre como se muestra en el Esquema 1 y después se puede convertir fácilmente en una amplia variedad de carboxamidas de la invención que tienen el grupo A de fórmula (I) ligado al anillo de piridilo por el átomo carbonílico.

Los malonaldehídos requeridos para esta reacción se preparan típicamente por formilación de los correspondientes ésteres, usando LDA y formiato de etilo. Usando estas condiciones, se pueden preparar fácilmente compuestos en los que X representa un alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo o dialquilamina, por ejemplo.

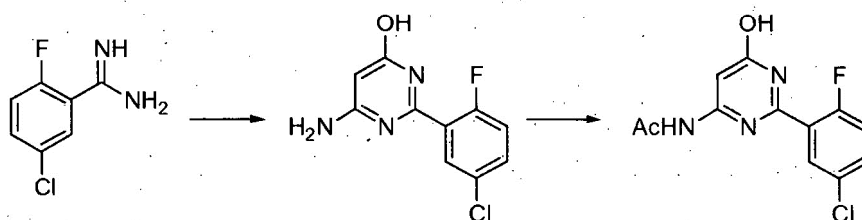
Esquema 2. Propuesta general para sintetizar numerosos compuestos de carboxamida.

Los Esquemas de Reacción 3 y 4, mostrados a continuación, proporcionan rutas al núcleo de pirimidina que permiten sustitución adicional de los mismos. Se usa un derivado de malonato o cianoacetato para formar las pirimidinas en los Esquemas 3 y 4 en vez del derivado de malonaldehído usado anteriormente. Esto proporciona pirimidinas con un sustituyente en la posición 6 que corresponde a Z en la fórmula (I).

Esquema 3

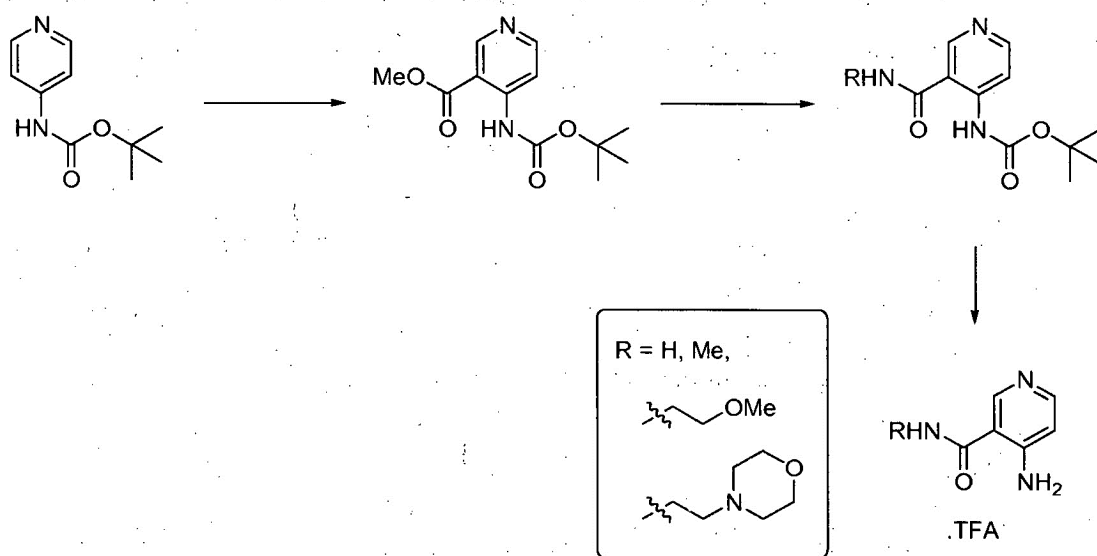


Esquema 4

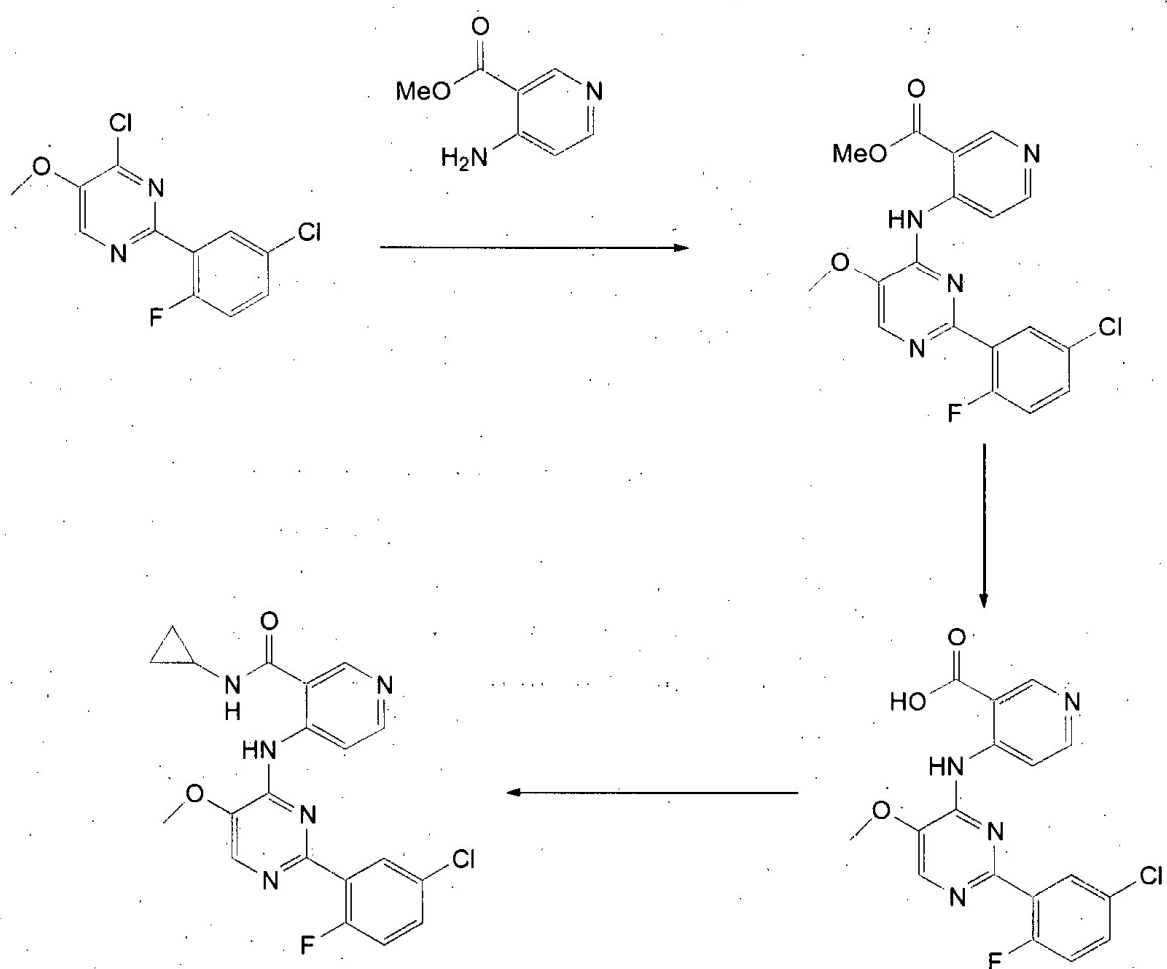


El esquema 5 a continuación ilustra cómo las 3-carboxi-sustituida-4-aminopiridinas usadas en el Esquema 2 anterior se pueden preparar vía química de metalación de piridina. La metalación introduce un ácido o éster carboxílico adyacente a la 4-aminopiridina protegida. La 4-aminopiridina producida de esta manera se puede acoplar con una arilpirimidina como se muestra en el Esquema 6, por escisión del t-BOC del sustituyente amino sobre el anillo de piridina. El éster se puede convertir después en la carboxamida deseada por hidrólisis seguido por formación de amida mostrada en el Esquema 6. Alternativamente, el éster se puede convertir primero en una amida deseada y se puede unir después a la halopirimidina. La propuesta primera se usa con frecuencia, sin embargo, de manera que la preparación de un único compuesto de ácido carboxílico permita que se prepare una amplia variedad de productos de carboxamida, cada uno en una sola etapa usando condiciones de formación de amida conocidas.

Esquema 5

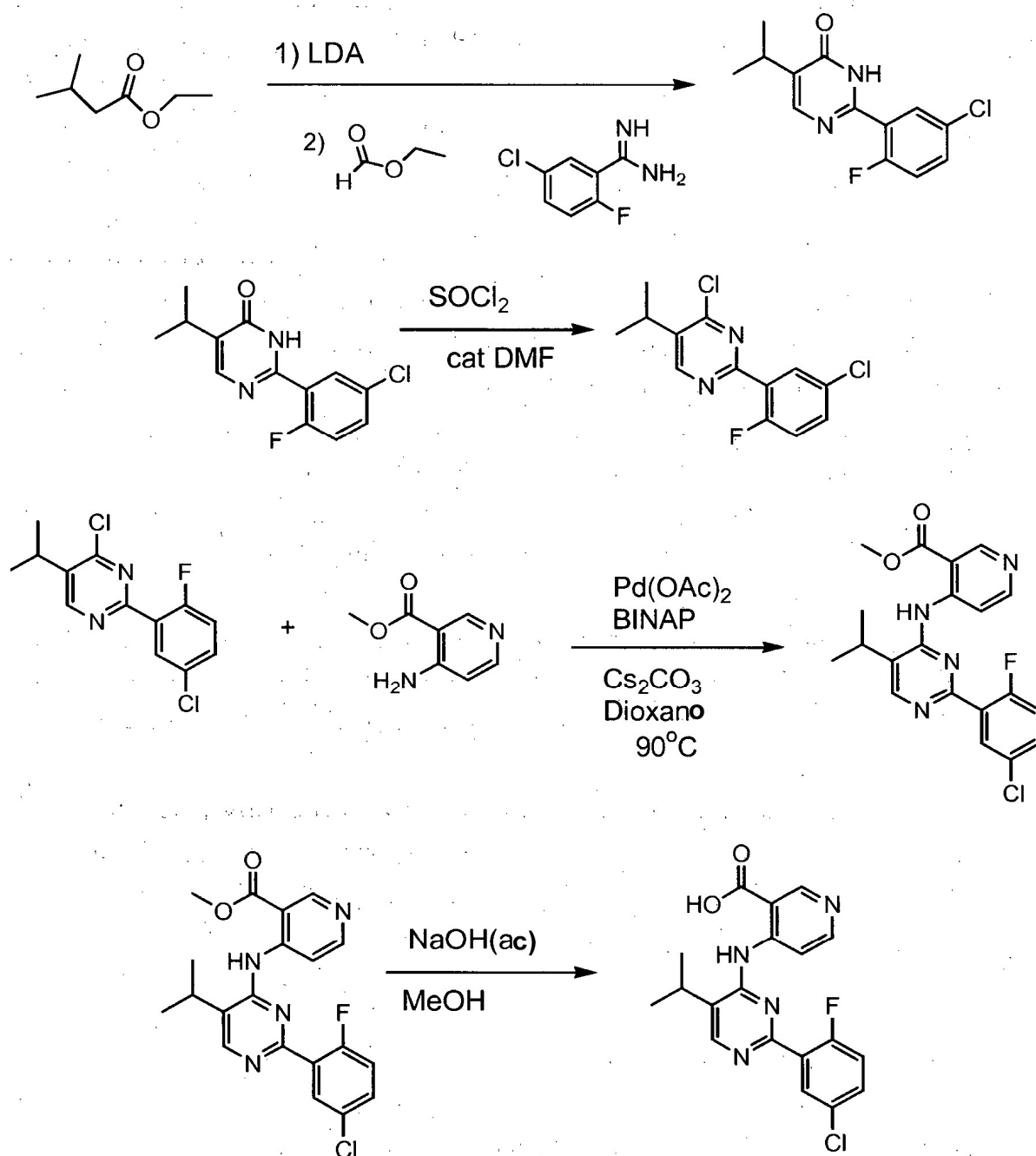


Esquema 6



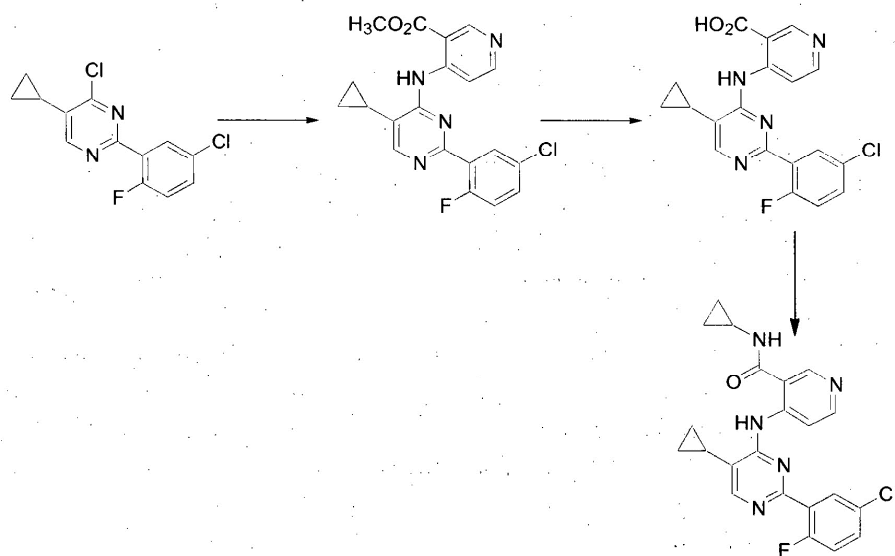
Este esquema se puede usar en general para preparar compuestos de 5-metoxipirimidina de la invención y se empleó para sintetizar muchos de los compuestos en la Tabla 1. Además, otros 5-alcoxiderivados están disponibles a partir de este esquema, debido a que el grupo metoxi se puede escindir usando yoduro de litio en DMF caliente como se conoce en la técnica. La hidroxipirimidina resultante puede ser O-alkilada o de otro modo derivatizada en condiciones conocidas para la introducción de sustituyentes alcoxi, aciloxi y similares.

