

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 803**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2014 PCT/EP2014/050168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108408**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2014 E 14703780 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2945945**

54 Título: **Derivados de naftiridinona y su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral**

30 Prioridad:

08.01.2013 US 201361750032 P

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

23.01.2017

73 Titular/es:

**SAVIRA PHARMACEUTICALS GMBH (33.3%)
Veterinärplatz 1, Building 1A
1210 Vienna, AT;
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (33.3%) y
EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY
LABORATORY (33.3%)**

72 Inventor/es:

**WOLKERSTORFER, ANDREA;
SZOLAR, OLIVER;
HANDLER, NORBERT;
BUSCHMANN, HELMUT;
CUSACK, STEPHEN;
SMITH, MARK;
SO, SUNG-SAU;
HAWLEY, RONALD CHARLES y
SIDDURI, ACHYUTHARAO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 597 803 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).

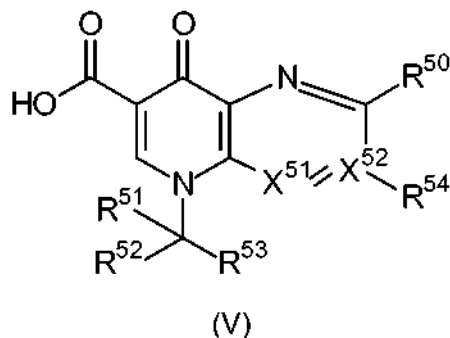
DESCRIPCIÓN

Derivados de naftiridinona y su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general (V), opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, cofármaco, cocrystal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero, o diastereómero o mezcla de los mismos

10



que es útil en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral. Además, se desvelan terapias de combinación específicas.

15

Antecedentes de la invención

En los últimos años, la grave amenaza planteada para la salud pública a nivel mundial por la infección del virus de la gripe se ha visto destacada, en primer lugar, por el continuo nivel de transmisión a los seres humanos de la cepa altamente patógena H5N1 del virus de la gripe A aviar (63 % de mortalidad en seres humanos infectados, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/) y, en segundo lugar, por la aparición inesperada en 2009 de la nueva cepa pandémica A/H1N1 del virus de la gripe que se ha extendido rápidamente alrededor del mundo (<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>). Aunque la nueva cepa del virus es altamente contagiosa pero en la actualidad generalmente da como resultado una enfermedad relativamente leve, la evolución futura de este virus es impredecible. En un escenario mucho más grave, pero altamente plausible, H5N1 y los virus de la gripe aviar altamente patógenos relacionados podrían adquirir mutaciones que los hagan más fácilmente transmisibles entre seres humanos o el nuevo A/H1N1 podría volverse más virulento y solo una mutación puntual individual podría ser suficiente para conferir resistencia a oseltamivir (Neumann *et al.*, Nature, 2009 (18; 459 (7249) 931-939)); como numerosas cepas estacionales de H1N1 han hecho recientemente (Dharan *et al.*, The Journal of the American Medical Association, 11 de marzo de 2009; 301 (10), 1034-1041; Moscona *et al.*, The New Engly Journal of Medicine, 2009 (5 de marzo; 360 (10) pp 953-956)). En este caso, el retraso en crear y desarrollar una vacuna (~6 meses en el caso relativamente favorable de A/H1N1 y un problema aún no resuelto para H5N1) podría ser catastróficamente costoso en vidas humanas y trastorno social.

Se acepta ampliamente que, para cubrir el periodo antes de que una nueva vacuna esté disponible y para tratar los casos graves, así como para contrarrestar el problema de la resistencia viral, se requiere una mayor variedad de medicamentos antigripales. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos fármacos antigripales ha vuelto a ser alta prioridad, después de haber sido abandonado en gran medida por las principales compañías farmacéuticas una vez que los inhibidores de la neuraminidasa llegaron a estar disponibles.

40

Un excelente punto de partida para el desarrollo de medicación antiviral son los datos estructurales de proteínas virales esenciales. Por lo tanto, la determinación de la estructura cristalina por ejemplo de la neuraminidasa de antígeno de superficie del virus de la gripe (Von Itzstein, M. *et al.*, (1993), Nature, 363, pág. 418-423) condujo directamente al desarrollo de inhibidores de neuraminidasa con actividad antiviral que previenen la liberación de virus de las células, sin embargo, no la producción del virus en sí mismo. Estos y sus derivados se han desarrollado posteriormente en los fármacos antigripales, zanamivir (Glaxo) y oseltamivir (Roche), que se están almacenando en la actualidad en muchos países como una primera línea de defensa frente a una posible pandemia. Sin embargo, estos medicamentos solamente proporcionan una reducción de la duración de la enfermedad clínica. Como alternativa, los adamantanos, la otra clase de fármacos antigripales con licencia (por ejemplo amantadina y rimantadina) atacan a la proteína viral del canal iónico M2, que se localiza en la membrana viral que interfiere con el no revestimiento de la partícula del virus dentro de la célula. Sin embargo, no se han usado ampliamente debido a sus efectos secundarios y al rápido desarrollo de mutantes de virus resistentes (Magden, J. *et al.*, (2005), Appl. Microbiol. Biotechnol., 66, pág. 612-621). Además, los fármacos virales más inespecíficos, tales como ribavirina, han

50

mostrado que funcionan para tratamiento de la gripe y otras infecciones por virus (Eriksson, B. *et al.*, (1977), Antimicrob. Agents Chemother., 11, pág. 946-951). Sin embargo, la ribavirina solamente está aprobada en algunos países, debido probablemente a efectos secundarios graves (Furuta *et al.*, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2005, p. 981-986). Claramente, se necesitan nuevos compuestos antivirales, dirigidos preferentemente frente a diferentes dianas.

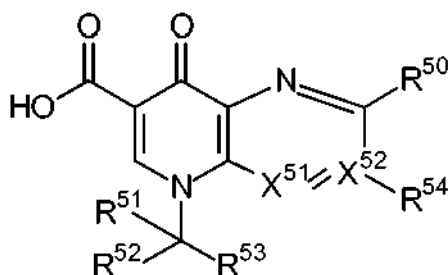
El virus de la gripe, así como Thogotovirus e Isavirus, pertenecen a la familia de Orthomyxoviridae que, así como la familia de los Bunyaviridae, incluyendo el Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus, y Phlebovirus, entre otros, son virus de ARN de cadena negativa. Su genoma está segmentado y entra en partículas de ribonucleoproteínas que incluyen la ARN polimerasa dependiente de ARN que realiza (i) la copia inicial del ARN viral de sentido negativo de cadena sencilla (ARNv) en los ARNm virales (es decir, transcripción) y (ii) la replicación del ARNv. Esta enzima, un complejo trimérico formado por subunidades PA, PB1 y PB2, es fundamental para el ciclo de vida del virus, ya que es responsable de la replicación y la transcripción del ARN viral. En trabajos anteriores se han identificado la estructura atómica de dos dominios fundamentales de la polimerasa, el dominio de unión de protección de ARNm en la subunidad PB2 (Guilligay *et al.*, Nature Structural & Molecular Biology 2008; Mayo; 15 (5): 500-506) y el sitio activo de endonucleasa que reside dentro de la subunidad PA (Dias *et al.*, Nature 2009, 458, 914-918) y se ha caracterizado su arquitectura molecular. Estos dos sitios son fundamentales para el modo único de "agarre de la protección" usado para iniciar la transcripción del ARNm que es usado por el virus de la gripe y otras ciertas familias de virus de este género para generar ARNm virales. Una protección en el extremo en la posición 5' es un nucleótido de guanina modificada que se ha añadido al extremo en la posición 5' de un ARNm mensajero. La protección en la posición 5' (también denominada una protección de ARN o protección m7G de ARN) consiste en un resto de 7-metilguanosina terminal que se une a través de un enlace 5'-5'-trifosfato al primer nucleótido transcrito. La polimerasa viral se une a la protección de ARN en la posición 5' de moléculas de ARNm celular y escinde la protección del ARN junto con un tramo de 10 a 15 nucleótidos. Los fragmentos de ARN protegidos sirven a continuación como cebadores para la síntesis del ARNm viral (Plotch, S. J. *et al.*, (1981), Cell, 23, pág. 847-858; Kukkonen, S. K. *et al.* (2005), Arch. Virol., 150, pág. 533-556; Leahy, M. B. *et al.*, (2005), J. Virol., 71, pág. 8347-8351; Noah, D. L. *et al.*, (2005), Adv. Virus Res., 65, pág. 121-145).

El complejo de polimerasa parece ser una diana terapéutica antiviral adecuada ya que es esencial para síntesis de ARNm viral y replicación viral y contiene varios sitios activos funcionales que con probabilidad son significativamente diferentes a los encontrados en proteínas de célula hospedadora (Magden, J. *et al.*, (2005), Appl. Microbiol. Biotechnol., 66, pág. 612-621). Por lo tanto, por ejemplo, se han realizado intentos para interferir con el ensamblaje de subunidades de polimerasa con un péptido de 25 aminoácidos que se asemeja al dominio de unión de PA dentro de PB1 (Ghanem, A. *et al.*, (2007), J. Virol., 81, pág. 7801-7804). Además, se ha dirigido la actividad de endonucleasa de la polimerasa y se ha identificado una serie de compuestos de ácido 2,4-dioxobutanoico 4-sustituídos como inhibidores selectivos de esta actividad en virus de la gripe (Tomassini, J. *et al.*, (1994), Antimicrob. Agents Chemother., 38, pág. 2827-2837). Además, se ha mostrado que la flutimida, una 2,6-dicetopiperazina sustituida, identificada en extractos de *Delitschia confertasporea*, una especie fúngica, inhibe la endonucleasa del virus de la gripe (Tomassini, J. *et al.*, (1996), Antimicrob. Agents Chemother., 40, pág. 1189-1193). Además, se han realizado intentos para interferir con la transcripción viral con análogos de nucleósido, tales como 2'-desoxi-2'-fluoroguanosina (Tisdale, M. *et al.*, (1995), Antimicrob. Agents Chemother., 39, pág. 2454-2458). En el Ejemplo 1 del documento WO 2011/041143, se desvela el 4-oxo-1-[[4-(1H-pirazolo-1-il)fenil]metil]-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo como un compuesto intermedio de síntesis. Scott D. Kuduk *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 2533-2537 describen ciertos moduladores alostéricos positivos M₁ de ácido piridona carboxílico fusionados con heterocíclico.

El documento WO020444 desvela carboxamidas heterocíclicas como agentes antivirales. Un objeto de la presente invención es identificar compuestos adicionales que sean eficaces frente a enfermedades virales y que tengan propiedades farmacológicas mejoradas.

Sumario de la invención

Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general (V).



Se entiende que a través de la presente memoria descriptiva, la expresión "un compuesto que tiene la fórmula general (V)" incluye sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, profármacos, cofármacos, cocristales, tautómeros, racematos, enantiómeros, o diastereómeros o mezclas de los mismos a menos que se mencione de otro modo.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula general (V) y opcionalmente uno o más excipientes(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos que tienen la fórmula general (V) son útiles para tratar, mejorar o prevenir enfermedades virales.

Descripción detallada de la invención

Antes de describir la presente invención con detalle a continuación, se debe entender que la presente invención no se limita a la metodología, protocolos y reactivos que se describen en particular en el presente documento ya que éstos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento es solamente con el fin de describir realizaciones en particular, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención que se limitará solamente con las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados como lo entiende normalmente una persona con experiencia habitual en la materia.

Preferentemente, los términos usados en el presente documento se definen tal como se describe en "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. y Kölbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basilea, Suiza.

A través de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen a continuación, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se entenderá que el término "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas. En los siguientes párrafos, se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto definido de este modo se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferente o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferentes o ventajosas.

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada saturada.

El término "cicloalquilo" representa una versión cíclica de "alquilo". El término "cicloalquilo" también pretende incluir versiones bicíclicas, tricíclicas y policíclicas del mismo. A menos que se especifique de otro modo, el grupo cicloalquilo puede tener de 3 a 12 átomos de carbono.

"Hal" o "halógeno" representa F, Cl, Br e I.