Esquema 7



5 Este esquema se puede usar en general para preparar isopropilpirimidinas dentro del alcance de la invención por acoplamiento del ácido carboxílico preparado en el Esquema 7 con diversas aminas. El uso de un catalizador de paladio para efectuar el acoplamiento de la aminopiridina a la cloropirimidina se puede evitar por el uso de una base más fuerte tal como hexametildisilazano sódico como se describe en los Ejemplos a continuación (véase el Ejemplo 3).

Esquema 8

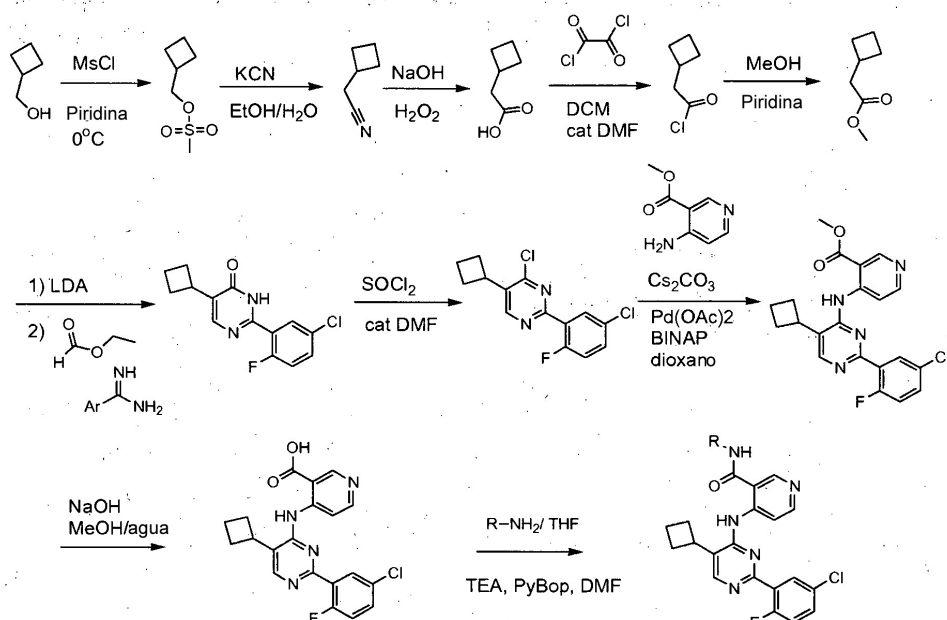


El esquema 8 representa la preparación de un compuesto con un grupo ciclopropilo en la posición 5 del anillo de pirimidina. Este método se puede usar para preparar 5-ciclopropilpirimidinas con diversos grupos carboxamido en el anillo de piridina.

5

El esquema 9 representa la correspondiente síntesis de compuestos de 5-ciclobutil-pirimidina y muestra la preparación del éster metílico de ácido ciclobutilacético a partir del que se construye la pirimidina.

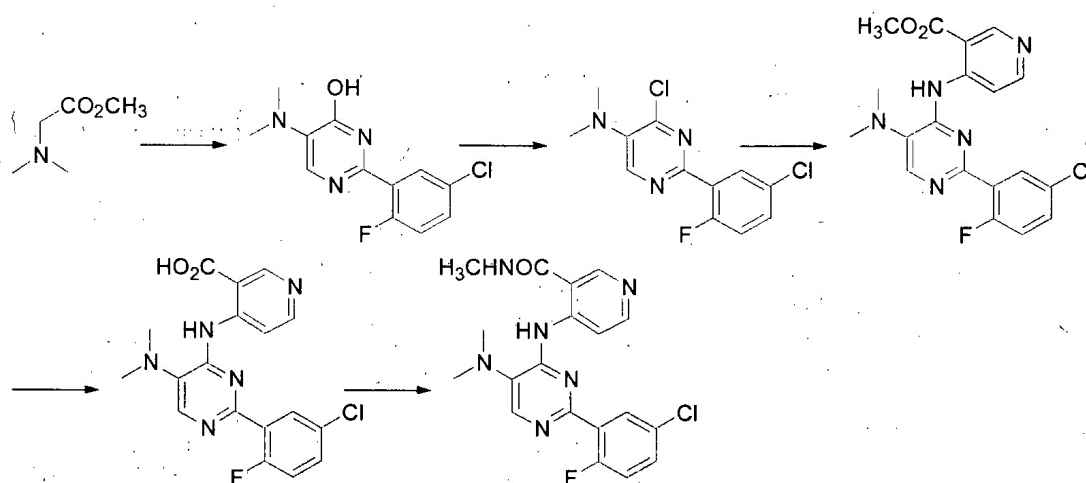
Esquema 9



El esquema 10 muestra la síntesis de compuestos de 5-dimetilamino de la invención usando la misma propuesta general. Se pueden introducir de manera similar aminas cíclicas.

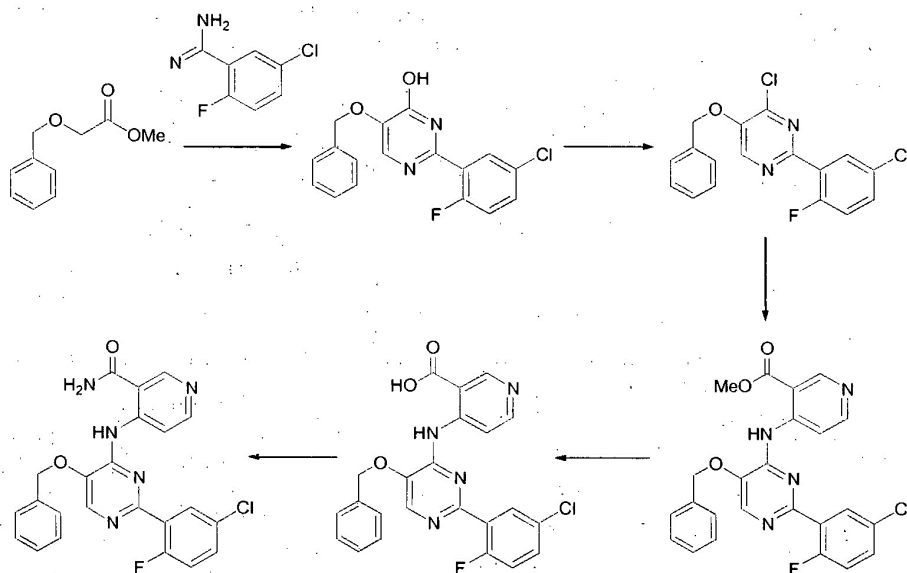
10

Esquema 10



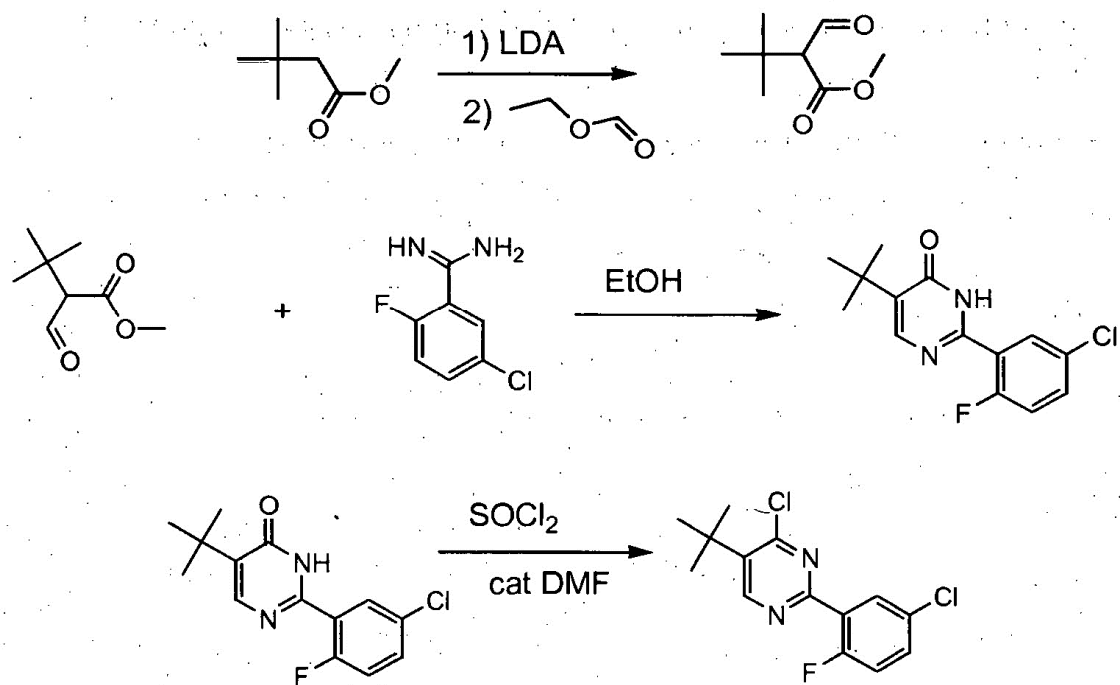
El esquema 11 se puede usar en general para preparar benciloxipirimidinas, incluyendo unas con sustitución en el grupo bencilo, así como para preparar otros compuestos alcoxisustituídos. Como los metoxi-compuestos, estos benciloxi-compuestos se pueden usar para preparar otros compuestos 5-O sustituidos retirando el grupo bencilo usando una hidrogenación catalítica, por ejemplo, seguido por alquilación o acilación de la hidroxipirimidina resultante.

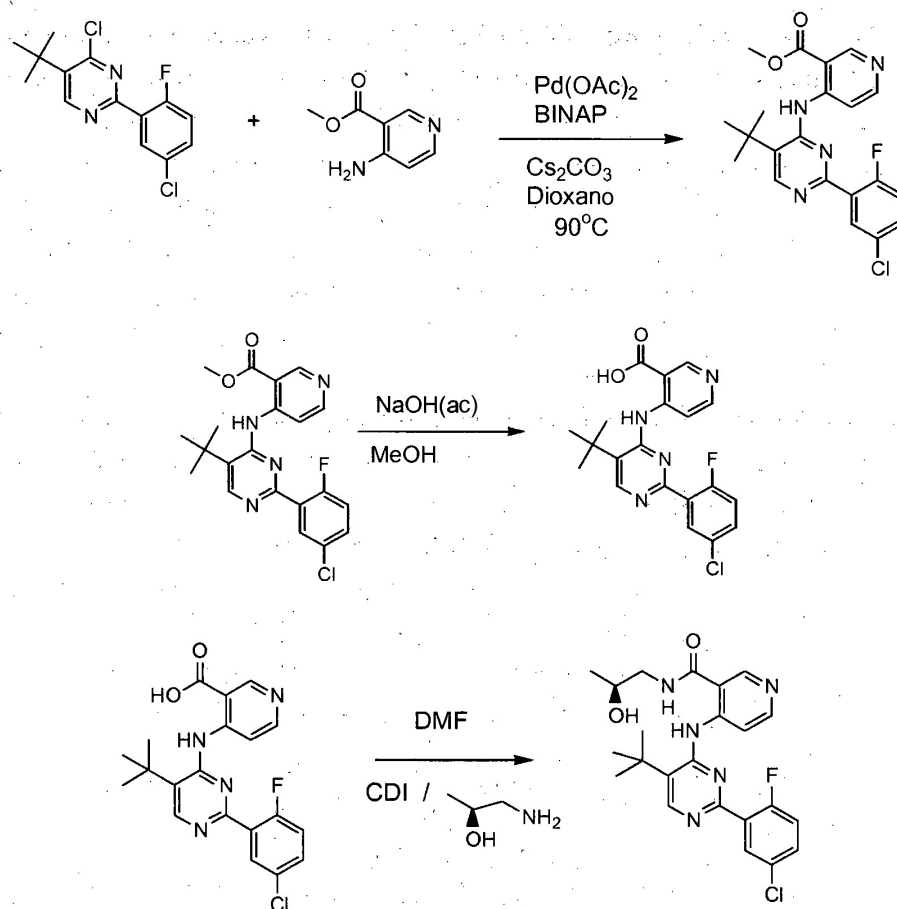
Esquema 11



El esquema 12 ilustra el uso de los métodos descritos anteriormente para la preparación de compuesto de la invención donde Y en la fórmula (I) es un grupo *terc*-butilo.

Esquema 12





Aunque este ejemplo muestra la preparación de un compuesto donde el grupo que corresponde a R^1 en la fórmula (I) tiene un hidroxilo secundario no deseado, se puede usar para introducir grupos R^1 con un hidroxilo terciario tal como los descritos anteriormente, así como muchas otras variaciones de R^1 que están dentro del alcance de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

En el caso de que se deseen N-óxidos de piridina de compuestos de fórmula (I), los compuestos de piridina se pueden oxidar a N-óxidos usando reactivos de oxidación comúnmente conocidos tales como, por ejemplo, ácido meta-cloroperoxisbenzoico o ácido peracético.

Administración y uso

En un aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en la presente memoria o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifica en la presente memoria como se define en las reivindicaciones y un portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica es útil en el tratamiento de una infección con virus de la hepatitis C, por inhibición de la replicación de HCV. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria significa que la cantidad de compuesto o componente activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando, a la luz de la presente invención, por un investigador, veterinario, doctor u otros clínicos, que incluye alivio de los síntomas, actividad profiláctica, estabilización y/o reducción de la enfermedad que se está tratando.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para fármacos de administración sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente una forma de sal de adición del mismo, como ingrediente activo en mezcla íntima con un portador

farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos normales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites y alcoholes en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes en el caso de polvos, píldoras, capsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias farmacéuticas orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y glucosa. Se pueden emplear también suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados y agentes de suspensión. También se incluyen preparaciones de forma sólida que se destinan a ser convertidos, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar vía inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración vía esta manera. Así, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una disolución. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos vía inhalación oral o insuflación son adecuados para la administración de los compuestos presentes.

Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación por la boca que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar vía inhalación de una disolución en dosis nebulizadas o en aerosol.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas ya mencionadas en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma farmacéutica unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvo, obleas, disoluciones inyectables o suspensiones y múltiples segregados de los mismos.

En general, se considera que una cantidad diaria eficaz antivírica de un compuesto de fórmula (I) sería de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal e incluso más preferiblemente de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como, uno, dos, tres, cuatro o más (sub-)dosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas (sub-)dosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, conteniendo 1 a 1.000 mg y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis y la frecuencia exacta de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, tratándose la enfermedad particular que se esté tratando, la gravedad de la enfermedad que se esté tratando, la edad, peso, sexo, extensión del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como conocen los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención inmediata. Los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente son sólo directrices por lo tanto.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivíricas. Las infecciones víricas y sus enfermedades asociadas tratables usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen las infecciones causadas por HCV y otros flavivirus patógenos tales como fiebre amarilla, fiebre de Dengue (tipos 1-4), encefalitis de St. Louis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle de Murray, virus del Nilo Occidental y virus de Kunjin. Las enfermedades asociadas a HCV incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a cirrosis, enfermedades hepáticas de fase terminal y HCC; y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, fiebre de dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Una serie de compuestos de esta invención pueden ser además activos frente a cepas mutadas de HCV.

Debido a sus propiedades antivíricas, en particular sus propiedades anti-HCV, los compuestos de la fórmula (I) o

cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición o formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección vírica, en particular una infección de HCV y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente con virus, en particular flavivirus tales como HCV.

- 5 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar, por lo tanto, como medicinas. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados con el virus o a individuos susceptibles de infecciones víricas de una cantidad eficaz para combatir las enfermedades asociadas a la infección vírica, en particular la infección por HCV.

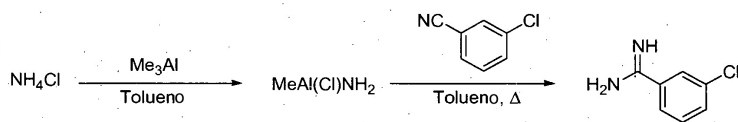
- 10 La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos o cualquier subgrupo de los mismos según las reivindicaciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección con virus de la hepatitis C por inhibición de replicación de HCV.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se destinan a ilustrar la invención.

Ejemplo 1

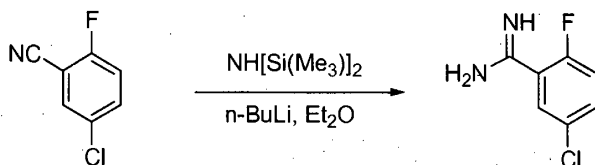
- 15 Síntesis de [2-(3-clorofenil)-pirimidin-4-il]piridin-4-ilamina



- 20 A una suspensión enfriada (0°C), agitada vigorosamente de cloruro de amonio (molido a mano de mortero) (1,17 g, 21,8 mmoles) en tolueno seco (7 ml) se añadió una disolución de trimetilaluminio (10,9 ml, disolución 2 M en hexanos, 21,8 mmoles) gota a gota durante 20 min. En la adición tuvo lugar efervescencia. Se agitó la mezcla a t. a. durante 15 min. A esta solución se añadió una disolución de 3-clorobenzonitrilo (1,0 g, 7,2 mmoles) en tolueno seco (5 ml) gota a gota durante 10 min. Se calentó la disolución a 80°C durante 12 h, después se enfrió y se transfirió lentamente a una suspensión agitada vigorosamente de gel de sílice (30 g) en cloroformo (100 ml). Se dejó agitando la suspensión a t. a. durante 10 min., después se filtró. Se lavó la torta de masa filtrante con metanol (3x100 ml) y se evaporó el líquido filtrado a un sólido banco que se disolvió en HCl ac., al 10% (100 ml) y dietil éter (50 ml). Se agitó la disolución y se desechó la capa orgánica. Se alcalinizó la capa acuosa a pH 14 con NaOH ac. sat., y se extrajo con cloroformo (3x100 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio y se evaporó a un aceite amarillo que solidificó (813 mg, 72%). EIMS : 154 M+.

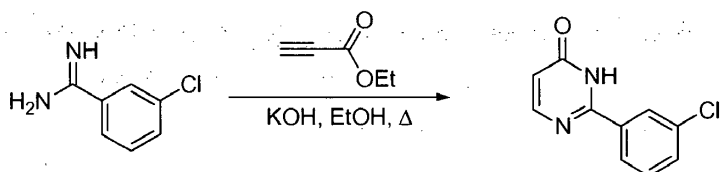
Alternativamente, estos compuestos intermedios de amidina se pueden sintetizar usando bis(trimetilsilil)amida de litio:

30

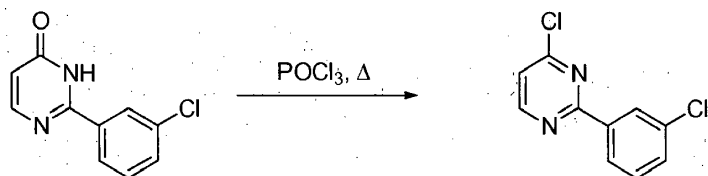


- 35 A una disolución 0°C agitada de 1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano (63 ml, 0,3 moles) en dietil éter seco se añadió gota a gota n-Butillitio (2 M en hexanos, 150 ml, 0,3 moles). Se formó una suspensión blanca, a la que se añadió 2-Fluoro-5-clorobenzonitrilo (21,0 g, 0,14 moles) durante 5 min. Se dejó calentar la mezcla naranja resultante a t. a. y se agitó durante 2 h. Se enfrió la mezcla a 0°C y se enfrió rápidamente la reacción por la adición de HCl (ac.) 3 M (240 ml). Se agitó la mezcla durante 0,5 h antes de que se añadiera agua (600 ml). Se desechó la capa orgánica púrpura y se alcalinizó la capa acuosa a pH 14 con NaOH (ac.) sat. Se extrajo la capa acuosa con CHCl₃ (5x100 ml) y se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄. La evaporación proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo (16,2 g, rendimiento del 73%).

Los compuestos que no tienen sustituyente en la posición 5 de la pirimidina (Y = H) se pueden preparar a partir de las amidinas usando un éster de ácido propiónico en vez del malonaldehído o derivados de malonato que se usan típicamente en el Esquema 2, por ejemplo.



5 A una disolución de 3-Clorobenzamidina (1 g, 6,47 mmoles) en etanol seco (20 ml) se añadió propiolato de etilo (983 ml, 9,70 mmoles) gota a gota durante 1 min. Se calentó la disolución a 60°C y una disolución de hidróxido de potasio (640 mg, 9,70 mmoles) en etanol seco (15 ml) se añadió gota a gota durante 1 h. Una vez añadido, se calentó la mezcla a 80°C durante 24 h, después se enfrió y se evaporó. Se disolvió el residuo en agua y se acidificó la disolución con HCl ac., al 10% a pH 4, después de lo cual se formó un precipitado blanco, que se filtró y se secó a vacío (742 mg, 56%).

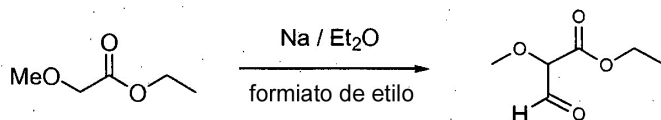


10 Se calentó para hacer hervir a reflujo una suspensión de la 2-(3-Clorofenil)-pirimidin-4-ona bruta (197 mg, 0,9 mmoles) en oxiclورو de fósforo (5 ml) durante 0,5 h, después se enfrió y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía (eluyendo con CHCl_3) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (191 mg, rendimiento del 89%). EIMS : 225 M+.

15 Se puede usar este compuesto intermedio para preparar los compuestos de carboxamida de la invención por métodos descritos en la presente memoria: el sustituyente 4-cloro sobre la pirimidina se puede desplazar por aminopiridinas como se describe a continuación.

Ejemplo 2

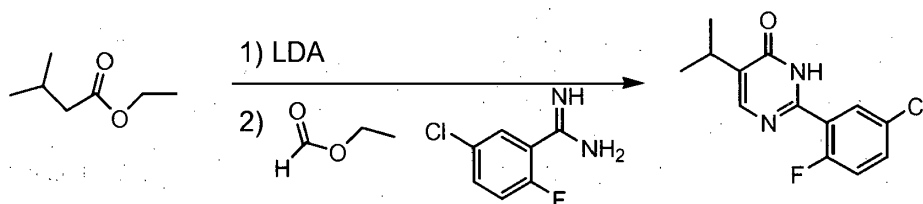
20 Preparación de un 2-metoximalonaldehído.



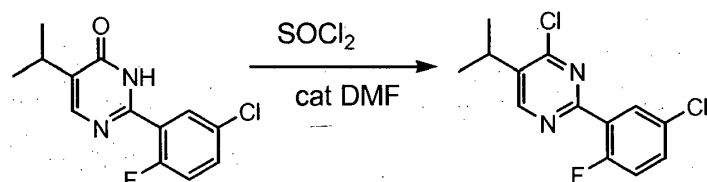
25 A una disolución de formiato de etilo (4,2 g, 56,7 mmoles) en éter (80 ml) a 0°C bajo N_2 se añadieron pequeños trozos de metal Na seguido por adición gota a gota de metoxiacetato de etilo (6,69 g, 56,70 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min a 0°C y se dejó que se calentara a temperatura normal. Después de 4 h a temperatura ambiente, se dio tratamiento final a la reacción y se usó el producto sin más purificación. Se mantuvo refrigerado el producto como una disolución madre.

Ejemplo 3

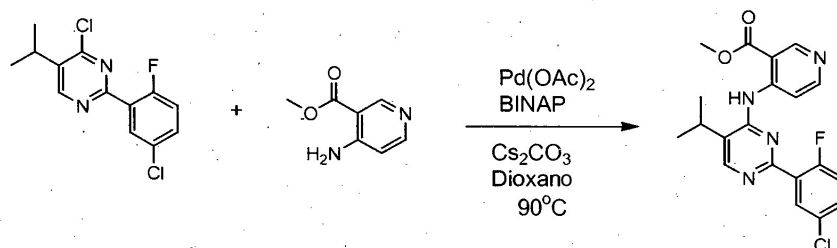
30 Preparación de compuestos 5-isopropilpirimidina.



A una disolución de diisopropilamina (15,4 ml, 110 mmoles) en 30 ml de tetrahidrofurano (anh.) a -20°C se añadió gota a gota, n-butilitio (hexano 2,5 M, 48 ml, 120 mmoles). Se agitó la disolución a 0°C durante 40 min. Después se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió gota a gota isovalerato de etilo (13,0 g, 100 mmoles), se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min. Después se añadió formiato de etilo (7,41 g, 100 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Se disolvió 5-cloro-2-fluorobenzamidina (17,0 g, 100 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) y se añadió a la mezcla de reacción durante 10 min, seguido por calentamiento para hacerlo hervir a reflujo durante 18 h. Se retiró el disolvente a vacío y se suspendió el residuo en cloroformo (150 ml) y agua (150 ml). Se separó la fase acuosa básica y se filtró para retirar algún precipitado. Se acidificó el líquido filtrado con ácido acético glacial a pH 5 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml), se lavaron los extractos combinados con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio (anh.) y se retiró el disolvente para proporcionar 3,43 g de producto.

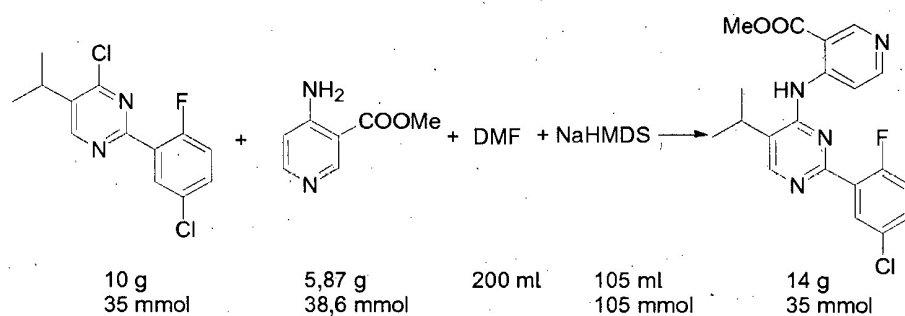


Se suspendió 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpirimidin-4-ona (3,43 g, 12,9 mmoles) en cloruro de tionilo (15 ml, 205 mmoles) y se añadieron 3 gotas de DMF. Se calentó la mezcla a 80°C durante 30 min, después se retiró el cloruro de tionilo en exceso a vacío. Se trató el residuo con hielo (50 ml) y cloroformo (50 ml). Se extrajo el producto en una capa de cloroformo. El cloroformo se lavó con carbonato de sodio al 10% (frío) y se secó la capa de cloroformo sobre sulfato de sodio (anh.). El disolvente se eliminó después para proporcionar 3,32 g de producto.