"Anillo carbo o heterocíclico de 3 a 7 miembros" se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros en el que ninguno, uno o más de los átomos de carbono en el anillo se han sustituido por 1 o 2 (para el anillo de tres miembros), 1, 2 o 3 (para el anillo de cuatro miembros) 1, 2, 3 o 4 (para el anillo de cinco miembros) o 1, 2, 3, 4 o 5 (para el anillo de seis miembros) y 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (para el anillo de siete miembros) del mismo o diferentes heteroátomos, por lo que los heteroátomos se seleccionan entre O, N y S.

El término "arilo" se refiere preferentemente a un anillo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono, un sistema de anillo bicíclico aromático que contiene 10 átomos de carbono o un sistema de anillos tricíclico aromático que contiene 14 átomos de carbono. Algunos ejemplos son fenilo, naftilo o antraceno, preferentemente fenilo. El término "heteroarilo" se refiere preferentemente a un anillo aromático de cinco o seis miembros en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo se han sustituido por 1, 2, 3 o 4 (para el anillo de cinco miembros) o 1, 2, 3, 4 o 5 (para el anillo de seis miembros) del mismo o diferentes heteroátomos, por lo que los heteroátomos se seleccionan entre O, N y S. Algunos ejemplos del grupo heteroarilo incluyen pirrol, pirrolidina, oxolano, furano, imidazolidina, imidazol, pirazol, oxazolidina, oxazol, tiazol, piperidina, piridina, morfolina, piperazina, y dioxolano.

La expresión "grupo hidrocarburo que contiene de 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y que contiene al menos un anillo" se refiere a cualquier grupo que tenga de 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S siempre y cuando el grupo contenga al menos un anillo. La expresión también pretende hacer referencia a la inclusión de versiones bicíclicas, tricíclicas y policíclicas del mismo. Si está presente más de un anillo, éstos se pueden separar entre sí o se pueden anelar. El anillo(s) puede ser carbocíclico o heterocíclico y puede ser saturado, insaturado o aromático. Todos los átomos de carbono y heteroátomos pueden estar presentes en el uno o más anillos o algunos de los átomos de

carbono y/o heteroátomos pueden estar presentes fuera del anillo, por ejemplo, en un grupo conector (tal como $-(CH_2)_p-$ con $p = 1$ a 6). Algunos ejemplos de estos grupos incluyen $-(\text{cicloalquilo } C_{3-7} \text{ bifenilo opcionalmente sustituido})$, $-(\text{arilo opcionalmente sustituido})$ en el que el grupo arilo puede ser, por ejemplo, fenilo, $-(\text{opcionalmente sustituido})$, adamantilo, $-(\text{cicloalquil } C_{3-7})$ -arilo así como los compuestos correspondientes con un conector.

5 Si se hace referencia a que un compuesto o resto está "opcionalmente sustituido", este puede incluir en cada caso 1 o más de los sustituyentes indicados, por lo que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

10 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, por mezcla de una solución de compuestos de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando el compuesto porta un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden
15 incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio); sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio); y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados (por ejemplo, amonio, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato y arilsulfonato). Los ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, edetato de calcio, canforato, canforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, ciclopentanopropionato, digluconato, diclorhidrato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato,
20 lactobionato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato/difosfato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, undecanoato, valerato, y similares (véase, por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66, pág. 1-19 (1977)).
25 30

35 Cuando los compuestos de la presente invención se proporcionan en forma cristalina, la estructura puede contener moléculas de disolvente. Por lo general, los disolventes son disolventes farmacéuticamente aceptables e incluyen, entre otros, agua (hidratos) o disolventes orgánicos. Algunos ejemplos de solvatos posibles incluyen etanolatos e iso-propanolatos.

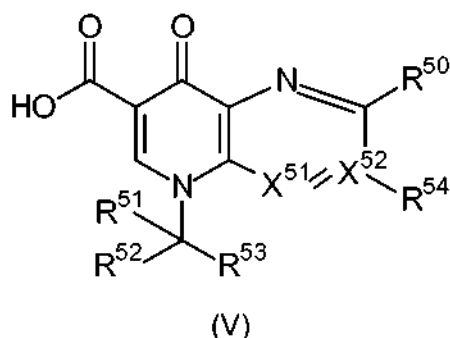
40 El término "cofármaco" se refiere a dos o más compuestos terapéuticos unidos a través de un enlace químico covalente. Una definición detallada se puede encontrar, por ejemplo, en N. Das *et al.*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 41, 2010, 571-588.

45 El término "cocrystal" se refiere a un cristal de múltiples componentes en el que todos los componentes son sólidos en condiciones ambientales cuando están en su forma pura. Estos componentes coexisten en forma de una proporción estequiométrica o no estequiométrica de una molécula diana o ión (es decir, el compuesto de la presente invención) y uno o más agentes formadores de cocrystal molecular neutro. Una discusión detallada se puede encontrar, por ejemplo, en Ning Shan *et al.*, Drug Discovery Today, 13 (9/10), 2008, 440-446 y en D. J. Good *et al.*, Cryst. Growth Des., 9 (5), 2009, 2252-2264.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden proporcionar en forma de un profármaco, es decir, un compuesto que ser metabólica *in vivo* en el metabolito activo. Los profármacos son compuestos en los que COOH está sustituido por C(O)OR; en el que R se selecciona entre H, arilo C_{5-10} , alquil C_{1-6} -arilo C_{5-10} , alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}(-O\text{-alquil } C_{1-6})_n$ (con $n = 1$ a 30), alquil C_{1-6} -C(O)OR, y aril C_{5-10} -C(O)OR.

Compuestos que tienen la fórmula general (V)

55 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general (V).



En las reivindicaciones adjuntas se mencionan ciertas condiciones. Se entiende que cualquiera de los compuestos que están incluidos en cualquiera de las condiciones se puede excluir, ya sea de forma individual o en combinación con otros compuestos, de una o más de las reivindicaciones independientes que tienen una categoría diferente incluso si en la actualidad no se suprime en la reivindicación independiente de esta categoría. También se entiende que la supresión cubre los compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, tautómeros, racematos, enantiómeros, y diastereómeros.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general (V) en la que se aplican las siguientes definiciones.

X^{51} es CH o N. En una realización, X^{51} es CH. En otra realización X^{51} es N.

$X^{52}-R^{54}$ es N o C- R^{57} . En una realización, $X^{52}-R^{54}$ es N. En otra realización $X^{52}-R^{54}$ es C- R^{57} .

X^{53} es NR^{55} , $N(R^{55})C(O)$, $C(O)NR^{55}$, O, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$; $N(R^{55})SO_2$, $SO_2N(R^{55})$, S, SO, o SO_2 ; preferentemente X^{53} es NR^{55} o $N(R^{55})SO_2$; más preferentemente NR^{55} .

R^{50} es -H, -(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), -(arilo opcionalmente sustituido), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), o -alquil C_{1-4} -(arilo opcionalmente sustituido); preferentemente R^{50} es -H, o -(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido).

R^{51} es -H, un grupo -alquilo C_{1-6} , o un grupo -alquilo C_{1-6} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno; preferentemente R^{51} es -H.

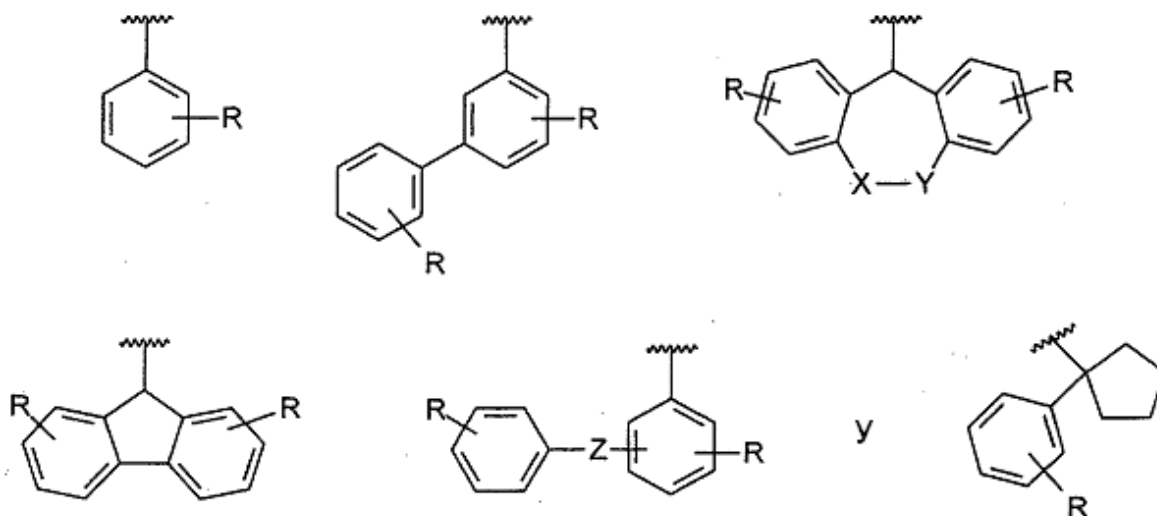
R^{52} es -H, un grupo -alquilo C_{1-6} , o un grupo -alquilo C_{1-6} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno; preferentemente R^{52} es -H.

En una realización, R^{51} y R^{52} se pueden unir en conjunto para formar un anillo carbo o heterocíclico de 3 a 7 miembros.

R^{53} es $-R^{56}$, o $-X^{53}-R^{56}$. En una realización, R^{53} es $-R^{56}$. En una realización alternativa, R^{53} es $-X^{50}-R^{56}$.

R^{55} es -H, -(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), -(arilo opcionalmente sustituido), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), o -alquil C_{1-4} -(arilo opcionalmente sustituido). En una realización preferente R^{55} es -H o -(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido).

R^{56} es -(grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y que contiene al menos un anillo). Preferentemente, el al menos un anillo es aromático tal como un anillo de arilo o heteroarilo. Más preferentemente, R^{56} es un grupo hidrocarburo que contiene de 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos y que contiene al menos dos anillos, en el que el grupo hidrocarburo puede estar opcionalmente sustituido. Incluso más preferentemente, al menos uno de los al menos dos anillos es aromático tal como un anillo de arilo o heteroarilo. Los ejemplos preferentes de R^{56} se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en



X está ausente, CH₂, NH, C(O)NH, S u O. Además,
Y es CH₂.

En una realización alternativa, X e Y se pueden unir en conjunto para formar un anillo anelado, carbo o heterocíclico de 3 a 8 miembros que puede estar saturado o insaturado. Los ejemplos específicos de X-Y incluyen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, y -NH-.

Z es O o S.

R se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -halógeno, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁₋₆.

R⁵⁷ es -H, -Hal o -alquilo C₁₋₆; preferentemente R⁵⁷ es -H, o -alquilo C₁₋₆.

R⁵⁸ es -H, -alquilo C₁₋₆, o -(CH₂CH₂O)_rH; preferentemente R⁵⁸ es -H, o -alquilo C₁₋₆.

R⁵⁹ es -H, o -alquilo C₁₋₆.

R se selecciona independientemente entre -alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -Hal, -CF₃, -CN, -COOR⁵⁸, -OR⁵⁸, -(CH₂)_qNR⁵⁸R⁵⁹, -C(O)-NR⁵⁸R⁵⁹, y -NR⁵⁸-C(O)-alquilo C₁₋₆. preferentemente R es -Hal, -CF₃, o -CN; más preferentemente -Hal, o -CF₃.

q es de 0 a 4.

R es de 1 a 3.

El sustituyente opcional del grupo alquilo, grupo arilo, grupo hidrocarburo y/o grupo cicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en uno o más sustituyentes R, que incluye -alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -Hal, -CF₃, -CN, -COOR⁵⁷, -OR⁵⁷, -(CH₂)_qNR⁵⁷R⁵⁸, -C(O)-NR⁵⁷R⁵⁸, y -NR⁵⁷-C(O)-alquilo C₁₋₆. Preferentemente, el sustituyente opcional del grupo arilo, grupo hidrocarburo y/o grupo cicloalquilo es -halógeno (preferentemente F), -OCH₃ o -CN. Preferentemente, el sustituyente opcional del grupo alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NR⁵⁸R⁵⁸ (en el que cada R⁵⁸ se elige independientemente entre sí), -OH, y -O-alquilo C₁₋₆. Preferentemente el sustituyente del grupo alquilo es -halógeno, más preferentemente F.