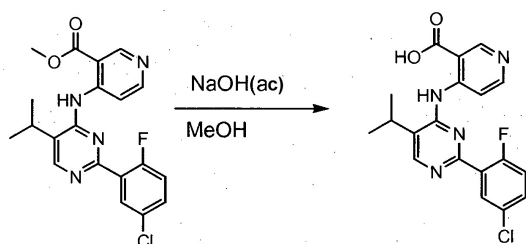


Se combinaron BINAP (233 mg, 0,375 mmoles) y acetato de paladio (II) (56,1 mg, 0,25 mmoles en 8 ml de dioxano (anh) y se calentó durante 5 min, seguido por adición de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-cloro-5-isopropilpirimidina (1,42 g, 5 mmoles), 4-amino-3-piridincarboxilato de metilo (912 mg, 6 mmoles) y carbonato de cesio (2,28 g, 7,0 mmoles). Se calentó la mezcla a 90°C durante la noche. Se retiró dioxano a vacío, se trituró el residuo sólido con acetato de etilo (20 ml) y se filtró para proporcionar 767 mg de producto que contenía carbonato de cesio y se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

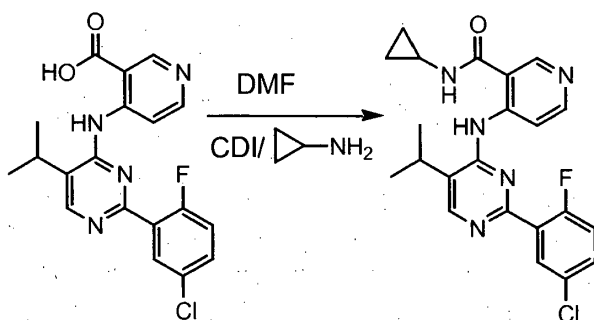
Alternativamente, el acoplamiento se puede conseguir sin usar el catalizador de paladio, si se emplea una base más fuerte. Esta alternativa se ilustra por el siguiente ejemplo:



Se pusieron la cloropirimidina (10 g, 35 mmoles) y 4-amino-3-éster-piridina (5,87 g, 38,6 mmoles) en un matraz
 5 secado en estufa (1 l), que se evacuó y se descargó con nitrógeno tres veces. En nitrógeno, se canuló DMF anhidro
 (200 ml) en el matraz. Ambos materiales se disolvieron antes de que la temperatura se redujera a 0°C. Después se
 canuló rápidamente hexametildisilazano de sodio (1 M, 105 ml) en THF en la disolución. Se agitó la mezcla entre
 0°C y 15°C durante 4 h. Después se añadió disolución NH₄Cl saturada (100 ml) y se evaporó el disolvente a vacío.
 Después se añadió disolución de NH₄Cl saturada (500 ml) y CH₂Cl₂ (500 ml) a la mezcla bruta. Después de la
 10 separación, se extrajo además la capa acuosa por CH₂Cl₂ (500 ml × 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas
 (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. Se trituró el sólido bruto pardo oscuro con 120 ml de EtOAc para proporcionar sólido
 pardo claro (6,66 g, 48%) como el producto deseado puro.



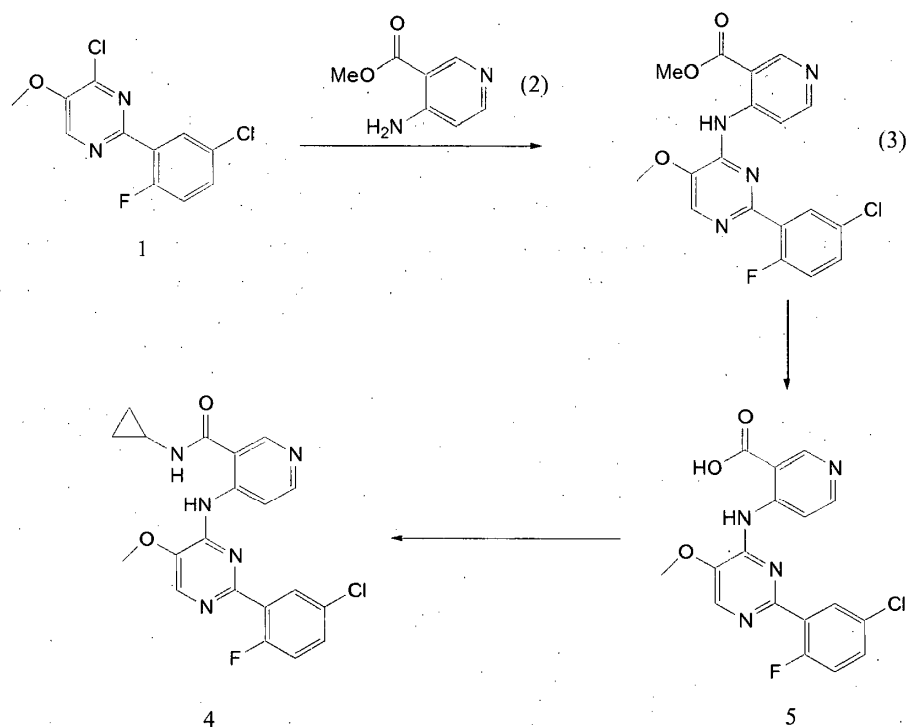
15 Se suspendió el éster anterior (630 mg, 1,57 mmoles) en 10 ml de metanol y se trató con 4 ml de NaOH (ac) 2,0 M.
 Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla durante 30 min, después se enfrió y se concentró a vacío para retirar
 metanol. Se acidificó la disolución acuosa con HCl 6 M (pH 5) y se filtró para obtener producto; el rendimiento fue
 180 mg.



20 Se suspendió el ácido (193 mg, 0,5 mmoles) en DMF (anh., 6 ml) y se trató con carbonildiimidazol (162 mg, 1,0
 mmol) y se calentó a 60°C durante 2 horas. Se añadió ciclopropilamina (114 mg, 2,0 mmoles) y se agitó la disolución
 durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se sometió el líquido filtrado a purificación por HPLC.
 25 Rendimiento: 34 mg.

Ejemplo 4

Preparación de compuestos de 5-metoxipirimidina



Preparación de 3:

Se suspendió el compuesto 1 de iminocloro (5 g, 18,3 mmol, 1 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (670 mg, 0,7 mmoles, 0,04 eq) y BINAP (684 mg, 1,1 mmoles, 0,06 eq) en dioxano (280 ml) en atmósfera inerte. Una disolución / suspensión de la amina 2 (3,07 g, 20,2 mmoles, 1,1 eq) en dioxano (90 ml) se añadió a una velocidad moderada, seguido por Cs_2CO_3 (11,9 g, 36,5 mmoles, 2 eq). Después se calentó la mezcla a 95°C con nitrógeno durante 18 horas. Después se filtró la mezcla de reacción caliente por Celite® y se lavó la almohadilla de Celite® con acetato de etilo (100 ml). Después se concentró el líquido filtrado a vacío a aprox 100 ml en volumen (no a sequedad). Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó a vacío. Se obtuvo el producto 3 como un sólido coloreado crema 4,92 g, rendimiento del 69%: puro.

Preparación de 4:

Se calentó una suspensión del Éster 3 (1,6 g, 4,1 mmoles), NaOH (1,5-1,8 eq, 0,3 g, 7,5 mmoles), agua (5 ml) y dioxano (50 ml) a 65°C durante 0,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió disolución de HCl 1 M hasta que se obtuvo un pH 4.

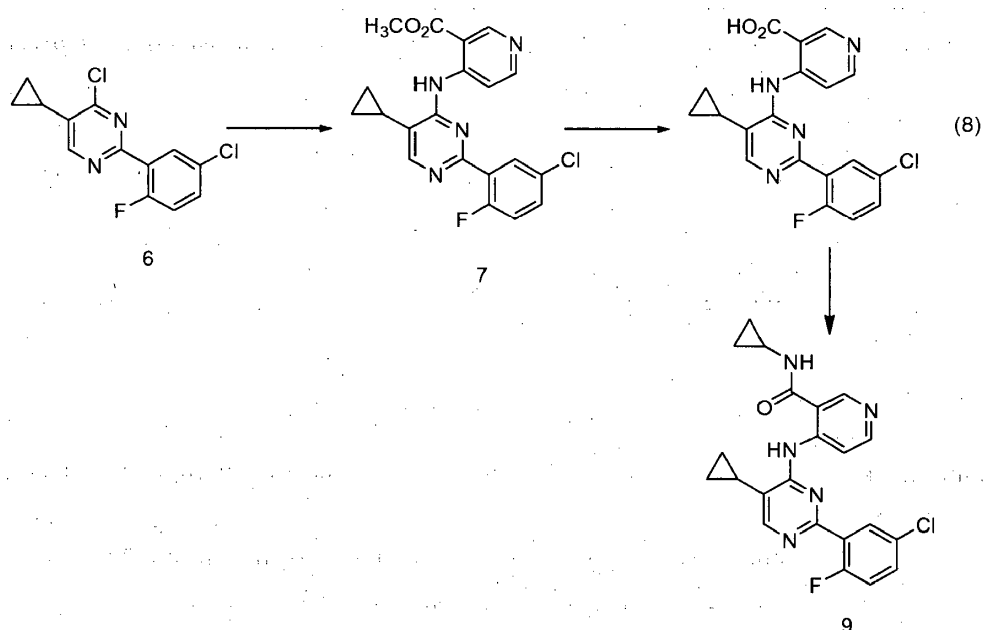
Se filtró la suspensión y se lavó con agua. Se secó el producto 4 a vacío a 40°C durante la noche., 1,1 g, rendimiento del 71% (sólido crema).

Preparación de 5

Se calentó una suspensión del ácido 4 (1 g, 2,67 mmoles) y CDI (0,865 g, 5,33 mmoles, 2,0 eq) en DMF seco (20 ml) a 75°C durante 0,5-2 h bajo N_2 . Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilamina (0,3 ml, 4,1 mmoles, 1,5 eq) y trietilamina (0,4 ml, 2,67 mmoles). Se agitó la reacción durante 18 horas. Después se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido con acetato de etilo. Se obtuvo el producto puro como un sólido blanco, 0,71 g, rendimiento del 65%.

Ejemplo 5

Preparación de compuestos con una 5-ciclopropilpirimidina.



Preparación de 7:

A 1,42 g (5,0 mmoles) de (6), se añadieron 2,2 g (7,0 mmoles) de carbonato de cesio, 0,056 g (0,25 mmoles) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,233 g (0,44 mmoles) de BINAP y 0,912 g (6,0 mmoles) de éster 4-amino-3-metilico de piridina. Se añadieron 10 ml de 1-4-dioxano anhidro y se calentó la mezcla a 90°C durante la noche. Se retiró dioxano por presión reducida y se lavó el material con acetato de etilo.

Preparación de 8:

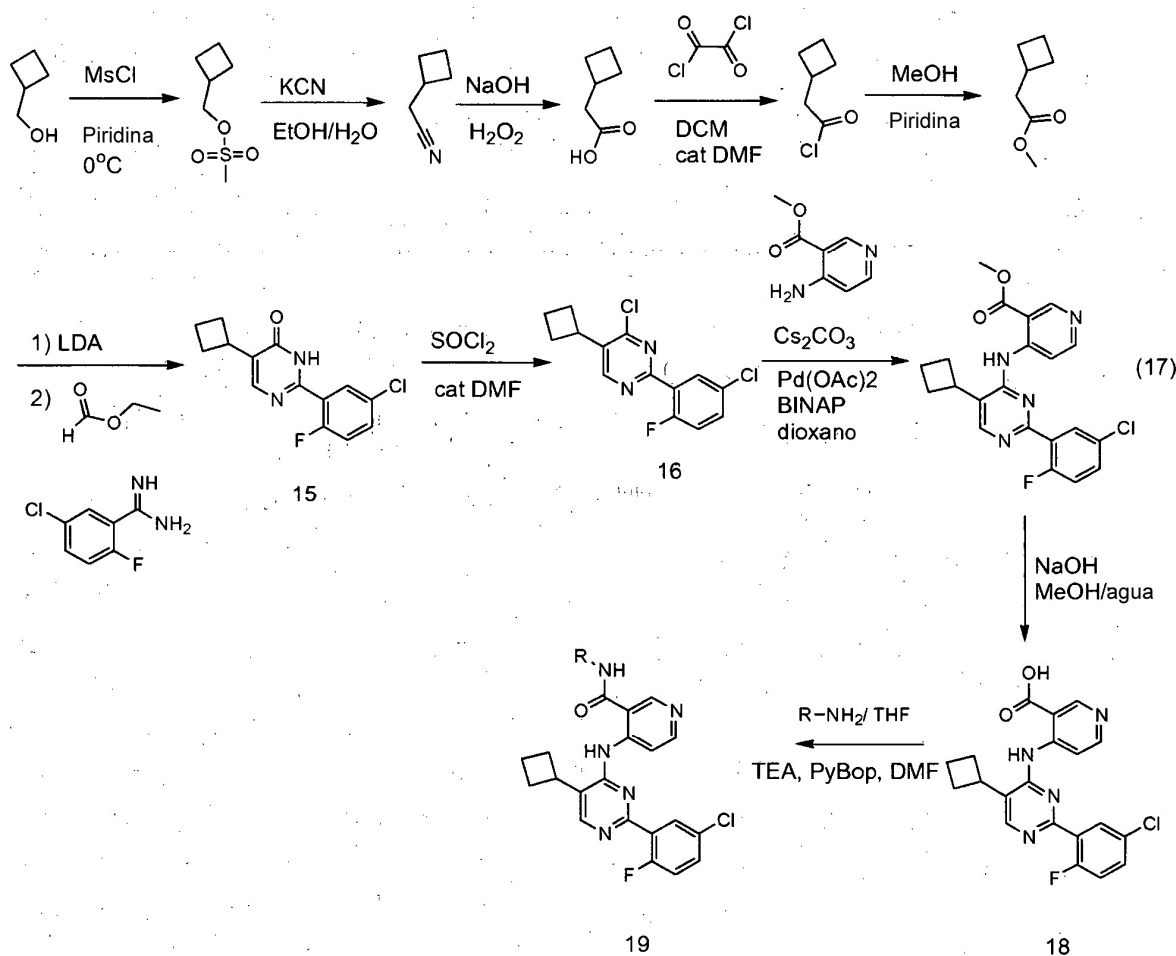
A 0,35 g (1,24 mmoles) de (7) se añadieron 8 ml de metanol y 3 ml de una disolución de NaOH 1 M. Se calentó la mezcla a 70°C durante 2 h, se enfrió después se acidificó a pH 5 usando HCl 1 M. Se recogió el producto por filtración a vacío, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó en estufa de vacío.

Preparación de 9:

A 0,223 g (0,589 mmoles) de (8), se añadieron 0,19 g (0,18 mmoles) de N,N'-carbonil-diimidazol. Se trató la mezcla con 4 ml de DMF anhidro y se calentó a 70°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadieron 0,168 g (2,9 mmoles) de ciclopropilamina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se filtró la reacción y se purificó por HPLC prep.

Ejemplo 6

Preparación de un compuesto de 5-ciclobutilpirimidina.



Preparación de ciclobutilacetato de metilo:

Una mezcla de ciclobutilmetanol (25 g, 0,290 moles) y cloruro de metanosulfonilo (33,25 g, 0,290 moles) se agitó a 0°C mientras se añadió piridina gota a gota durante 2,5 horas. Se mantuvo la mezcla de reacción a 0°C durante la noche, después se combinaron con 150 ml de HCl al 10% enfriado con hielo. Se extrajo la mezcla con dietil éter (3 x 125 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (2 x 20 ml) seguido por bicarbonato de sodio saturado (30 ml). Se retiró el extracto seco sobre sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar 35,58 g de producto.

Se disolvió mesilato de ciclobutimetilo (35,38 g 0,215 moles) en 250 ml de etanol/agua al 80% y se trató con cianuro de potasio (25,25 g, 0,388, 1,8 eq) y se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de agua y se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml), después se lavó con cloruro de sodio saturado (~50 ml). Se secó éter sobre sulfato de sodio (anh.). Se hizo pasar disolución parda oscura sobre Florisil® (~10 cm D I. x 15 cm) dos veces para retirar color pardo. La eliminación de disolvente proporcionó producto bruto, que se purificó más por destilación a vacío para proporcionar 9,5 g de producto.

Se agitó un baño enfriado con hielo de hidróxido de sodio (40 g) en 50 ml de agua mientras se añadía lentamente disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (50 ml) manteniendo la temperatura fría. Se añadió lentamente ciclobutilacetronitrilo (9,5 g, 0,10 moles) y se agitó la disolución 30 min después se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante 2 días. Se enfrió la mezcla de reacción, se extrajo con 50 ml de cloroformo para retirar nitrilo no reaccionado. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH 2, se extrajo la mezcla enfriada con cloroformo (3 x 150 ml). Se extrajo cloroformo seco sobre sulfato de magnesio (anh.). Se evaporó el disolvente para proporcionar 8,63 g de producto.

Se disolvió ácido ciclobutilacético (8,63 g, 75,6 mmoles) en diclorometano que contenía 2 gotas de dimetilformamida y cloruro de oxalilo (45 ml, 2 M en diclorometano) se añadió gota a gota durante 30 min a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y después se retiró disolvente para proporcionar 8,6 g de producto.

Se añadió cloruro de ciclobutilacetilo (8,6 g, 64,8 mmoles) gota a gota a una disolución agitada de piridina (10,48 ml, 129,6 mmoles) en metanol (105 ml). Se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró la mayoría del exceso de metanol a vacío. Se vertió la disolución sobre 150 ml de agua, se extrajo con dietil éter (3x 125 ml). Se lavaron los extractos combinados con 25 ml de HCl al 10%, agua (25 ml) y bicarbonato de sodio saturado (25 ml), agua (25 ml), cloruro de sodio saturado (25 ml).

Se secó éter sobre sulfato de sodio anhidro y se retiró disolvente para proporcionar 5,90 g de ciclobutilacetato de metilo.

Preparación de 15:

A una disolución de diisopropilamina (7,15 ml, 50,63 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro a -20°C, se añadió gota a gota n-butil-litio (hexanos 2,5 M, 22 ml, 55,23 mmoles). Se agitó la disolución a 0°C durante 40 min y se enfrió la reacción a -78°C. Se añadió gota a gota acetato de metilciclobutilo (5,9 g, 46,03 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción -78°C durante 30 min. Se añadió formiato de etilo (3,71 ml, 46,03 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a -10°C durante 1 hora, después temp ambiente 1 hora. Se disolvió 5-cloro-2-fluorobenzamidina (7,94 g, 46,03 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano y se añadió a la mezcla de reacción gota a gota durante 10 min. Después se calentó para hacer hervir la mezcla a reflujo durante la noche. Se retiró la mayoría del tetrahidrofurano a vacío y se absorbió el disolvente en 200 ml de agua. Se lavó la disolución acuosa con dietil éter (2 x 75 ml) que retiró color pardo. Se acidificó la fase acuosa con ácido acético glacial a pH 5. Se precipitó producto de la disolución. Se filtró sólido, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 3,77 g de producto. (rendimiento del 29%).

Preparación de 16:

Se suspendió 2-(5-cloro-2-fluoro)-5-ciclobutilpirimidin-4-ona (3,75 g, 13,5 mmoles) en cloruro de tionilo (15 ml, 205 mmoles), se añadieron 2 gotas de dimetilformamida y se calentó la mezcla a 80°C durante 30 min. Se disolvió completamente el material de partida en este momento. Se retiró el cloruro de tionilo en exceso a vacío y se vertió el residuo sobre agua de hielo y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo con carbonato de sodio al 10% y se secó sobre anhidro. La filtración y eliminación del disolvente proporcionó 3,98 g de producto. (99%).

Preparación de 17:

Se combinaron 2-(5-cloro-2-fluoro)-4-cloro-5-ciclobutilpirimidina (1,48 g, 5 mmoles), carbonato de cesio (2,28 g, 7 mmoles), acetato de paladio (II) (56,1 mg, 0,25 mmoles), BINAP (233 mg, 0,375 mmoles) y 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (912 mg, 6 mmoles) en dioxano y se calentó a 80°C durante la noche. Se eliminó disolvente a vacío, se trituró residuo con acetato de etilo, se filtró sólido, se lavó con acetato de etilo para proporcionar 4,20 g de sólido, se estimó que contenía 1,92 g de producto, junto con carbonato de cesio restante. Este material se usó directamente sin más purificación.

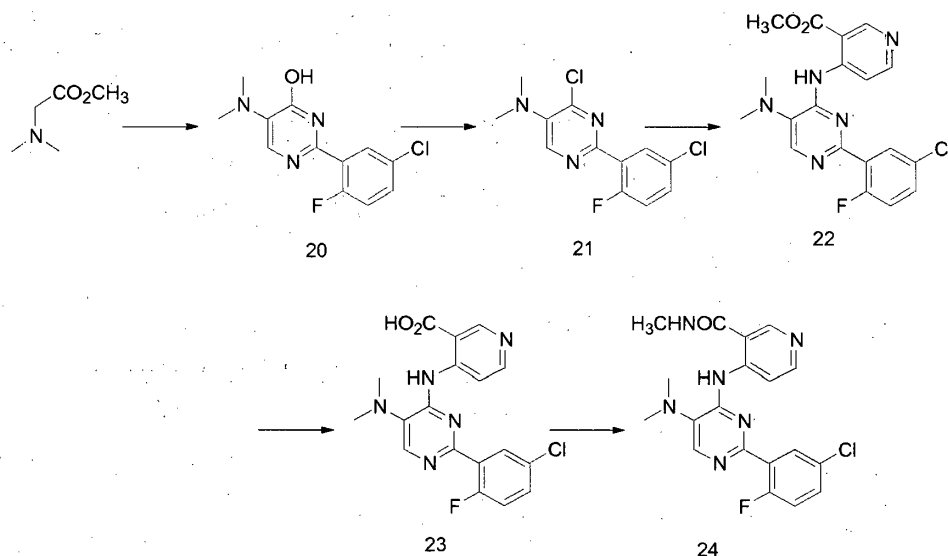
Preparación de 18:

Se suspendió el material bruto anterior (4,20 g, estimado que contenía 1,92 g de material de partida + carbonato de cesio) en 10 ml de metanol y se añadieron 10 ml de hidróxido de sodio 1 M. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución durante 1 hora, después se enfrió la mezcla, se retiró metanol a vacío, se acidificó la disolución acuosa a pH 4 con HCl 1 M, se filtró sólido lavando con agua para proporcionar 1,30 g de producto después de secado en estufa a vacío.

Preparación de 19:

Se suspendió el compuesto 18 (130 mg, 0,326 mmoles) en dimetilformamida (8 ml). A esto se añadió Pybop (254 mg, 0,489 mmoles), trietilamina (49 microlitros, 0,359 mmoles) y metilamina 2 M /THF (815 microlitros, 1,63 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción por un filtro de 0,45 micrómetros y se sometió a purificación por HPLC para proporcionar 61 mg de producto.

Ejemplo 7



Preparación de 20:

Se lavaron trozos de metal de sodio sólido (2,11 g, 92,0 mmoles) con hexano y se trituraron en trozos pequeños. Se retiró hexano y se añadieron trozos de sodio a una disolución agitada a 0°C de éster metílico de N,N-dimetilglicina, (10,78 g, 92,0 mmoles en éter anhidro (80 ml)). Se añadió formiato de etilo (7,4 ml, 92,0 mmoles) gota a gota a esta disolución y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de reacción se volvió de una consistencia amarilla cremosa. A esta mezcla, se inyectó 5-cloro-2-fluoro-benzamidina, (15,9 g, 92,0 mmoles) disuelto en 100 ml de etanol de prueba 200 en el matraz de reacción y se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla con cuidado durante la noche. Se eliminó disolvente después a presión reducida y se adsorbió la suspensión en cloroformo y se extrajo con agua. Se ajustó la capa acuosa a pH 7 y se extrajo con cloroformo. Se secó disolvente orgánico combinado usando sulfato de magnesio y se concentró. Después se lavó el producto bruto con acetato de etilo/Hexano al 20%. El rendimiento es 4,3 g, 17,5%.

Preparación de 21:

Se trató 2-(5-cloro-2-fluorobencil)-5-ciclopropil-pirimidona, (0,46 g, 1,61 mmoles) con (2 ml, 15,7 mmoles) de oxocloruro de fósforo y se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante 2 horas. Se retiró disolvente a presión reducida y se extrajo producto en cloroformo y se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo. Se secó disolvente orgánico usando sulfato de magnesio y se concentró. La reacción produjo 0,43 g de producto, rendimiento del 95%.

Preparación de 22:

Se disolvió cloruro de imino (21), (0,43 g, 1,5 mmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano anhidro. A esto se añadieron inmediatamente (0,29 g, 1,9 mmoles) de 5, (0,018 g, 0,080 mmoles) de acetato de paladio, (0,075 g, 0,121 mmoles) de BINAP y (0,786 g, 2,41 mmoles) de carbonato de cesio. Se calentó para hacer hervir a reflujo la reacción durante 3 horas, se enfrió y se separó por evaporación el dioxano. Se lavó el producto bruto con acetato de etilo. Se mezcló el producto bruto con carbonato de cesio. No se tomó rendimiento.

Preparación de 23:

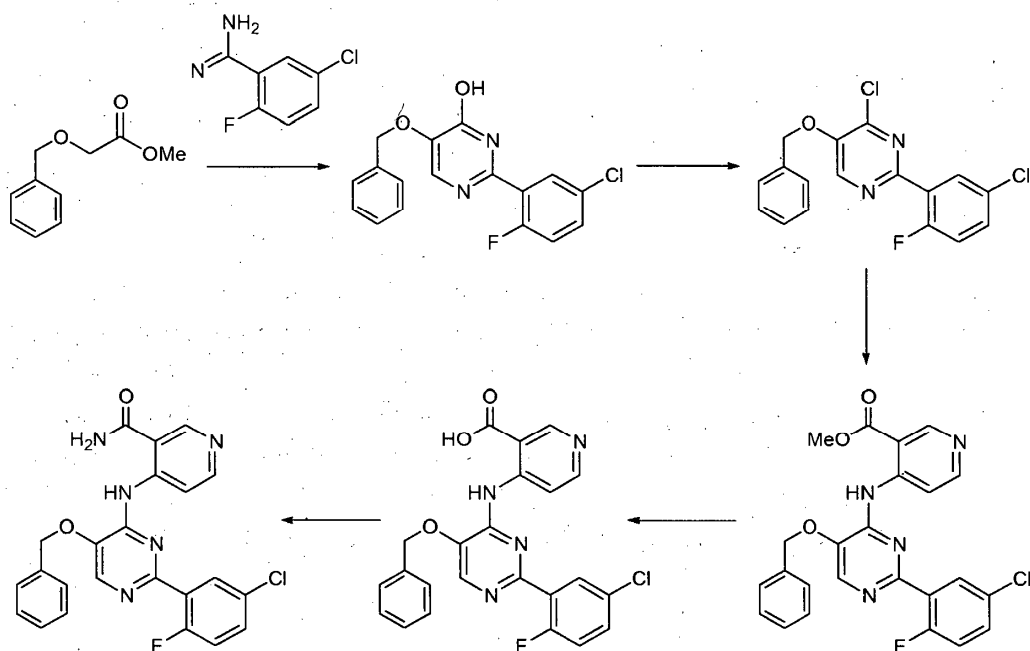
A (22) se añadieron 15 ml de metanol y 3 ml de una disolución de NaOH 1 M. Se calentó la mezcla a 70°C durante 2 horas, se enfrió después se acidificó a pH 4 usando HCl 1 M. se recogió producto por filtración a vacío, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó en estufa de vacío. Se recibieron 0,064 g, 10,3% de rendimiento colectivo de iminocloruro (21).

Preparación de 24:

A (0,064 g, 0,166 mmoles) de (23), se añadió (0,054 g, 0,330 mmoles) de N,N'-Carbonildiimidazol. La mezcla se trató con 5 ml de DMF anhidro y se calentó a 70°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadieron 0,249 ml (0,498 mmoles) de metilamina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se filtró la reacción y se purificó por HPLC prep. Se recibieron 0,0152 g de material, 22,7% de rendimiento.