Los presentes inventores han encontrado de forma sorprendente que los compuestos de la presente invención que tienen un resto R⁵³ voluminoso tienen propiedades farmacológicas mejoradas en comparación con los compuestos correspondientes que tienen un resto R⁵³ más pequeño. Sin desea quedar ligado por la teoría, se supone que la proteína de la polimerasa viral tiene un bolsillo para unión y que el resto R⁵³ voluminoso de los compuestos de la presente invención llena este bolsillo en una mayor medida. Además se supone que el resto R⁵³ de mayor tamaño es capaz de proporcionar más interacción hidrófoba con el bolsillo que los restos más pequeños tales como metilo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente en forma de una composición farmacéutica que puede comprender opcionalmente uno o más excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante diversas vías bien conocidas, incluyendo administración oral, rectal, intragástrica, intracraneal y parenteral, por ejemplo vías de administración intravenosa, intramuscular, intranasal, intradérmica, subcutáneo, y similares. La administración oral, intranasal y parenteral son particularmente preferentes. Dependiendo de la vía de administración, se requieren diferentes formulaciones farmacéuticas y algunas de ellas pueden requerir que se apliquen revestimientos protectores a la formulación del fármaco para prevenir la degradación de un compuesto de la invención, por ejemplo, en el tracto digestivo.

Por lo tanto, preferentemente, un compuesto de la invención se formula en forma de un jarabe, una infusión o solución de inyección, una pulverización, un comprimido, una cápsula, un comprimido encapsulado, pastilla para chupar, un liposoma, un supositorio, un apósito, una tiritita, una cápsula de retardo, un polvo, o una formulación de liberación lenta. Preferentemente, el diluyente es agua, un tampón, una solución salina tamponada o una solución salina y el vehículo se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en manteca de cacao y vitebesol.

Las formas farmacéuticas preferentes en particular para la administración de un compuesto de la invención son formas adecuadas para uso inyectable e incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma de solución o dispersión final debe ser estéril y fluida. Por lo general, una solución o dispersión de este tipo incluirá un disolvente o medio de dispersión, que contiene, por ejemplo, soluciones acuosas tamponadas con agua, por ejemplo tampones biocompatibles, etanol, poliol, tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, mezclas adecuadas de los mismos, agentes tensioactivos o aceites vegetales. Un compuesto de la invención también se puede formular en liposomas, en particular, para administración parenteral. Los liposomas proporcionan la ventaja de aumentar la semivida en la circulación, si se compara con el fármaco libre y una liberación más uniforme prolongada del fármaco encerrado.

La esterilización de soluciones de infusión o de inyección se puede realizar mediante cualquier número de técnicas reconocidas en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, adición de conservantes tales como agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timersal. Además, en soluciones para infusión o inyección se pueden incorporar agentes isotónicos, tales como azúcares o sales, en particular, cloruro sódico.

La producción de soluciones inyectables estériles que contienen uno o varios de los compuestos de la invención se consigue mediante la incorporación del compuesto respectivo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos ingredientes enumerados anteriormente si fuera necesario seguido de esterilización. Para obtener un polvo estéril, las soluciones anteriores se secan al vacío o se liofilizan según sea necesario. Los diluyentes preferentes de la presente invención son agua, tampones fisiológicos aceptables, soluciones salinas tampón fisiológicas aceptables o soluciones salinas. Los vehículos preferentes son manteca de cacao y vitebesol. Los excipientes que se pueden usar con las diversas formas farmacéuticas de un compuesto de la invención se pueden elegir entre la siguiente lista no limitante:

- a) aglutinantes tales como lactosa, manitol, sorbitol cristalino, fosfatos dibásicos, fosfatos de calcio, azúcares, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, polivinil pirrolidona y similares;
- b) lubricantes tales como estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, leucina, glicéridos y estearil fumaratos de sodio,
- c) agentes disgregantes tales como almidones, croscarmelosa, metil celulosa sódica, agar, bentonita, ácido algínico, carboximetil celulosa, polivinil pirrolidona y similares.

En una realización, la formulación es para administración oral y la formulación comprende uno o más o todos de los siguientes ingredientes: almidón pregelatinizado, talco, povidona K 30, croscarmelosa sódica, estearil fumarato sódico, gelatina, dióxido de titanio, sorbitol, citrato monosódico, goma de xantano, dióxido de titanio, agentes saborizantes, benzoato sódico y sacarina sódica.

Si un compuesto de la invención se administra por vía intranasal en una realización preferente, éste se puede administrar en forma de un inhalador de polvo seco o un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A™) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA™), dióxido de carbono, u otro gas adecuado. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto de la invención, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que además puede contener un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.

Otros excipientes adecuados se pueden encontrar en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Se debe observar que dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el tipo en particular que se puede tratar uno de los compuestos de la invención, así como del paciente respectivo a tratar, por ejemplo el estado de salud general del paciente, etc., se requieren diferentes dosis del compuesto respectivo para obtener un efecto terapéutico o

profiláctico. La determinación de la dosis apropiada está dentro del criterio del médico que trata. Se contempla que la dosis de un compuesto de la invención en el uso terapéutico o profiláctico de la invención debería estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g del principio activo (es decir, el compuesto de la invención) por kg de peso corporal. Sin embargo, en un uso preferente de la presente invención, un compuesto de la invención se administra a un sujeto con necesidad del mismo en una cantidad que varía de 1,0 a 500 mg/kg de peso corporal, que varía preferentemente de 1 a 200 mg/kg de peso corporal. La duración del tratamiento con un compuesto de la invención variará, dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se está tratando y la afección y respuesta idiosincrásica de cada paciente individual. En una realización preferente de un uso profiláctico o terapéutico, se administran de 10 mg a 200 mg el compuesto por vía oral a un adulto al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y/o el grado de exposición a vehículos de enfermedad.

Como se sabe en la técnica, la cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición dada también dependerá de la vía de administración. En general, la cantidad requerida será mayor si la administración se realiza a través del tracto gastrointestinal, por ejemplo, mediante supositorios, rectal, o mediante una sonda intragástrica, y menor si la vía de administración es parenteral, por ejemplo, intravenosa. Por lo general, un compuesto de la invención se administrará en intervalos de 50 mg to 1 g/kg de peso corporal, preferentemente de 10 mg a 500 mg/kg de peso corporal, si se usa administración rectal o intragástrica y en intervalos de 1 a 100 mg/kg de peso corporal si se usa la administración parenteral. Para administración intranasal, se prevén de 1 a 100 mg/kg de peso corporal.

Si se sabe que una persona está en riesgo de desarrollar una enfermedad que se puede tratar con un compuesto de la invención, puede ser posible la administración profiláctica del suero de sangre biológicamente activo o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En estos casos, el compuesto respectivo de la invención se administra preferentemente en dosis preferentes y particularmente preferentes descritas anteriormente sobre una base diaria. Preferentemente, de 0,1 mg a 1 g/kg de peso corporal una vez al día, preferentemente de 10 a 200 mg/kg de peso corporal. Esta administración puede continuar hasta que el riesgo de desarrollar el respectivo trastorno viral haya disminuido. En la mayoría de casos, sin embargo, un compuesto de la invención se administrará una vez que se haya diagnosticado la enfermedad/trastorno. En estos casos es preferente administrar una primera dosis de un compuesto la invención uno, dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para tratar, mejorar o prevenir enfermedades virales. El tipo de enfermedad viral no está limitado en particular. Los ejemplos de posibles enfermedades virales incluyen, pero no se limitan a, enfermedades virales que están causadas por Poxviridae, Herpesviridae, Adenoviridae, Papillomaviridae, Polyomaviridae, Parvoviridae, Hepadnaviridae, Retroviridae, Reoviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Hepeviridae, Caliciviridae, Astroviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Deltavirus, Bornaviridae, y priones. Preferentemente, enfermedades virales que están causadas por Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, más preferentemente enfermedades virales que están causadas por Ortomyxoviridae. Los ejemplos de los diversos virus se proporcionan en la tabla siguiente.

Familia	Virus (ejemplos preferentes)
Poxviridae	Virus de la viruela
	Virus del molusco contagioso
Herpesviridae	Virus del herpes simple Virus de la varicela zóster Citomegalovirus Virus de Epstein Barr Virus del herpes asociado con el sarcoma de Kaposi
Adenoviridae	Adenovirus A-F humano
Papillomaviridae	Virus del papiloma
Polyomaviridae	Virus BK Virus JC
Parvoviridae	Virus B19 Virus 2/3/5 adeno asociado

Familia	Virus (ejemplos preferentes)
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B
Retroviridae	Virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1/2 Virus de la leucemia de linfocitos T humana Virus espumoso humano
Reoviridae	Reovirus 1/2/3 Rotavirus A/B/C Virus de la fiebre de garrapata del Colorado
Filoviridae	Virus del Ébola Virus de Marburg
Paramyxoviridae	Virus 1-4 de la parainfluenza Virus de las paperas Virus del sarampión Virus sincitial respiratorio Hendravirus
Rhabdoviridae	Virus de la estomatitis vesicular Virus de la rabia Virus de Mokola Virus del murciélago europeo Virus de Duvenhage
Orthomyxoviridae	Virus de la gripe tipos A-C
Bunyaviridae	Virus de la encefalitis de California Virus La Crosse Virus de Hantaan Virus de Puumala Virus Sin Nombre Virus de Seúl Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo Virus de Sakhalin Virus del valle del Rift Virus de la fiebre de la mosca de la arena Virus de Uukuniemi
Arenaviridae	Virus de Lassa Virus de coriomeningitis linfocítica Virus de Guanarito Virus de Junin Virus de Machupo Virus de Sabia
Coronaviridae	Coronavirus humano
Picornaviridae	Enterovirus humanos tipos A-D (Poliovirus, Echovirus,

Familia	Virus (ejemplos preferentes)
	Virus Coxsackie A/B) Rinovirus tipos A/B/C Virus de la hepatitis A Parechovirus Virus de la enfermedad de alimento y boca
Hepeviridae	Virus de la hepatitis E
Caliciviridae	Virus de Norwalk Virus de Sapporo
Astroviridae	Astrovirus 1 humano
Togaviridae	Virus de Ross River Virus de Chikungunya Virus de O'nyong-nyong Virus de la rubéola
Flaviviridae	Virus de encefalitis transmitida por garrapatas Virus del Dengue Virus de la fiebre amarilla Virus de la encefalitis japonesa Virus del valle de Murray Virus de la encefalitis de St. Louis Virus del Nilo occidental Virus de la hepatitis C Virus de la hepatitis G Virus de la hepatitis GB
Deltavirus	Deltavirus de hepatitis
Bornaviridae	Bornavirus
Priones	

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se usan para tratar la gripe. La presente invención cubre todos los géneros de virus que pertenecen a la familia de ortomyxoviridae, de forma específica el virus de la gripe de tipo A, B, y C, isavirus, y thogotovirus. Dentro de la presente invención, el término "gripe" incluye gripe causada por cualquier virus de la gripe tal como virus de la gripe de tipo A, B, y C incluyendo sus diversas cepas y aislados, y también cubre en las cepas del virus de la gripe A denominadas comúnmente gripe aviar y gripe porcina. El sujeto a tratar no está limitado en particular y puede ser cualquier vertebrado, tal como pájaros y mamíferos (incluyendo seres humanos).

Sin desear quedar ligado por la teoría, se supone que los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir la actividad de endonucleasa, en particular la del virus de la gripe. De forma más específica, se supone que interfieren directamente con la parte N-terminal de la proteína PA del virus de la gripe, que alberga actividad de endonucleasa y esencial para la replicación del virus de la gripe. La replicación del virus de la gripe se produce en el interior de la célula dentro del núcleo. Por lo tanto, los compuestos diseñados para inhibir la actividad de endonucleasa de PA necesitan cruzar tanto la membrana celular como la membrana nuclear, una propiedad que depende fuertemente de las propiedades fisicoquímicas diseñadas de los compuestos. La presente invención muestra que los compuestos reivindicados tienen actividad inhibitoria de endonucleasa *in vitro* y tienen actividad antiviral *in vitro* en ensayos basados en células.

Una posible medida de la actividad inhibitoria de endonucleasa *in vitro* de los compuestos que tienen la fórmula (V) es el ensayo de actividad de endonucleasa basado en FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) desvelado en el presente documento. Preferentemente, los compuestos presentan un % de reducción de al menos aproximadamente un 50 % a 25 mM en el ensayo de FRET. En este contexto, el % de reducción es el % de reducción de la velocidad de reacción inicial (v_0) medido como aumento de fluorescencia de un sustrato de ARN etiquetado dual escindido por la subunidad de endonucleasa del virus de la gripe (PA-Nter) después de tratamiento con el compuesto en comparación con muestras sin tratar. Preferentemente, los compuestos presentan una CI_{50} inferior a aproximadamente 40 μ M, más preferentemente inferior a aproximadamente 20 μ M, en este ensayo. La concentración inhibitoria semimáxima (CI_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto para inhibir la función biológica o bioquímica y se calculó a partir de las velocidades de reacción iniciales (v_0) en una serie de concentraciones dadas que varían de 100 μ M al menos 2 nM.

Los compuestos que tienen la fórmula general (V) se pueden usar en combinación con uno u otros medicamentos más. El tipo de los otros medicamentos no está limitado en particular y dependerá del trastorno a tratar. Preferentemente, el otro medicamento será un medicamento adicional que sea útil para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad viral, más preferentemente un medicamento adicional que sea útil para tratar, mejorar o prevenir la gripe que ha sido causada por infección por el virus de la gripe y afecciones asociadas con esta infección viral tales como neumonía viral o neumonía bacteriana secundaria y medicamentos para tratar síntomas tales como escalofríos, fiebre, dolor de garganta, dolores musculares, dolor de cabeza grave, tos, debilidad y fatiga. Además, los compuestos que tiene la fórmula general (I) se pueden usar en combinación con antiinflamatorios.

Se prevé que las siguientes combinaciones de medicamentos son particularmente adecuadas:

(i) La combinación con inhibidores endonucleasa y unión de protección (en particular dirección de gripe). Los inhibidores de endonucleasa no están limitados en particular y pueden ser cualquier inhibidor de endonucleasa, en particular cualquier inhibidor de endonucleasa viral. Los inhibidores de endonucleasas precedentes son los que se definen en las solicitudes de Estados Unidos con los números de serie 61/550.045 (presentada el 21 de octubre, 2011), 61/650.713 (presentada el 23 de mayo, 2012), 61/650.725 (presentada el 23 de mayo, 2012) y 61/679.968 (presentada el 6 de agosto, 2012). La divulgación completa de estas solicitudes se incorpora en el presente documento por referencia. En particular, todas las descripciones con respecto a la fórmula general de los compuestos de acuerdo con estas solicitudes de Estados Unidos, las realizaciones preferentes de los diversos sustituyentes así como la utilidad médica y ventajas de los compuestos se incorporan en el presente documento por referencia.

Los inhibidores de endonucleasa preferentes adicionales son los compuestos que tienen la fórmula general (I), se detiene en la solicitud relacionada con el número de expediente del mandatario U2797 US, y los compuestos que tienen la fórmula general (II) como se define la solicitud relacionada con el número de expediente del mandatario U2798 US, que se presentaron en la misma fecha que la presente, cuya divulgación completa se incorpora por referencia. En particular, todas las descripciones con respecto a la fórmula general de estos compuestos, las realizaciones preferentes de los diversos sustituyentes así como la utilidad médica y ventajas de los compuestos se incorporan en el presente documento por referencia. Estos compuestos pueden estar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, cofármaco, cocrystal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero, o diastereómero o mezcla de los mismos.

Los inhibidores de unión de protección no están limitados en particular y pueden ser cualquier inhibidor de unión de protección, en particular cualquier inhibidor de unión de protección viral. Los inhibidores de unión de protección preferentes son los que tienen la fórmula general (II) como se define en la solicitud de Estados Unidos 61/550.057 (presentada el 21 de octubre, 2011) y/o los compuestos desvelados en el documento WO2011/000566, cuya divulgación completa se incorpora por referencia. En particular, todas las descripciones con respecto a la fórmula general de los compuestos de acuerdo con el documento US 61/550.057 o el documento WO2011/000566, las realizaciones preferentes de los diversos sustituyentes así como la utilidad médica y ventajas de los compuestos se incorporan en el presente documento por referencia.

La resistencia generalizada a ambas clases de agentes antivirales para la gripe con licencia (inhibidores del canal iónico M2 (adamantanos) e inhibidores de neuraminidasa (por ejemplo, oseltamivir)) se produce en ambas cepas de la gripe emergentes pandémicas y estacionales, lo que hace que estos fármacos sean de utilidad mínima en la modalidad de tratamiento. Para inhibidores del canal iónico M2, la frecuencia de resistencia viral ha ido en aumento desde 2003 y para la gripe estacional A/H3N2, los adamantanos ahora se consideran ineficaces. Prácticamente todas las cepas 2009 H1N1 y H3N2 estacional son resistentes a los adamantanos (rimantadina y amantadina), y para el oseltamivir, el inhibidor de la neuraminidasa (NAI) más ampliamente prescrito, la OMS informó sobre la emergencia significativa de resistencia de la gripe A/H1 N1 comenzando en la temporada de gripe de 2007/2008; y para el segundo y tercer trimestres de 2008 en el hemisferio sur. En el cuarto trimestre de 2008 se publicaron números incluso más serios (hemisferio norte) en el que un 95 % de todos los aislados sometidos a ensayos no revelaron susceptibilidad al oseltamivir. Teniendo en cuenta el hecho de que ahora la mayoría de los gobiernos nacionales han estado almacenando los NAI como parte de su plan de preparación para una pandemia de gripe, es evidente que la demanda de nuevos fármacos eficaces, está creciendo de forma significativa. Para abordar la necesidad de terapias más eficaces, se han realizado estudios preliminares que usan combinaciones dobles o incluso triples de fármacos antivirales con diferentes mecanismos de acción. Se analizaron adamantanos e inhibidores de neuraminidasa en combinación *in vitro* e *in vivo* y se encontró que

actuaban de forma altamente sinérgicas. Sin embargo, se sabe que para ambos tipos de agentes antivirales, surgen virus resistentes con bastante rapidez y este problema no se resuelve mediante la combinación de estos fármacos antivirales establecidos.

Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son nuevos fármacos que se dirigen a la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos frente a la unión de protección y sitios activos de endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por virus mediante la detención del ciclo de reproducción viral. Estas dos dianas se localizan dentro de distintas subunidades del complejo de polimerasa y por lo tanto representan dianas farmacológicas únicas. Debido al hecho de que se requieren ambas funciones para el denominado mecanismo de "agarre de la protección" que es esencial para la transcripción viral, se espera que la inhibición simultánea de ambas funciones actúe de forma altamente sinérgica. Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría dar como resultado concentraciones de sustancia más bajas y por lo tanto un aumento de las relaciones de dosis-respuesta y mejores perfiles de efectos secundarios.

Ambos sitios activos están altamente conservados entre todas las cepas de la gripe A (por ejemplo, aviar y humana) e incluso los virus de la gripe B y, por lo tanto, este alto grado de conservación de secuencia sustenta la percepción de que estas dianas probablemente no van a desencadenar la generación rápida de virus resistentes. Además, una interacción próxima con proteínas hospedadoras hace que estas proteínas virales sean menos propensas a las mutaciones. Por lo tanto, los inhibidores de endonucleasa y de unión de protección individualmente y en combinación son fármacos candidatos ideales para combatir la gripe tanto estacional como pandémica, independientemente de la cepa del virus.

La combinación de un inhibidor de la endonucleasa y un inhibidor de unión de protección o un inhibidor de polimerasa específico dual que se dirige tanto al sitio activo de endonucleasa como al dominio de unión de protección podría ser eficaz frente a cepas de virus resistentes frente a adamantanos e inhibidores de neuraminidasa y además combinar la ventaja de una baja susceptibilidad a la generación de resistencia con actividad frente a una amplia gama de cepas de virus.

(ii) La combinación de inhibidores de diferentes dianas antivirales (en particular la dirección del virus de la gripe) centrándose en la combinación con (preferentemente el virus de la gripe) inhibidores de polimerasa como terapia de combinación dual o múltiple. Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son nuevos fármacos que se dirigen a la actividad de transcripción y replicación de la polimerasa. Los inhibidores selectivos frente a la polimerasa viral atenúan fuertemente la infección por virus al detener el ciclo de reproducción viral. Se espera que la combinación de un inhibidor de la polimerasa que se dirige de forma específica a una diana intracelular viral con un inhibidor de una diana antiviral diferente actúe de forma altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción completamente diferentes que requieren diferentes propiedades farmacocinéticas que actúen de forma ventajosa y de manera sinérgica con respecto a la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría dar como resultado concentraciones de sustancia menores y por lo tanto un aumento de las relaciones de dosis-respuesta y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas que se han descrito anteriormente para inhibidores de polimerasa podrían prevalecer para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de polimerasa. Por lo general, al menos un compuesto seleccionado entre el primer grupo de inhibidores de polimerasa (por ejemplo, inhibidores de unión de protección y de endonucleasa) se combinan con al menos un compuesto seleccionado entre el segundo grupo de inhibidores de polimerasa.

El primer grupo de inhibidores de polimerasa que se puede usar en este tipo de terapia de combinación incluye, pero no se limita a, los compuestos que tienen la fórmula (V).

El segundo grupo de inhibidores de polimerasa que se pueden usar en este tipo de terapia de combinación incluye, pero no se limita a, los compuestos que tienen la fórmula general (I) como se define en la solicitud de Estados Unidos con el número de serie 61/550.045 presentada el 21 de octubre, 2011, los compuestos que tienen la fórmula general (II) como se define en la solicitud Estados Unidos 61/550.057 presentada el 21 de octubre, 2011, los compuestos desvelados en los documentos WO 2011/000566, WO 2010/110231, WO 2010/110409, WO 2006/030807 o US 5.475.109 así como flutimida y análogos, favipiravir y análogos, galato de epigallocatequina y análogos, así como análogos de nucleósido tales como ribavirina.

(iii) La combinación de inhibidores de polimerasa con inhibidores de neuraminidasa. Los inhibidores de polimerasa del virus de la gripe son nuevos fármacos que se dirigen a la actividad de transcripción y replicación de la polimerasa. La combinación de un inhibidor de polimerasa que se dirige de forma específica a una diana intracelular viral con un inhibidor de una diana antiviral extracelular diferente, especialmente se espera que la neuraminidasa (por ejemplo, viral) actúe de forma altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos diferentes tipos de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción completamente diferentes que requieren diferentes propiedades farmacocinéticas que actúen de forma ventajosa y sinérgica sobre la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría dar como resultado una disminución de las concentraciones de sustancia y por lo tanto un aumento de las relaciones de dosis-respuesta y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas anteriormente para inhibidores de polimerasa podrían prevalecer para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de polimerasa.

Por lo general, al menos un compuesto seleccionado entre el primer grupo de inhibidores de polimerasa mencionado anteriormente se combina con al menos un inhibidor de neuraminidasa.

El inhibidor de neuraminidasa (en particular el inhibidor de neuraminidasa de la gripe) no está limitado de forma específica. Los ejemplos incluyen zanamivir, oseltamivir, peramivir, KDN DANA, FANA, y derivados de

ciclopentano.

(iv) La combinación de inhibidores de polimerasa con inhibidores del canal M2

Los inhibidores de polimerasa del virus de la gripe son nuevos fármacos que se dirigen a la actividad de transcripción y replicación de la polimerasa. Se espera que la combinación de un inhibidor de polimerasa que se dirige de forma específica a una diana intracelular viral con un inhibidor de una diana antiviral extracelular y citoplasmática diferente, especialmente el canal iónico M2 viral, actúe de forma altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos diferentes tipos de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción completamente diferentes que requieren diferentes propiedades farmacocinéticas que actúen de forma ventajosa y sinérgica sobre la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría dar como resultado una disminución de las concentraciones de sustancia y por lo tanto un aumento de las relaciones de dosis-respuesta y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas anteriormente para inhibidores de polimerasa podrían prevalecer para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de polimerasa.

Por lo general, al menos un compuesto seleccionado entre el primer grupo de inhibidores de polimerasa mencionado anteriormente se combina con al menos un inhibidor del canal M2.

El inhibidor del canal M2 (en particular el inhibidor del canal M2 de la gripe) no está limitado de forma específica. Los ejemplos incluyen amantadina y rimantadina.