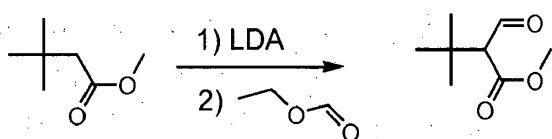
Ejemplo 8

Preparación de un compuesto de 5-benciloxipirimidina.

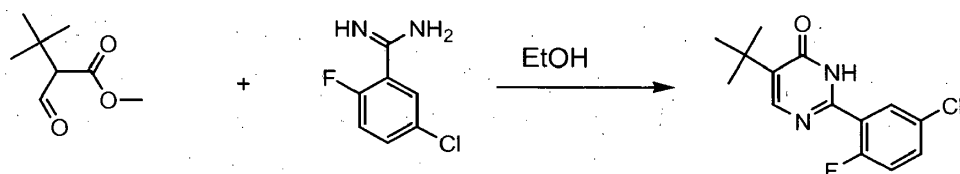


Se sintetizaron los 5-benciloxi-análogos usando las mismas condiciones que las de para los 5-metoxi-análogos, pero usando benciloxiacetato de metilo 31 como el material de partida.

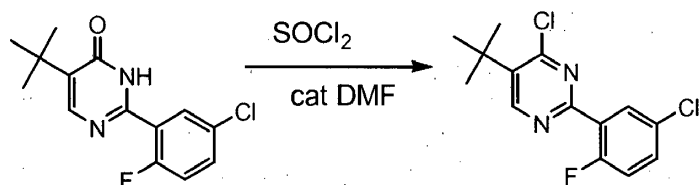
Ejemplo 9



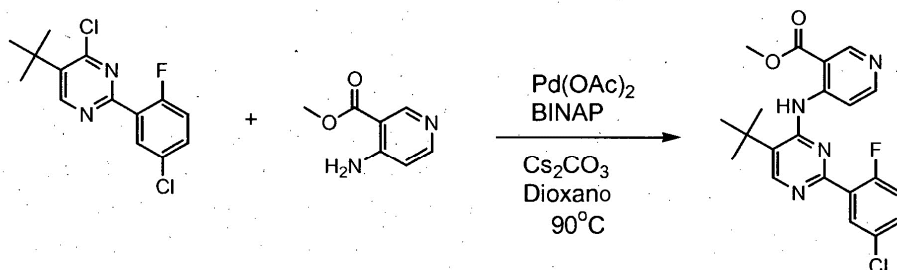
A una disolución de diisopropilamina (20,58 g, 204 mmoles) en 60 ml de tetrahidrofurano (anh.) a -20°C se añadió gota a gota, n-butilitio (hexano 2,5 M, 88 ml, 222 mmoles). Se agitó la disolución a 0°C durante 40 min. Después se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió t-butilacetato de metilo (24,1 g, 185 mmoles) gota a gota, se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min. Después se añadieron formiato de etilo (13,70 g, 185 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 300 ml de agua de hielo. Se extrajo la capa orgánica con hidróxido de sodio 1 M (2 x 40 ml) y se añadió a la capa acuosa. Se acidificó la capa acuosa con ácido sulfúrico al 40% a pH 5,0 con enfriamiento. Se extrajo la disolución con dietil éter (5 x 40 ml), se combinó el extracto de éter combinado con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio (anh.) y se retiró disolvente para proporcionar producto como un líquido (11,4 g, 39% de rendimiento). Este material se usó sin más purificación.



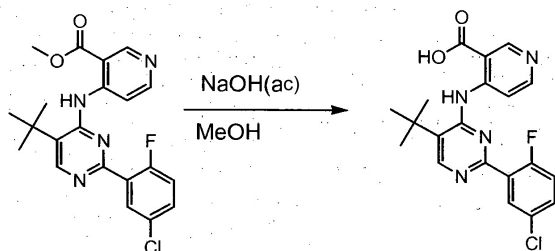
Se disolvieron 5-cloro-2-fluorobenzamidina (7,39 g, 42,8 mmoles) y 1-formil-t-butilacetato de metilo (6,78 g, 42,8 mmoles) en etanol (75 ml) y se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante 2 horas. Se retiró etanol por evaporación rotatoria; se absorbió el residuo en cloroformo (300 ml) y se extrajo con hidróxido de sodio 1 M (4 x 40 ml). Se acidificó el extracto combinado acuoso con ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó el extracto combinado sobre sulfato de sodio (anh.) y el disolvente se retiró para proporcionar el producto 2,02 g (17% de rendimiento).



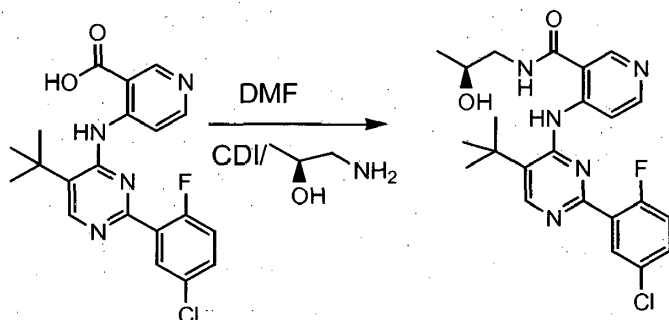
Se suspendió 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-t-butilpirimidin-4-ona (2,02, 7,20 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml) y se añadieron 3 gotas de DMF. Se calentó la mezcla a 80°C durante 30 min, se retiró cloruro de tionilo en exceso a vacío. Se trató el residuo con hielo (50 ml) y cloroformo (50 ml). Se extrajo producto en cloroformo. Se lavó cloroformo con carbonato de sodio al 10% (frío) y se secó la capa de cloroformo sobre sulfato de sodio (anh.) Se retiró el disolvente para proporcionar 2,00 g de producto. (93% rendimiento).



Se combinaron BINAP (311 mg, 0,50 mmoles) y acetato de paladio (II) (74 mg, 0,334 mmoles en 10 ml de dioxano (anh.) y se calentó durante 5 min, seguido por adición de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-cloro-5-t-butilpirimidina (2,00 g, 6,68 mmoles), 4-amino-3-piridincarboxilato de metilo (1,22 g, 8,0 mmoles) y carbonato de cesio (3,05 g, 9,38 mmoles). Se calentó la mezcla a 90°C durante la noche. Se retiró dioxano a vacío, se trituró el residuo sólido con acetato de etilo (20 ml) y se filtró para proporcionar 3,15 g de producto que contenía carbonato de cesio y se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

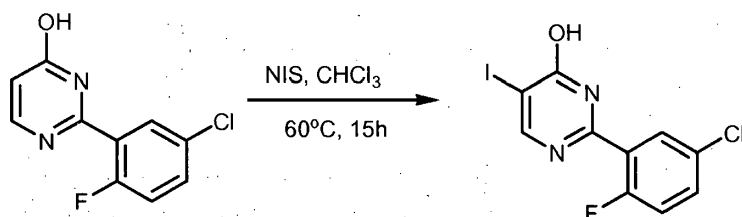


Se suspendió el éster (3,15 g.) en 10 ml de metanol y se trató con 4 ml de NaOH (ac) 2,0 M. Se calentó para hacer hervir la mezcla a reflujo durante 1 hora, después se concentró a vacío la mezcla de reacción enfriada para retirar metanol. Se acidificó la disolución acuosa con HCl 6 M (pH 5) y se filtró para obtener producto 2,25 g.



Se suspendió el ácido (100 mg, 0,25 mmoles) en DMF (anh., 3 ml) y se trató con carbonildiimidazol (81 mg, 0,5 mmoles) y se calentó a 60°C durante 2 horas. Se añadió S(+)-1-amino-2-propanol (75 mg, 1,0 mmol) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se sometió el líquido filtrado a purificación por HPLC. Se aislaron 12 mg de producto.

Ejemplo 10

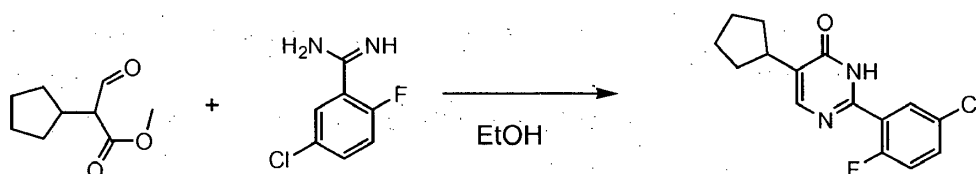


2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5-yodopirimidin-4-ol. A una disolución de pirimidona, 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-pirimidin-4-ol (3,65 g, 16 mmoles, 1eq), en cloroformo seco, se añadió N-halosuccinimida, NIS (5,5 g, 24 mmoles, 1,5 eq) en una porción y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se repartió entre cloroformo y agua. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita para proporcionar 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-yodopirimidin-4-ol (4,82 g, 84%) como un sólido coloreado crema.

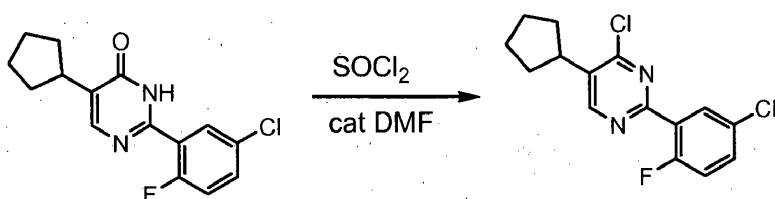
El producto se convirtió en un compuesto de fórmula (I) por los métodos en el Ejemplo 3 anterior.

Ejemplo 11

Éster metílico del ácido 2-ciclopentil-3-oxo-propiónico. A una disolución de diisopropilamina (18,92 g, 0,135 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) a -20°C se añadió n-butil litio (hexanos 2,5 M, 59 ml, 0,147 moles) gota a gota. Se agitó la disolución durante 40 minutos a 0°C. Se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió éster metílico de ácido ciclopentil-acético (17,52 g, 0,123 moles) gota a gota. Se continuó con agitación la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min. Se añadió formiato de etilo 9,66 ml., 0,123 moles) y se dejó que se calentara la mezcla de reacción a temperatura ambiente aunque con agitación durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua de hielo (300 ml). Se extrajo la fase orgánica con hidróxido de sodio (1 M, 2x40 ml) y se combinaron las capas acuosas. Se acidificó la disolución acuosa enfriada con ácido sulfúrico al 40% a pH. Se extrajo la mezcla con dietil éter (5 x 40 ml) y se lavaron los extractos combinados con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente orgánico a presión reducida para proporcionar un éster metílico de ácido 2-ciclopentil-3-oxo-propiónico como líquido ligeramente amarillo, 16,24 g (78% de rendimiento). Este material se usó en la siguiente etapa sin más purificación.



6-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-ciclopentil-1H-pirimidin-2-ona. El éster de betaaldehído, éster metílico del ácido 2-ciclopentil-3-oxo-propiónico (16,24 g, 95 mmoles) y benzamidina, 5-cloro-2-fluorobenzamidina (16,39 g, 95 mmoles) se combinaron en etanol (120 ml) y se calentó a 80°C durante 18 horas. Se retiró etanol a presión reducida y se añadió cloroformo (400 ml) seguido por hidróxido de sodio 1 M (100 ml). Se lavó la capa acuosa con cloroformo (2 x 50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Mucho del producto solidificó de la disolución y se aisló por filtración. En el secado se obtuvo líquido filtrado de acetato de etilo 6-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-ciclopentil-1H-pirimidin-2-ona adicional después de eliminación del disolvente a presión reducida para proporcionar 14,37 g (51% de rendimiento).



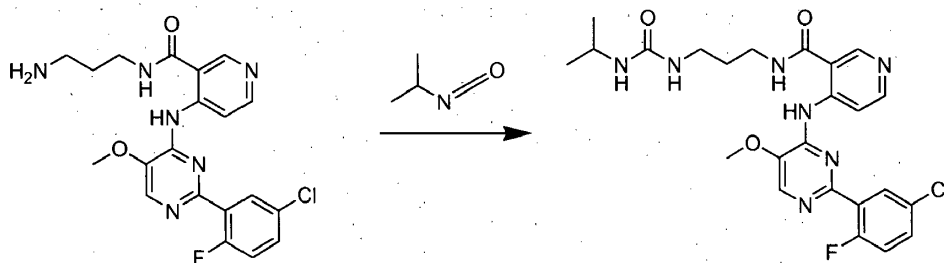
4-Cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopentil-pirimidina. Se trató pirimidona, 6-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-ciclopentil-1H-piridin-2-ona (4,95 g, 16,91 mmoles) con cloruro de tionilo (20 ml). Se añadió dimetilformamida (3 gotas) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 45 minutos. Se retiró el cloruro de tionilo en exceso a presión reducida y se combinó el residuo con hielo (~100 g), cloroformo (100 ml) y se extrajo producto en la capa de cloroformo. Se lavó el extracto de cloroformo con carbonato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida. Este material se purificó además por cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloroformo). Se obtuvo 4-Cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopentil-pirimidina (5,00 g, rendimiento: 95%).

Los compuestos preparados por los métodos descritos anteriormente se pueden modificar además, por supuesto, usando métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos siguientes ilustran realizaciones particulares de tales transformaciones adicionales.

Ejemplo 12

Derivatización de compuestos preparados por los métodos precedentes.

Síntesis de 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[3-(3-isopropil-ureido)-propil]-nicotinamida.