(v) La combinación de inhibidores de polimerasa con inhibidores de alfa glucosidasa

Los inhibidores de polimerasa del virus de la gripe son nuevos fármacos que se dirigen a la actividad de transcripción y replicación de la polimerasa. Se espera que la combinación de un inhibidor de polimerasa que se dirige de forma específica a una diana intracelular viral, con un inhibidor de una diana de célula hospedadora diferente, especialmente alfa glucosidasa, actúe de forma altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos diferentes tipos de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción completamente diferentes que requieren diferentes propiedades farmacocinéticas que actúen de forma ventajosa y sinérgica sobre la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría dar como resultado una disminución de las concentraciones de sustancia y por lo tanto un aumento de las relaciones de dosis-respuesta y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas anteriormente para inhibidores de polimerasa podrían prevalecer para combinaciones de inhibidores medianas celulares que interactúan por la replicación viral con inhibidores de polimerasa.

Por lo general, al menos un compuesto seleccionado entre el primer grupo de inhibidores de polimerasa mencionado anteriormente se combina con al menos un inhibidor de alfa glucosidasa.

El inhibidor de alfa glucosidasa no está limitado de forma específica. Los ejemplos incluyen los compuestos que se describen en Chang *et al.*, Antiviral Research 2011, 89, 26-34.

(vi) La combinación de inhibidores de polimerasa con ligandos de otras dianas de gripe

Los inhibidores de polimerasa del virus de la gripe son nuevos fármacos que se dirigen a la actividad de transcripción y replicación de la polimerasa. Se espera que la combinación de un inhibidor de polimerasa que se dirige de forma específica a una diana intracelular viral con un inhibidor de diferentes dianas antivirales extracelulares, citoplasmáticas o nucleicas actúe de forma altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos diferentes tipos de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción completamente diferentes que requieren diferentes propiedades farmacocinéticas que actúen de forma ventajosa y sinérgica sobre la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría dar como resultado una disminución de las concentraciones de sustancia y por lo tanto un aumento de las relaciones de dosis-respuesta y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas anteriormente para inhibidores de polimerasa podrían prevalecer para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de polimerasa.

Por lo general, al menos un compuesto seleccionado entre el primer grupo de inhibidores de polimerasa mencionado anteriormente se combina con al menos un ligando de otra diana de gripe.

El ligando de otra diana de gripe no está limitado de forma específica. Los ejemplos incluyen compuestos que actúan en la proteína de fusión de sialidasa (por ejemplo, Fludase (DAS181), los ARNsi y oligonucleótidos de fosforotioato), inhibidores de transducción de señales (por ejemplo, ErbB tirosina quinasa, familia de Abl quinasa, MAP quinasas, activación mediada por PKCa de la señalización de ERK) así como interferón (inductores).

(vii) La combinación de inhibidores de polimerasa (preferentemente gripe) con un compuesto usado como un adyuvante para minimizar los síntomas de la enfermedad (antibióticos, agentes antiinflamatorios tales como inhibidores de la COX (por ejemplo, inhibidores de COX-1/COX-2, inhibidores de COX-2 selectivos), inhibidores de lipoxigenasa, ligandos de EP (en particular ligandos de EP4), ligandos de bradiquinina, y/o ligandos cannabinoides (por ejemplo, agonistas de CB2)). Los inhibidores de polimerasa del virus de la gripe son nuevos fármacos que se dirigen a la actividad de transcripción y replicación de la polimerasa. La combinación de un inhibidor de polimerasa que se dirige de forma específica a una diana intracelular viral con un compuesto usado como un adyuvante para minimizar los síntomas de la enfermedad y que las consecuencias patológicas causales y sintomáticas de la infección viral.

Se espera que esta combinación actúe de forma sinérgica porque estos tipos de fármacos diferentes presentan mecanismos de acción completamente diferentes que requieren diferentes propiedades farmacocinéticas que actúen de forma ventajosa y sinérgica en la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría dar como resultado concentraciones de sustancia más bajas y por lo tanto un aumento de las relaciones de dosis-respuesta y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas que se han descrito anteriormente para inhibidores de polimerasa podrían prevalecer para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de polimerasa.

Diversas modificaciones y variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la materia sin apartarse del alcance de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferentes específicas, se debería entender que la invención tal como se reivindica no se debería limitar excesivamente a tales realizaciones específicas. De hecho, se pretende que diversas modificaciones de los modos descritos para realizar la invención, que son evidentes para los expertos en los campos pertinentes, estén cubiertas por la presente invención.

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de la presente invención y no se debería interpretar que limitan el alcance de la invención como se indica con las reivindicativas adjuntas en modo alguno.

Ejemplos

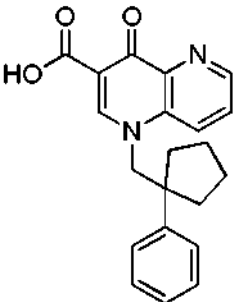
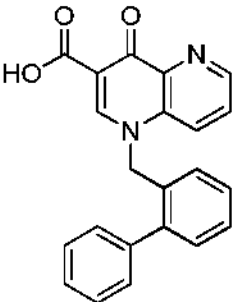
Ensayo de actividad de endonucleasa por FRET

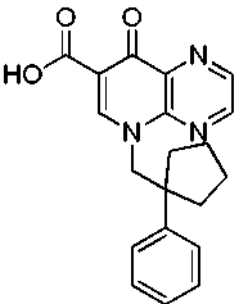
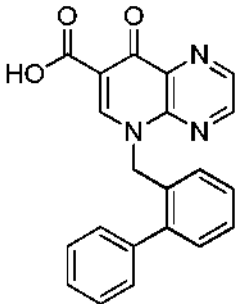
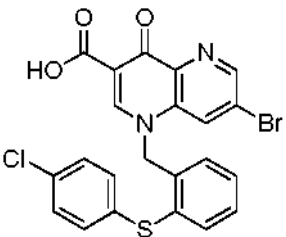
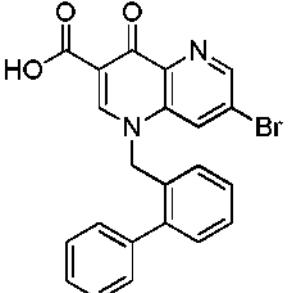
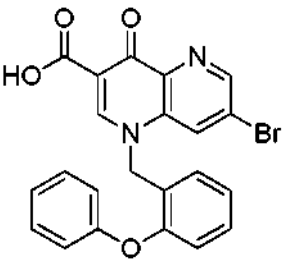
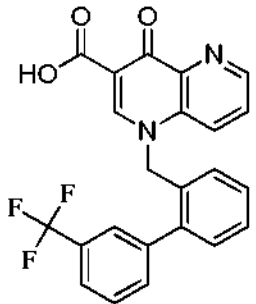
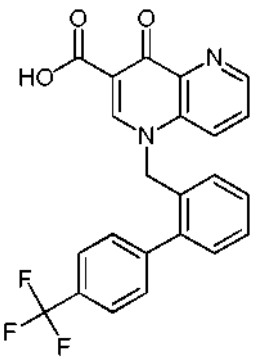
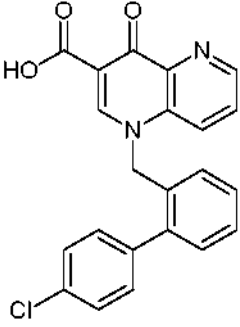
El fragmento PA-Nter (aminoácidos 1 - 209) del virus de la gripe A (IAV) que alberga la actividad de endonucleasa de la gripe se generó y se purificó como se describe en Dias *et al.*, Nature 2009; abril de 16; 458 (7240), 914-918. La proteína se disolvió en tampón que contenía Tris 20 mM a pH 8,0 NaCl, 100 mM y β -mercaptoetanol 10 mM y alícuotas se almacenaron a -20 °C.

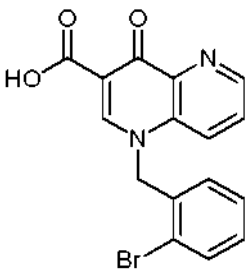
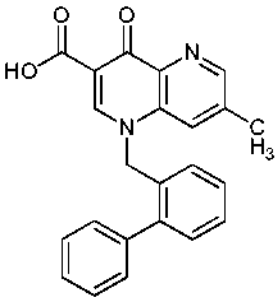
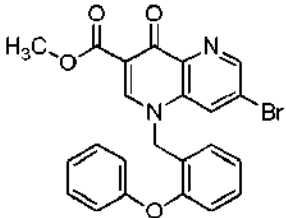
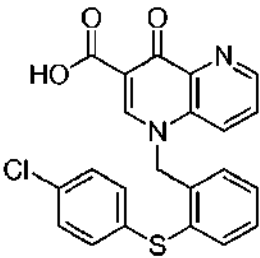
Un oligo ARN etiquetado de forma dual de 20 bases con fluoróforo 5'-FAM e interruptor 3'-BHQ1 se usó como un sustrato a escindir mediante la actividad de endonucleasa del PA-Nter. La escisión del sustrato de ARN libera el fluoróforo del interruptor dando como resultado un aumento de la señal fluorescente.

Todos los componentes del ensayo se diluyeron en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 20 mM a pH 8,0, NaCl 100 mM, $MnCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM y β -mercaptoetanol 10 mM. La concentración final de PA-Nter era de 0,5 μ M y 1,6 μ M de sustrato de ARN. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y generalmente se sometieron a ensayo a dos concentraciones o una serie de concentraciones dando como resultado una concentración final de DMSO en el pocillo de la placa de un 0,5 %. En esos casos en los que los compuestos no eran solubles a esa concentración, se sometieron a ensayo a la concentración soluble más elevada.

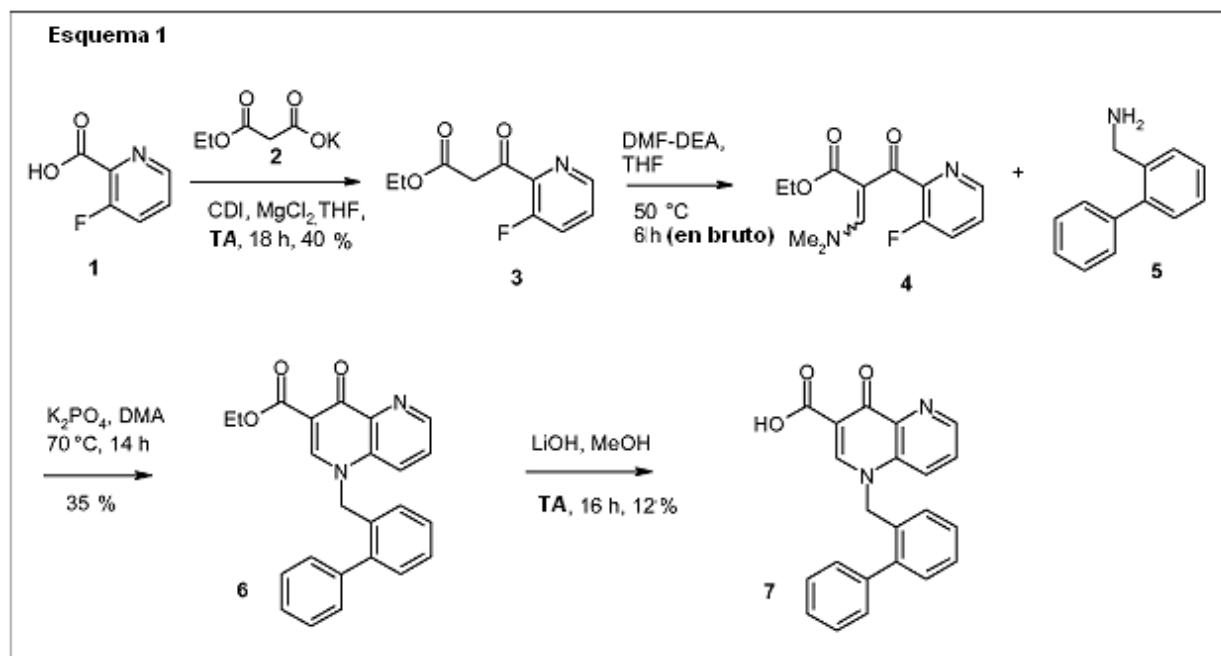
En los pocillos de placas de microtitulación de 384 pocillos de color blanco (PerkinElmer) se proporcionaron 5 μ l de cada dilución de compuesto en ocho replicados. Después de la adición de dilución de PA-Nter, las placas se cerraron herméticamente y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de sustrato de ARN 1,6 μ M diluido en tampón de ensayo. Posteriormente, el aumento de la señal de fluorescencia del ARN escindido se midió en un lector de microplacas (Synergy HT, Biotek) a una longitud de onda de excitación de 485 nm y de emisión de 535 nm. El intervalo de lectura cinética fue de 35 segundos a una sensibilidad de 35. Los datos de la señal de fluorescencia durante un periodo de 20 min se usaron para calcular la velocidad inicial (v_0) de la escisión del sustrato. La lectura final era un % de reducción de v_0 de las muestras tratadas un compuesto en comparación con las no tratadas. La concentración inhibitoria semimáxima (CI_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica y se calculó a partir de las velocidades de reacción iniciales (v_0) en una serie de concentraciones dada que variaban de un máximo de 100 μ M a al menos 2 nM.

Fórmula n.º	FRET	Fórmula n.º	FRET
	$CI_{50} = 0,6 \mu M$		$CI_{50} = 0,76 \mu M$

Fórmula n.º	FRET	Fórmula n.º	FRET
	$Cl_{50} = 9,7 \mu M$		$Cl_{50} = 7,8 \mu M$
	6 % @ 1 μM	 (19)	$Cl_{50} = 1,5 \mu M$
 (23)	14 % @ 1 μM	 (33)	$Cl_{50} = 0,5 \mu M$
 (38)	$Cl_{50} = 6,76 \mu M$	 (29)	$Cl_{50} = 0,43 \mu M$

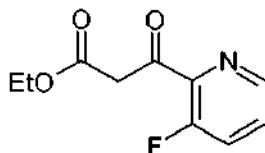
Fórmula n.º	FRET	Fórmula n.º	FRET
	7 % @ 1 µM	 (21)	Cl ₅₀ = 0,57 µM
	33 % @ 1 µM	 (27)	Cl ₅₀ = 5,6 µM

Ruta de síntesis para (7):



Experimental:

Preparación de (3):



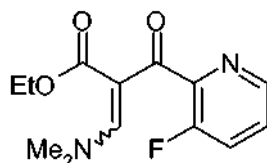
Éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-oxo-propiónico

A una solución de malonato de etilo y potasio (2) (452 mg, 2,66 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió MgCl_2 (202 mg, 2,13 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. En otro matraz se tomó una solución de ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico (1) (250 mg, 1,77 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió CDI (carbonildiimidazol) (489 mg, 3,01 mmol) a 10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación esta mezcla de reacción se añadió a la suspensión mencionada anteriormente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de finalizar la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró.

El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice normal (usando un 2 % de metanol : diclorometano) para obtener el éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-oxo-propiónico (3) (150 mg, 40 %) en forma de un líquido pegajoso.

LC-MS: 212,4 (M+H).

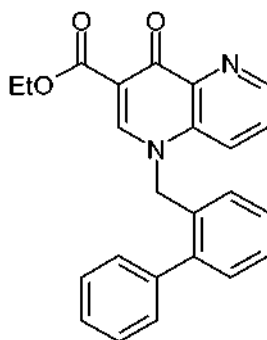
Preparación de (4):



Éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-acrílico

A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-oxo-propiónico (3) (15 mg, 0,07 mmol) en 3-hidroxitetrahydrofurano (2 ml) se añadió lentamente dietilacetato de dimetilformamida (0,085 ml, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. Después de finalizar la reacción, el disolvente se evaporó al vacío para obtener el éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-acrílico (4) en bruto (18 mg, en bruto) en forma de un líquido pegajoso de color marrón. LC-MS: 267,4 (M+H). El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Preparación de (6):

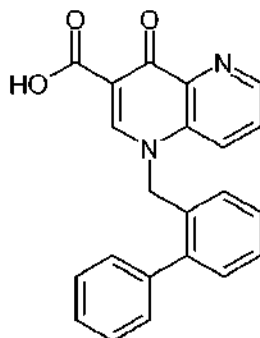


Éster etílico del ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico

A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-acrílico (4) (18 mg, 0,067 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) se añadió K_3PO_4 (28 mg, 0,14 mmol) seguido de C-bifenil-2-il-metilamina (5) (11 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 14 h. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice normal (3 % de metanol : diclorometano) para obtener el éster etílico del ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (6) (9 mg, 35 %) en forma de un sólido pegajoso.

LC-MS: 385,4 (M+H).

Preparación de (7):

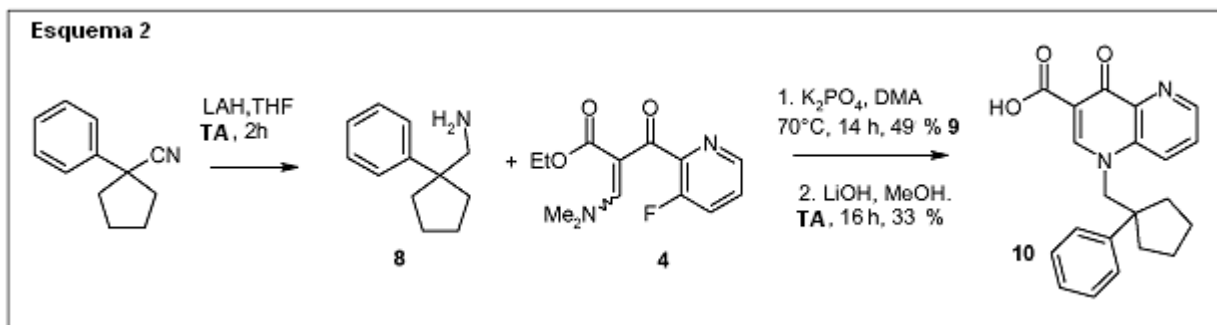


Ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico

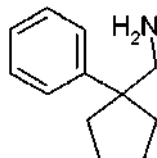
A una solución agitada de éster etílico del ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (6) (850 mg, 2,4 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió LiOH-H₂O (100,2 mg, 4,8 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. Después de finalizar la reacción, el disolvente se retiró de la reacción por destilación y se diluyó con agua. La parte acuosa se acidificó con HCl 2 N, se extrajo con EtOAC y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada. Se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y el residuo se purificó por HPLC Preparativa para obtener ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (7) (88 mg, 11 %) en forma de un sólido blanquecino.

LC-MS: 357,4 (M+H).

Ruta de síntesis para 10:



Preparación de (8):

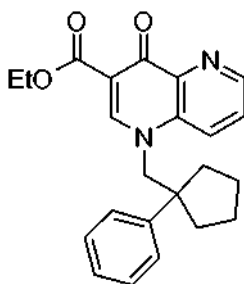


C-(1-Fenil-ciclopentil)-metilamina

A una solución agitada de 1-fenil-ciclopentanocarbonitrilo (4 g, 23,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio lentamente (1 M en tetrahidrofurano, 70 ml, 70,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de Na₂SO₄ lentamente a 0 °C. A continuación se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. La parte orgánica se concentró para obtener C-(1-fenil-ciclopentil)-metilamina (8) (2,5 g, en bruto) en forma de un líquido.

LC-MS: 176,2 (M+H).

Preparación de (9):

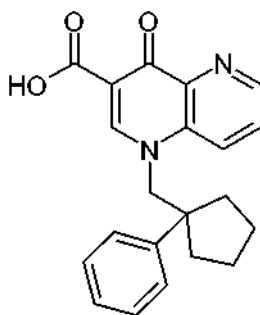


Éster etílico del ácido 4-oxo-1-(1-fenil-ciclopentilmetil)-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico

El éster etílico del ácido 4-oxo-1-(1-fenil-ciclopentilmetil)-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (9) (140 mg, 49,46 %) se sintetizó en forma de un líquido pegajoso a partir de 200 mg de éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-acrílico (4) siguiendo el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (6).

LC-MS: 377,4 (M+H).

Preparación de (10):

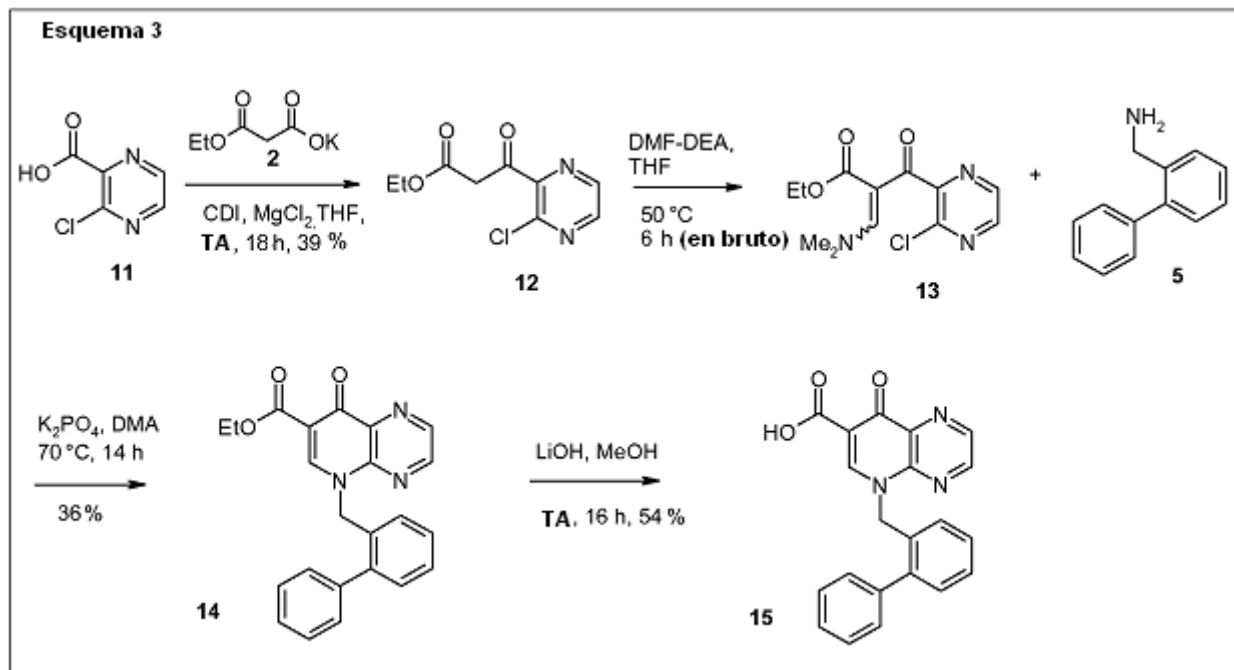


Ácido 4-oxo-1-(1-fenil-ciclopentilmetil)-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico

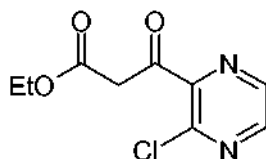
El ácido 4-oxo-1-(1-fenil-ciclopentilmetil)-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (10) (310 mg, 33,46 %) se sintetizó en forma de un sólido de color blanquecino a partir de 1 g de éster etílico del ácido 4-oxo-1-(1-fenil-ciclopentilmetil)-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (9) siguiendo el procedimiento descrito para el ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (7).

LC-MS: 349,4 (M+H).

Ruta de síntesis para 15:



5 Preparación de (12):

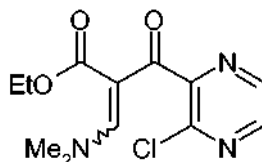


Éster etílico del ácido 3-(3-cloro-pirazin-2-il)-3-oxo-propiónico

10 El éster etílico del ácido 3-(3-cloro-pirazin-2-il)-3-oxo-propiónico (12) (2 g, 39,54 %) se sintetizó en forma de un líquido de color amarillo a partir de 3,5 g de ácido 3-cloro-pirazina-2-carboxílico (11) y 5,64 g de malonato de etilo y potasio (2) siguiendo el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-oxo-propiónico (3).