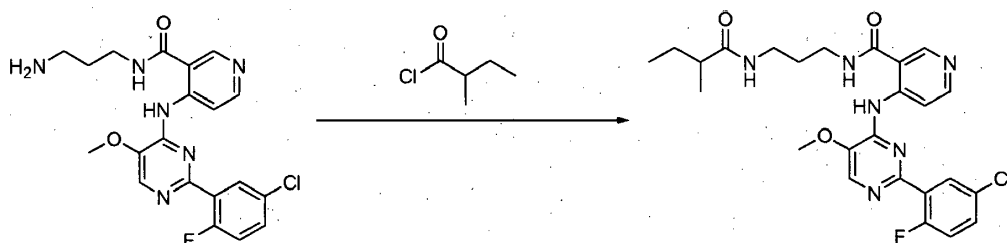
A una disolución de N-(3-amino-propil)-4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxipirimidin-4-ilamino]-nicotinamida (50 mg, 0,1163 mmoles) en EtOAc (5 ml) se añadió trietilamina (17 ul, 0,1163 mmoles) e isocianato de isopropilo (0,1163 mmoles). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se formó un precipitado. Se

retiró el disolvente a vacío y se aclaró el residuo sólido con MeOH. Se obtuvo 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[3-(3-isopropil-ureido)-propil]-nicotinamida (20 mg) como un sólido.

Ejemplo 13

Síntesis de 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[3-(2-metilbutirilamino)-propil]-nicotinamida.

5

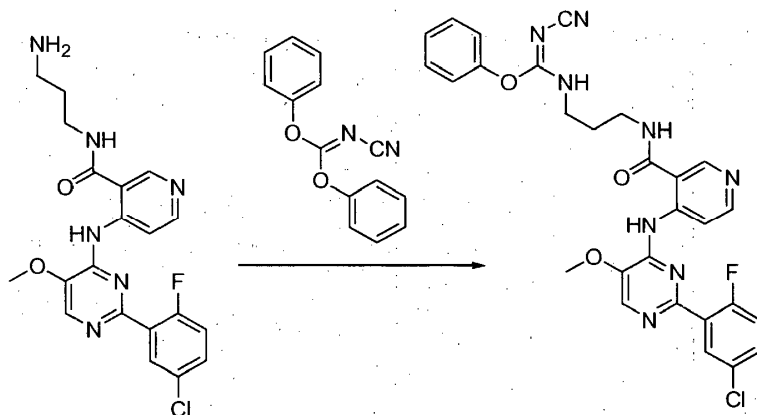


4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[3-(2-metil-butirilamino)-propil]-nicotinamida.

- 10 A la disolución de N-(3-amino-propil)-4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-nicotinamida (50 mg, 0,1163 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió cloruro de isobutirilo (24 μ l, 0,2326 mmoles). Se agitó la disolución de reacción a temperatura normal durante la noche. Se purificó el producto por HPLC prep después de eliminación de disolvente para proporcionar 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[3-(2-metil-butirilamino)-propil]-nicotinamida (16 % de rendimiento).

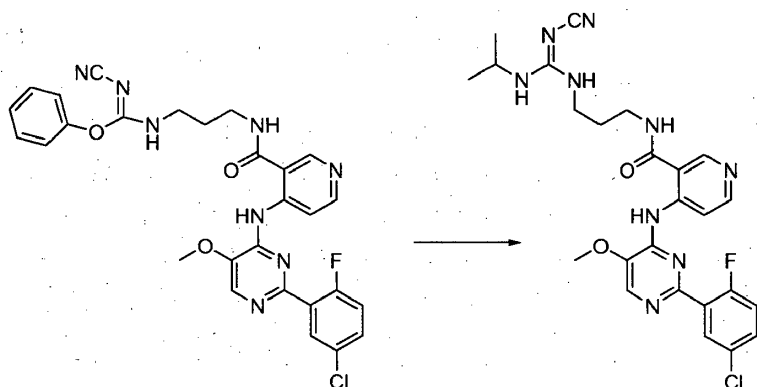
Ejemplo 14

- 15 Síntesis de 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-5,6-dihidro-pirimidin-4-il-amino]-N-{3-[(cianoimino-isopropilamino-metilen)-amino]-propil}-nicotinamida.



- 20 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-5,6-dihidro-pirimidin-4-ilamino]-N-{3-[(cianoimino-fenoxi-metilen)-amino]-propil}-nicotinamida.

- 25 Se disolvió la N-(3-aminopropil)-4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-5,6-dihidro-pirimidin-4-ilamino]-nicotinamida (0,200 g) en 2-propanol (20 ml) y se añadió difenoximetilencianamina (0,115). Se agitó la mezcla a 70°C durante 8 h y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se filtró el material sólido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-5,6-dihidro-pirimidin-4-ilamino]-N-{3-[(cianoimino-fenoxi-metilen)-amino]-propil}-nicotinamida (0,160 mg) y se usó en la siguiente reacción sin más purificación.



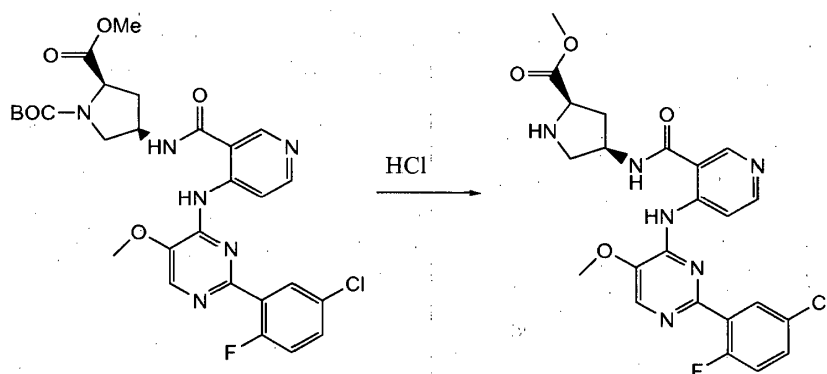
4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-5,6-dihidro-pirimidin-4-ilamino]-N-{3-[(cianoimino-isopropilamino-metilen)-amino]-propil}-nicotinamida.

- 5 A una disolución de 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-5,6-dihidro-pirimidin-4-ilamino]-N-{3-[(cianoimino-fenoxi-metilen)-amino]-propil}-nicotinamida (0,050 g) en 2-propanol (5 ml) se añadió iso-propilamina (5 equivalentes). Se agitó la mezcla a ta durante 5 días en un matraz sellado. Se redujo la reacción en volumen y se filtró para proporcionar el producto 4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-5,6-dihidro-pirimidin-4-ilamino]-N-{3-[(cianoimino-isopropil-amino-metilen)-amino]-propil}-nicotinamida deseado (3,7 mg).

Ejemplo 15

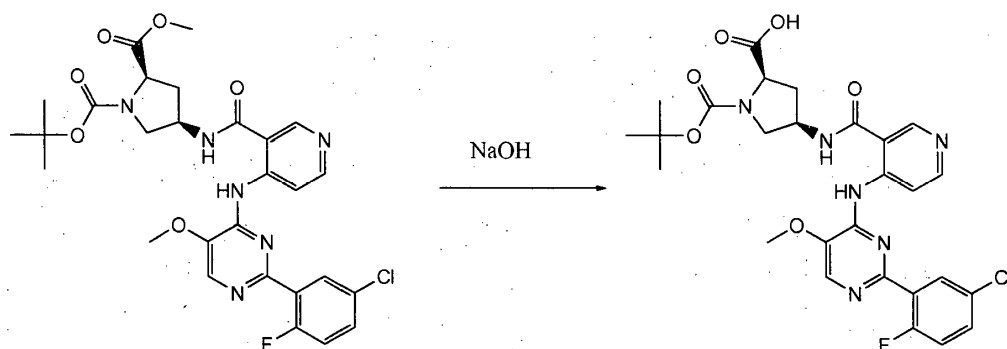
- 10 Éster 2-metilico, éster 1-terc-butilico del ácido 4-({4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Se sintetizó como se describe en el Ejemplo 3, usando éster metílico de 4-aminoprolina protegido con N1-BOC.



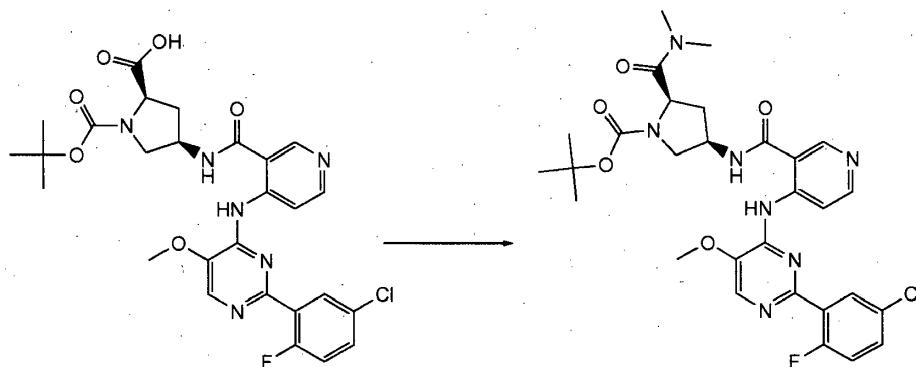
- 15 Éster metílico del ácido 4-({4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-pirrolidin-2-carboxílico.

- 20 La amina protegida de BOC, éster 2- metílico, éster 1-terc-butilico del ácido 4-({4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (50 mg) en dioxano HCl 4 M (2 ml) se agitó durante 4 horas. Se retiró el disolvente a vacío. La purificación por HPLC preparativa (5/70 agua / acetonitrilo/20 mins) proporcionó éster metílico del ácido 4-({4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-pirrolidin-2-carboxílico (25 mg, 0,050 mmoles; 50% de rendimiento).

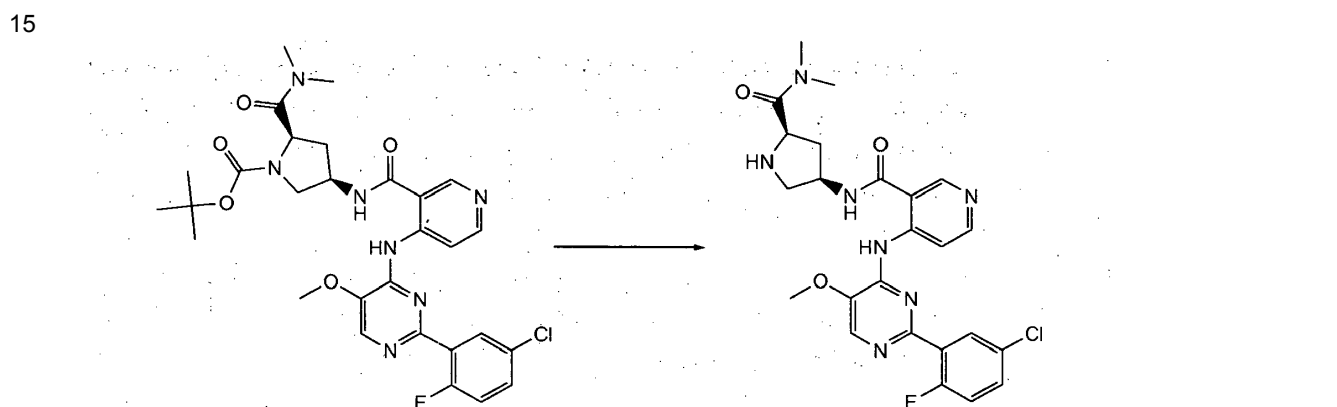


Éster 1-terc-butílico del ácido 4-({4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

- Una disolución de éster, éster 2- metílico, éster 1-terc-butílico del ácido 4-({4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-il-amino]-piridin-3-carbonil}-amino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (400 mg) en NaOH 1 M (1 ml) y dioxano (6 ml) se calentó a 60°C durante 2,5 horas. Se añadió HCl 1 M (2 ml) y se repartió la mezcla de reacción entre agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). Se extrajo además la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3x 50 ml) y se combinaron los extractos y se retiró el disolvente a vacío. La purificación por HPLC preparativa (5/95 agua /acetonitrilo/20 mins) proporcionó éster 1-terc-butílico del ácido 4-({4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (110 mg, 0,187 mmoles, 28% de rendimiento).



Se formó la dimetilamida del ácido carboxílico como se describe en el Ejemplo 3 anterior.



4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-(5-dimetil-carbamoil-pirrolidin-3-il)-nicotinamida.

- La amina protegida de Boc, éster terc-butílico del ácido 4-({4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-2-dimetilcarbamoil-pirrolidin-1- carboxílico (48 mg, 0,078 mmoles) en dioxano HCl 4 M (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente a vacío. Se volvió a disolver en DMF y se purificó por HPLC preparativa (5/70 agua /acetonitrilo/20 mins) para proporcionar 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-

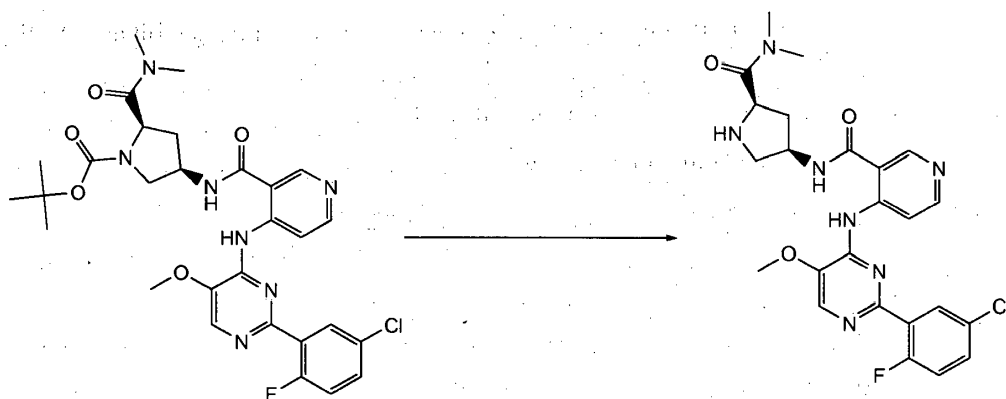
metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-(5-dimetilcarbamoil-pirrolidin-3-il)-nicotinamida (26 mg, 0,051 mmoles, 65%).