15 LC-MS: 229,2 (M+H).

Preparación de (13):

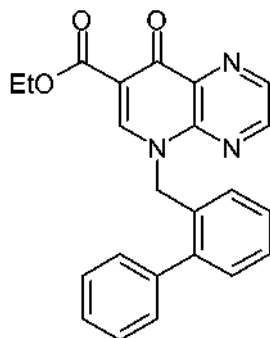


20 Éster etílico del ácido 2-(3-cloro-pirazin-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrílico

25 El éster etílico del ácido 2-(3-cloro-pirazin-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrílico (13) (1,2 g, en bruto) se sintetizó en forma de un líquido pegajoso a partir de 1 g de éster etílico del ácido 3-(3-cloro-pirazin-2-il)-3-oxo-propiónico (12) siguiendo el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido de 3-dimetilamino-2-(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-acrílico (4).

LC-MS: 284,4 (M+H).

Preparación de (14):

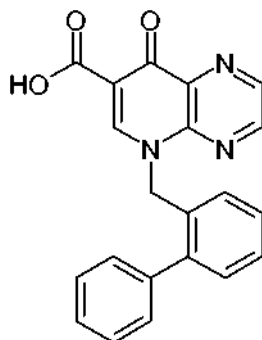


5 Éster etílico del ácido 5-bifenil-2-ilmetil-8-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

El éster etílico del ácido 5-bifenil-2-ilmetil-8-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (14) (0,600 g, 36,71 %) se sintetizó en forma de un sólido pegajoso de color marrón a partir de 1,2 g de éster etílico del ácido 2-(3-cloropirazin-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrílico (13) siguiendo el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (6).

LC-MS: 386,0 (M+H).

Preparación de (15):

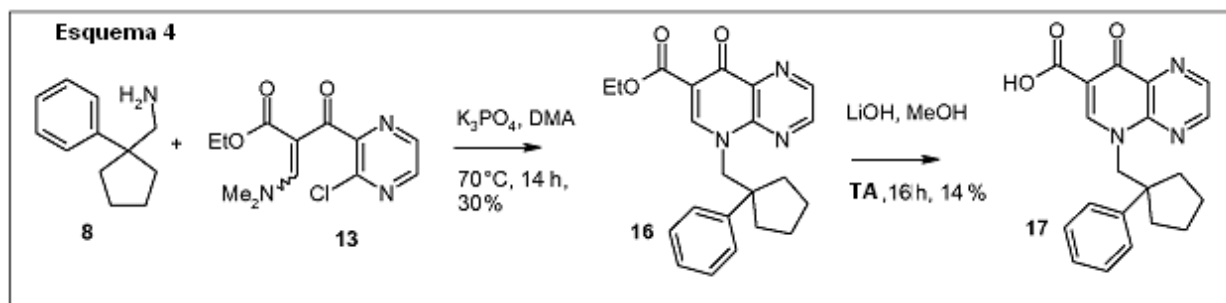


Ácido 5-bifenil-2-ilmetil-8-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

20 El ácido 5-bifenil-2-ilmetil-8-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (15) (300 mg, 54 %) se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 600 mg de éster etílico del ácido 5-bifenil-2-ilmetil-8-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (14) siguiendo el procedimiento descrito para el ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (7).

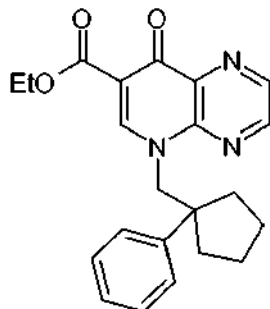
25 LC-MS: 358,4 (M+H).

Ruta de síntesis para 17:



30

Preparación de (16):

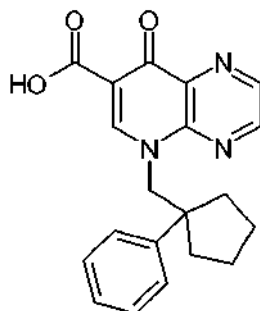


5 Éster etílico del ácido 8-oxo-5-(1-fenil-ciclopentilmetil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

El éster etílico del ácido 8-oxo-5-(1-fenil-ciclopentilmetil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (16) (600 mg, 30 %) se sintetizó en forma de un líquido pegajoso de color marrón a partir de 1,5 g de éster etílico del ácido 2-(3-cloro-pirazin-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrílico (13) siguiendo el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (6).

LC-MS: 378,4 (M+H).

Preparación de (17):



Ácido 8-oxo-5-(1-fenil-ciclopentilmetil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico

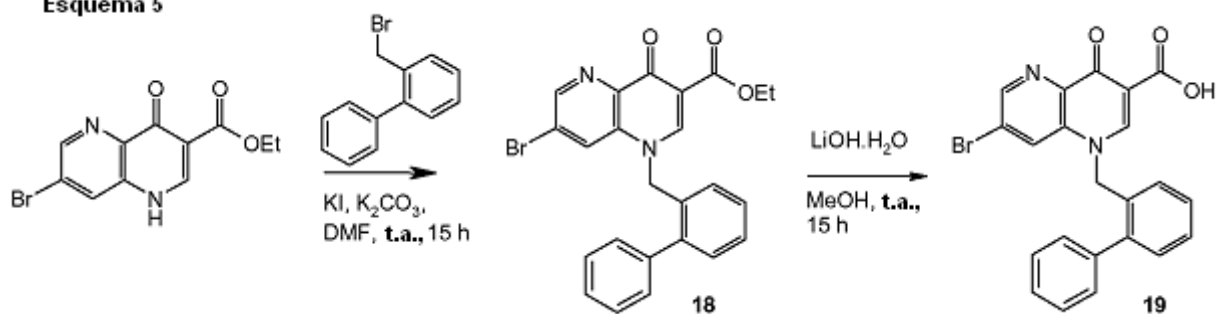
20 El ácido 8-oxo-5-(1-fenil-ciclopentilmetil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (17) (70 mg, 14 %) se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo a partir de 550 mg de éster etílico del ácido 8-oxo-5-(1-fenil-ciclopentilmetil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazina-7-carboxílico (16) siguiendo el procedimiento descrito para el ácido 1-bifenil-2-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridina-3-carboxílico (7).

25 LC-MS: 350,4 (M+H).

Los siguientes eductos (derivados del ácido 4-oxo-1,4-dihidro[1,5]naftiridina-3-carboxílico sustituidos) se sintetizaron de acuerdo con la bibliografía:

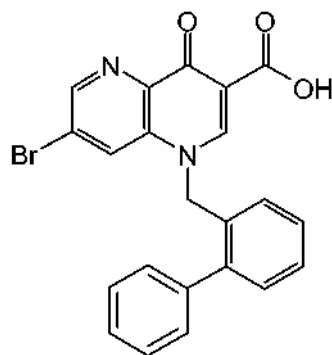
30 Referencia 1: JCS, Perkin Trans 1: 1980, 1347-1351,
Referencia 2: Bioorg. Med. Chem. Lett; 2010, 20, 2533-2537.

Esquema 5



Preparación de (19):

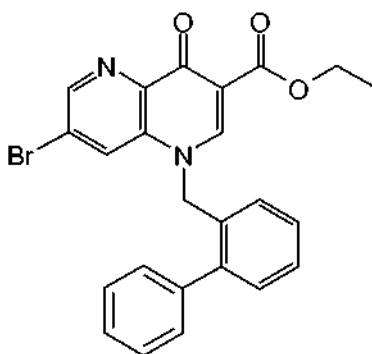
- 5 Ácido 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (19)



Etapa 1

10

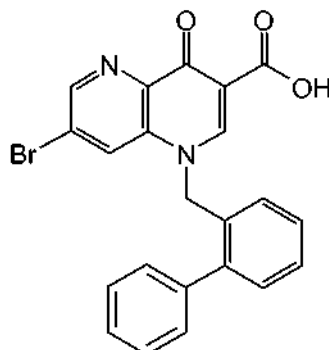
- 1-(Bifenil-2-ilmetil)-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (18)



- 15 A una mezcla de 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,34 mmol), 2-(bromometil)bifenilo (91,5 mg, 0,370 mmol), carbonato potásico (140 mg, 1,01 mmol) y yoduro potásico (5,59 mg, 0,034 mmol) en un vial de 20 ml se añadió dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La línea de nitrógeno se retiró de la mezcla de reacción y la suspensión de color marrón claro se agitó durante 3 días a temperatura ambiente momento en el que el análisis de LCMS indicaba la presencia de la masa deseada. A continuación, se diluyó con -10 ml de agua y la solución turbia resultante se vertió en aprox. 100 ml de agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua y hexanos. Después de secar al aire, se aislaron 116 mg de 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (18) (rendimiento de un 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 20
- 25 LC/MS calcd. para C₂₄H₁₉BrN₂O₃ (m/e) 463,32, obsd. 465,2 [M+H, ES⁺].

Etapa 2

Ácido 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (19)



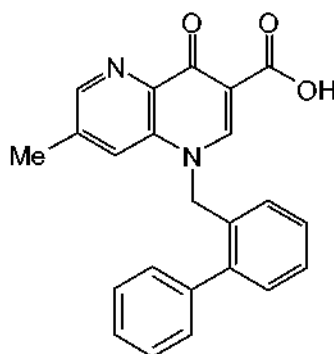
A una solución incolora de 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (18) (50 mg, 0,11 mmol) en metanol (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio sólido (22,6 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. La solución incolora resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y el metanol se retiró al vacío. La solución acuosa básica resultante se diluyó con agua (-50 ml) y NaOH 1,0 N (-10 ml) y a continuación se neutralizó con HCl 1,0 N. Los sólidos de color blanquecino resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua y hexanos. Después de secar al aire, se aislaron 32 mg de ácido 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (19) (rendimiento de un 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,9 (s, 1 H), 8,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,2 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,26-7,48 (m, 9H), 5,8 (s, 2H).

LC/MS calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (m/e) 435,27, obsd. 437,1 $[\text{M}+\text{H}, \text{ES}^+]$.

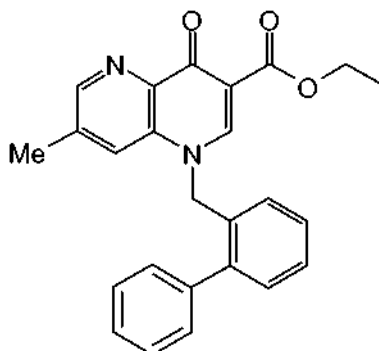
Preparación de (21):

Ácido 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (21)



Etapa 1

1-(Bifenil-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (20)



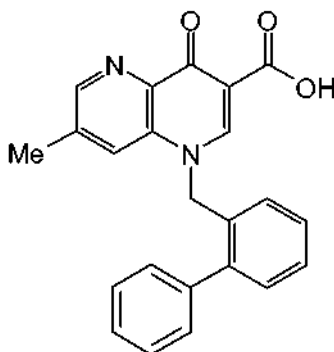
El cloruro de cinc sólido (409 mg, 3,00 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml se fundió a alto vacío mediante calentamiento con una pistola de calor durante 10 minutos. A continuación, el mismo se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml).

En otro matraz de fondo redondo de 25 ml de 2 bocas se añadió una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio (1,00 ml, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano hasta una solución de tetrahidrofurano (3 ml) puro. La solución resultante se enfrió a -70 °C y a continuación se añadió la solución de cloruro de cinc preparada anteriormente. Como resultado, se formó un precipitado de color blanco que a continuación se permitió que se calentara a aprox. 0 °C en 10 minutos. La suspensión de color blanco resultante se usó directamente. Otro matraz de fondo redondo de 50 ml de 2 bocas se cargó con acetato de paladio (II) (67,4 mg, 0,3 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (246 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, este se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Después de 5 minutos, se añadió una solución de 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (695 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), seguido de la suspensión de color blanco preparada anteriormente de cloruro de metilcinc y magnesio en tetrahidrofurano. La suspensión de color marrón resultante se calentó a 55 °C y se agitó durante 15 h momento en el que se convirtió en una solución de color negro y el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y el compuesto orgánico se extrajo en acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron el producto en bruto (1,2 g) que se purificó usando una cromatografía en columna ISCO (80 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y a continuación con un 10 % de metanol y diclorometano. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para obtener 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (20) (80 mg, rendimiento de un 13,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC/MS calcd. para C₂₅H₂₃N₂O₃ (m/e) 398,4, obsd. 399,2 [M+H, ES⁺].

Etapa 2

Ácido 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (21)



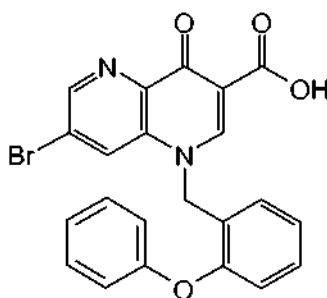
A una solución de 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (20) (80 mg, 0,2 mmol) en metanol (10 ml) se añadió el monohidrato de hidróxido de litio sólido (168 mg, 4,02 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Éste proporcionó una solución transparente en 30 minutos y esta

solución de color amarillo claro se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, éste se diluyó con agua y el metanol se retiró al vacío. La fase acuosa básica se diluyó con agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 ml) para retirar cualquier impureza neutra. A continuación, la fase acuosa básica se neutralizó con HCl 1,0 N. A continuación, el ácido se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron los sólidos de color amarillo que se disolvieron en acetonitrilo y agua. La mezcla se congeló y a continuación se liofilizó a alto vacío para obtener ácido 1-(bifenil-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (21) (15 mg, rendimiento de un 20 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,9 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,19-7,48 (m, 9H), 5,78 (s, 2H), 2,4 (s, 3H). LC/MS calcd. para C₂₃H₁₈N₂O₃ (m/e) 370,4, obsd. 371,2 [M+H, ES⁺].

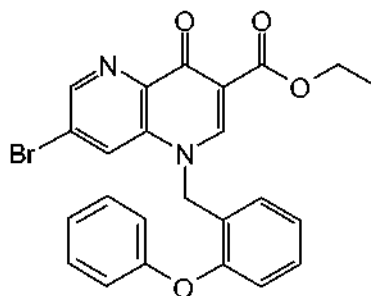
Preparación de (23):

Ácido 7-bromo-4-oxo-1-(2-fenoxibencil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (23)



Etapas 1

7-Bromo-4-oxo-1-(2-fenoxibencil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (22)

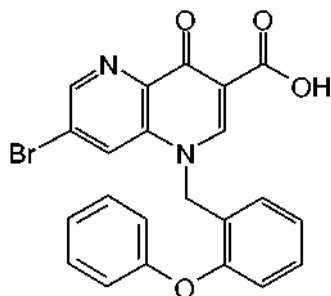


A una mezcla de 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,51 mmol), 1-(clorometil)-2-fenoxibenceno (121 mg, 0,56 mmol), carbonato potásico (209 mg, 1,51 mmol) y yoduro potásico (92,2 mg, 0,56 mmol) en un vial de 20 ml se añadió dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La línea de nitrógeno se retiró de la mezcla de reacción y la suspensión de color marrón claro se agitó durante 2 días a temperatura ambiente momento en el que el análisis de LCMS indicaba la presencia de la masa deseada. A continuación, se añadieron aprox. 10 ml de agua y la solución turbia resultante se vertió en aprox. 100 ml de agua con agitación con una espátula. Los sólidos de color blanco resultantes se extrajeron en acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron 7-bromo-4-oxo-1-(2-fenoxibencil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (22) (232 mg, rendimiento de un 96 %) en forma de un aceite de color marrón.

LC/MS calcd. para C₂₄H₁₉BrN₂O₄ (m/e) 479,32, obsd. 481,1 [M+H, ES⁺].

Etapa 2

Ácido 7-bromo-4-oxo-1-(2-fenoxibencil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (23)



5

A una solución de color marrón claro de 7-bromo-4-oxo-1-(2-fenoxibencil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (22) (230 mg, 0,5 mmol) en metanol (20 ml) se añadió el monohidrato de hidróxido de litio sólido (438 mg, 10,4 mmol) a temperatura ambiente. La solución de color marrón claro resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, éste se diluyó con agua y el metanol se retiró al vacío. La pasta de color marrón resultante era difícil de disolver en NaOH 1,0 N y agua. A continuación, las impurezas neutras se extrajeron en acetato de etilo y la fase acuosa básica se diluyó con agua (-100 ml). A continuación, la solución acuosa básica se neutralizó con HCl 1,0 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua y hexanos. Después de secar al aire, se aislaron 40 mg de ácidos 7-bromo-4-oxo-1-(2-fenoxibencil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (23) (rendimiento de un 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

10

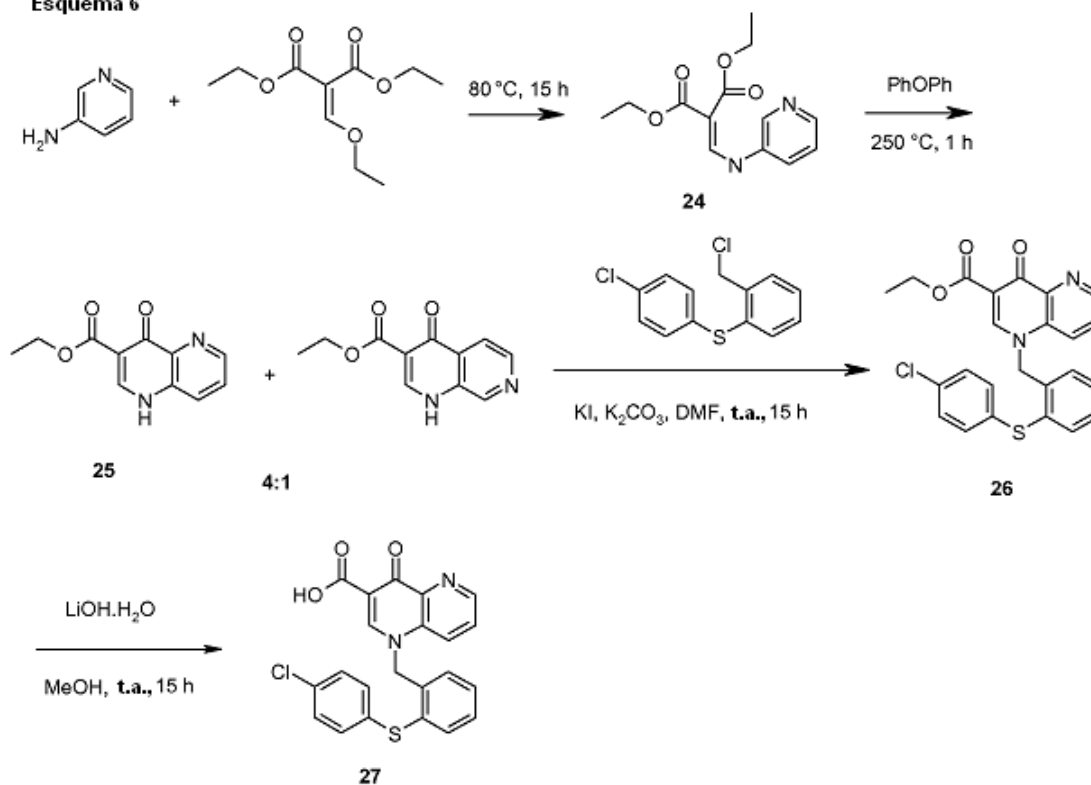
15

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,9 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 7,36-7,47 (m, 3H), 6,96-7,2 (m, 6H), 5,9 (s, 2H).

20

LC/MS calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (m/e) 451,27, obsd. 453,1 $[\text{M}+\text{H}, \text{ES}^+]$.

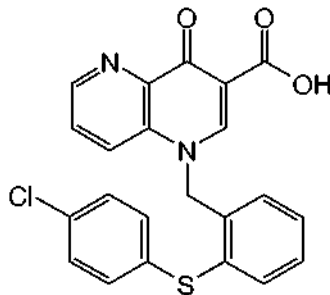
Esquema 6



25

Preparación de (27):

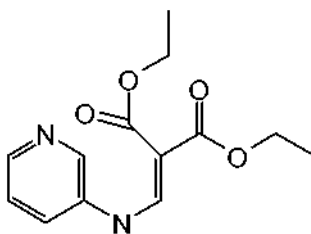
Ácido 1-(2-(4-clorofeniltio)bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (27)



5

Etapa 1

2-((Piridin-3-ilamino)metilen)malonato de dietilo (24)



10

La piridin-3-amina (9,41 g, 100 mmol) y el 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (21,6 g, 100 mmol) se combinaron en un recipiente cerrado con rosca de 250 ml y esta mezcla se puso en un baño de aceite calentado previamente a 80 °C y la solución de color marrón claro resultante se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la presencia de una nueva aplicación puntual. A continuación, la solución de color marrón claro se enfrió a temperatura ambiente y como resultado se comenzaron a formar algunos sólidos. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos eran difíciles de romper, pero los trozos grandes se recogieron por filtración y se lavaron con hexanos. Después de secar al aire, se aislaron 25,18 g de 2-((piridin-3-ilamino)metilen)malonato de dietilo (24) (rendimiento de un 95,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

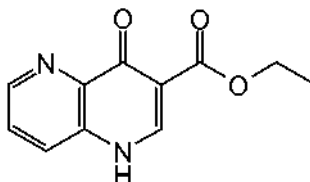
20

LC/MS calcd. para $C_{13}H_{16}N_2O_4$ (m/e) 264,28, obsd. 265,2 $[M+H, ES^+]$.

Etapa 2

25

4-Oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (25)



30

A una solución caliente (248 °C, se usaron cobertura y termómetro) e incolora de difenil éter (100 ml) se añadió gota a gota una solución de color marrón claro de 2-((piridin-3-ilamino)metilen)malonato de dietilo (24) (3 g, 11,4 mmol) en difenil éter (4 ml, calentado para disolver) a 248 °C durante 10 min. Durante la adición, la mezcla de reacción se convirtió en una solución de color marrón y a continuación en la solución de color marrón oscuro. La mezcla de reacción resultante de color marrón se calentó a reflujo (la temperatura interior era de 245 a 248 °C) durante 1 h. A continuación, el calentamiento se detuvo y se dejó enfriar a aprox. 80 °C momento en el que algunos sólidos comenzaron a precipitar y a continuación se retiró la cobertura. La suspensión resultante se vertió en aprox. 300 ml de hexanos y los sólidos de color marrón se recogieron por filtración y se lavaron con hexanos. El análisis de RMN 1H y LCMS de este sólido indicaban la presencia de los regioisómeros en una proporción de aprox. 4:1. A continuación, los dos picos se separaron con el método de HPLC y el 4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (25) (1,25 g, rendimiento de un 50 %) deseado se aisló en forma de un sólido de color marrón.

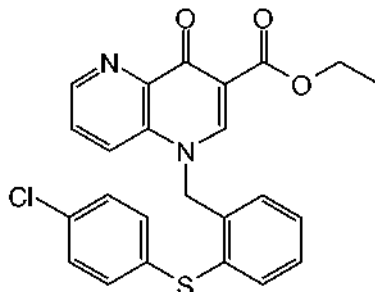
35

40

LC/MS calcd. para $C_{11}H_{10}N_2O_3$ (m/e) 218,21, obsd. 219,2 [M+H, ES⁺].

Etapla 3

- 5 1-(2-(4-Clorofeniltio)bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (26)

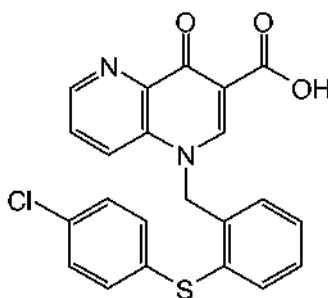


- 10 A una mezcla de 4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (218 mg, 1,0 mmol), (2-(clorometil)fenil)(4-clorofenil)sulfano (25) (296 mg, 1,1 mmol), carbonato potásico (415 mg, 3,00 mmol) y yoduro potásico (183 mg, 1,1 mmol) en un vial de 20 ml se añadió dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La línea de nitrógeno se retiró de la mezcla de reacción y la suspensión de color marrón claro se agitó durante 15 h a temperatura ambiente momento en el que el análisis de LCMS indicaba la presencia de la masa deseada. A continuación, se añadieron aprox. 10 ml de agua y el compuesto orgánico se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro.
- 15 La filtración y la concentración dieron la pasta de color marrón en bruto que se purificó usando una cromatografía en columna ISCO (80 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y a continuación con un 5 % de metanol en diclorometano para obtener 1-(2-(4-clorofeniltio)bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (26) (208 mg, rendimiento de un 46 %) en forma de un aceite de color marrón claro.

- 20 LC/MS calcd. para $C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$ (m/e) 450,94, obsd. 451,2 [