Ejemplo 16

Preparación de un compuesto de N-Óxido de piridina

Síntesis de 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-1-oxi-nicotinamida.

5



10 Se añadió 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-1-oxi-nicotinamida. A un recipiente de presión redondo de 350 ml se añadió 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-nicotinamida (1,28 g, 3,105 mmoles) seguido por cloruro de metileno (30 ml). Se puso el matraz en un baño de hielo a 0°C. Al tiempo que se mantenía la temperatura a 0-2°C se añadió mCPBA (2,15 g de 77%, ~9,6 mmoles) y se dejó con agitación la mezcla de reacción en el matraz de reacción sellado. Después de 2 horas, se enfrió rápidamente la reacción añadiendo bicarbonato de sodio saturado (30 mls) y se extrajo con diclorometano (2x50 ml). La capa orgánica, que contenía sólido suspendido, se separó, se filtró y se lavó con acetona (3x50 ml). El sólido amarillo brillante restante contenía 4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-1-oxinicotinamida se purificó por HPLC (rendimiento = 65,8%).

Ejemplo 17

Actividad de compuestos seleccionados de la invención.

20 Ensayo del replicón. En los compuestos de fórmula (I) se examinó la actividad en la inhibición de replicación de ARN de HCV en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) presentaban actividad frente a replicones de HCV funcionales en un cultivo celular. El ensayo celular fue a base de una construcción de expresión bicistónica, como se describe por Lohmann et al. (1.999) Science vol. 285 págs. 110-113 con las modificaciones descritas por Krieger et al. (2.001) Journal of Virology 75: 4.614-4.624, en una estrategia de detección sistemática multiobjetivo. En esencia, el método fue como sigue.

30 El ensayo utilizado para transfectar de manera estable la estirpe celular Huh-7 luc/neo (a partir de ahora referida como Huh-Luc). Esta estirpe celular alberga un ARN codificador de una construcción de expresión bicistónica que comprende las regiones NS3-NS5B naturales de tipo 1b de HCV traducidas de un Sitio Interno de Entrada al Ribosoma (IRES, por sus siglas en inglés) a partir de virus de encefalomiocarditis (EMCV, por sus siglas en inglés), precedido por una porción informadora (FfL-luciferasa) y una porción marcadora seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). La construcción es albergada por NTR 5' y 3' (regiones no traducidas) de tipo 1b de HCV. El cultivo continuado de las células de replicones en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN de HCV. Las células de replicones transfectadas de manera estable que expresan ARN de HCV, que se replica de manera autónoma y a altos niveles, codificando luciferasa entre otros, se usan para identificación sistemática de los compuestos antivíricos.

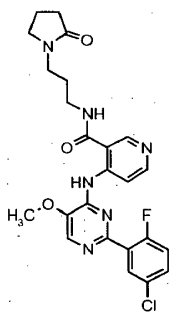
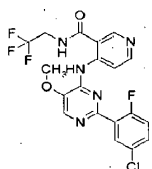
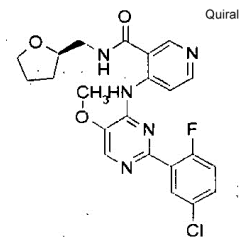
40 Se pusieron en placas las células de replicón en placas de 384 pozos en presencia de los compuestos de ensayo y de control que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de tres días, se midió la replicación de HCV ensayando la actividad de la luciferasa (usando sustratos y reactivos de ensayo de luciferasa clásicos y un generador de imágenes de microplacas ultraHTS Perkin Elmer ViewLuxTM). Las células de replicón en los cultivos de control tienen alta expresión de la luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de la luciferasa se vigiló sobre las células Huh-Luc, que permite una curva dosis-respuesta para cada compuesto de ensayo. Los valores EC₅₀ se calcularon después, valor que

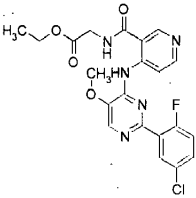
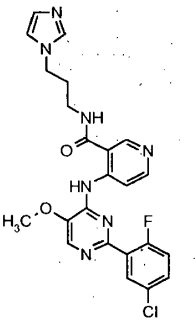
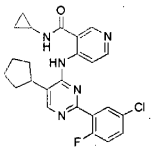
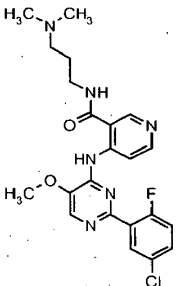
representa la cantidad del compuesto requerida para disminuir por 50% el nivel de actividad de luciferasa detectada o más específicamente, la capacidad para replicarse el ARN de replicón de HCV ligado genéticamente.

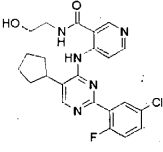
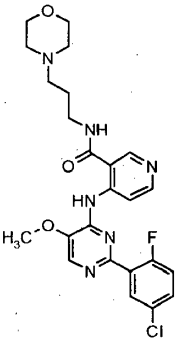
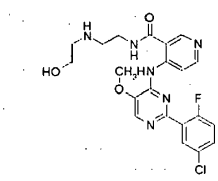
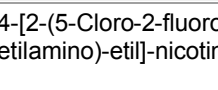
5 La siguiente Tabla 1 enumera compuestos que se ensayaron por su actividad en la inhibición de replicación de ARN de HCV en un ensayo celular según el procedimiento descrito anteriormente. La Tabla 1 proporciona también datos de caracterización de la estructura para los compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

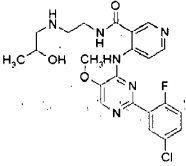
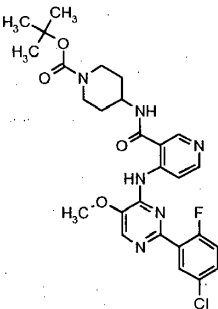
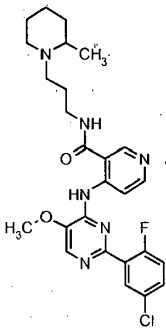
10 Los compuestos en la Tabla 1 se caracterizan en parte por su actividad biológica y en parte por su estructura: los compuestos se caracterizaron en parte por LC- espectrometría de masas y la segunda columna de la Tabla proporciona el ión precursor observado en el análisis LC-MS de los compuestos que se prepararon por los métodos descritos anteriormente. En cada caso, el ión precursor esperado fue observado y la Tabla proporciona además las condiciones LC bajo las que se midió el espectro de masas así como el tiempo de retención del producto observado.

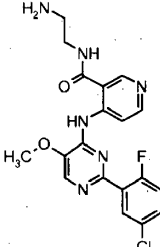
Tabla 1

Nº	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención HPLC (min)*	EC ₅₀ (µM)
1	 <p>Nombre Autón.:</p> <p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-m etoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-nicotinamida</p>	499,19; 2,78 ^a	0,08399
2	 <p>Nombre Autón.:</p> <p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida</p>	456,0; 1,393	1,160486
3	 <p>Nombre Autón.:</p> <p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-m etoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-nicotinamida</p>	458,1; 1,34	2,637242
4		460,1; 1,360	4,615407

Nº	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención HPLC (min)*	EC ₅₀ (µM)
			
	Nombre Autón.		
	Éster etílico del ácido ([4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil]-amino)-acético		
5		482,15; 2,36 ^a	0,921319
	Nombre Autón.:		
	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-nicotinamida		
6		452,4; 1,620	12,69931
	Nombre Autón.:		
	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopentil-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-nicotinamida		
7		415,29; 2,46 ^a	0,59547

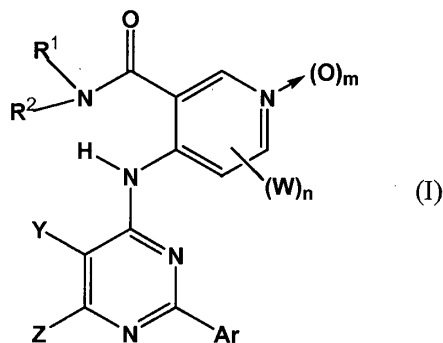
Nº	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención HPLC (min)*	EC ₅₀ (µM)
8	Nombre Autón.:	456,2; 1,467	16,37834
	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-nicotinamida		
			
9	Nombre Autón.:	501,17; 2,36 ^a	1,100829
	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopentil-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida		
			
10	Nombre Autón.:	461,1; 1,07	1,480744
	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-nicotinamida		
			
11	Nombre Autón.:	475,1; 1,11	1,143563
	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-nicotinamida		
			

Nº	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención HPLC (min)*	EC ₅₀ (µM)
	 <p>Nombre Autón.:</p> <p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[2-(2-hidroxi-propilamino)-etil]-nicotinamida</p>		
12	 <p>Nombre Autón.:</p> <p>Éster terc-butílico del ácido 4-({4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-piridin-3-carbonil}-amino)-piperidin-1-carboxílico</p>	457,16; 2,46 ^a	1,012931
13	 <p>Nombre Autón.:</p> <p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-N-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-nicotinamida</p>	513,22; 2,51 ^a	0,550364
14		417,0; 1,10	3,670118

Nº	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención HPLC (min)*	EC ₅₀ (µM)
			
	Nombre Autón.:		
	N-(2-Amino-etil)-4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-nicotinamida		
<p>Condiciones HPLC: <u>Columna HPLC:</u> columna Flash Chromolith Merck AGA (25x4,6 mm) disolventes HPLC: A: agua con 0,1% de ácido trifluoroacético. B: acetonitrilo con 0,1% de ácido trifluoroacético. Gradiente estándar: 5% de B a 95% de B por 2,5 minutos con un caudal de 3,0 ml/min. ^a Gradiente alternativo: 5% de B a 95% de B por 4 minutos a un caudal de 3,0 ml/min.</p>			

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con virus de la hepatitis C, teniendo dicho compuesto la fórmula (I):



en el que Ar representa un anillo de fenilo opcionalmente sustituido;

Y representa H, halo, NO₂ o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acilo y heteroacilo,

o Y puede ser NR₂, en el que cada R es independientemente H o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido o una heteroforma de cualquiera de estos grupos y en el que dos grupos R se pueden ciclar para formar un anillo heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido;

R¹ representa un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de: alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, acilo, alcoxi, alquilamino, heteroacilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde cada heteroalquilo, heteroacilo, heteroarilo y heteroarilalquilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S y P,

siempre que R¹ no sea un grupo de la fórmula -CH₂-CH(OH)-R⁴, donde R⁴ es H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido que no comprenda una amina;

R² representa H o R² representa CH₂ y R¹ y R² se ciclan para formar un anillo de piperidina, morfolina o piperazina opcionalmente sustituido o un anillo de pirrolidina sustituido con al menos un sustituyente amino o halo;

Z representa H, halo, NO₂ o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acilo y heteroacilo o Z es NR₂,

en el que cada R es independientemente H o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, heteroacilo, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido o una heteroforma de cualquiera de estos grupos;

cada W representa independientemente halo, NR₂, NO₂, CN, CF₃ o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, acilo, heteroacilo, arilalquilo y heteroarilalquilo,

en el que cada R es independientemente H o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

m es 0 ó 1;

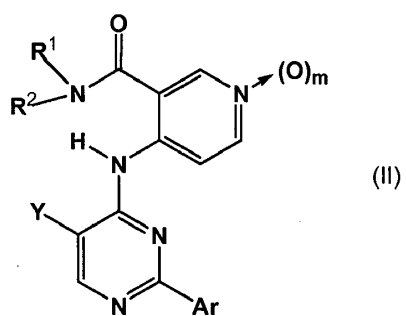
n es 0-3;

y

(a) Y se selecciona del grupo que consiste en una amina cíclica de 5-6 miembros, OH, F, Cl, Br y I o

(b) m es 1 o

- (c) R^1 es OH o un alcoxi opcionalmente sustituido o una alquilamina opcionalmente sustituida o
- (d) R^2 representa CH_2 y R^1 y R^2 se ciclan para formar un anillo de piperidina, morfolina o piperazina opcionalmente sustituido o un anillo de pirrolidina sustituido con al menos un sustituyente amino o halo;
- 5 (e) R^1 comprende $C-NH_2$, un nitrilo, una lactama o un anillo de lactona o una cetona o una amina cíclica de 4-5 miembros opcionalmente sustituida o
- (f) R^1 comprende al menos dos subestructuras seleccionadas independientemente del grupo que consiste en:
- (1) $C-NH-C$,
- (2) $C-OH$,
- (3) $C=O$,
- 10 (4) $P=O$,
- (5) $S=O$,
- (6) $C=N$,
- (7) un oxígeno de éter no cíclico,
- (8) una amina no acilada terciaria;
- 15 (9) un anillo aromático o heteroaromático de 5-6 miembros,
- (10) $C-X$ donde X se selecciona de OH, Cl y F,
- (11) C_T-O-R^4 , en la que C_T representa un carbono unido a otros tres átomos de carbono y R^4 es H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido y
- (12) un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o
- 20 (f) R^1 comprende $-(CH_2)_3-OR^4$ o $-(CH_2)_2-N(R^4)_2$, en los que cada R^4 es independientemente H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que Ar es un fenilo sustituido.
3. El uso según la reivindicación 1, en el que Ar está sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halo, alquilo C1-C4, CN, CF_3 y alcoxi C1-C4.
- 25 4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que n es 0 ó 1.
5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Z es H.
6. El uso según la reivindicación 5, en el que Y se selecciona del grupo que consiste en: halo, OH, OR, NR_2 y R, en el que cada R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de: alquilo C1-C8, heteroalquilo C1-C8, arilalquilo C6-C12 y heteroarilalquilo C6-C12 y donde dos grupos R de NR_2 se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo de 3-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- 30 7. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (II):



y las sales del mismo, en el que:

R^1 , R^2 , Y y m son como se define en la reivindicación 1;

Ar es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo.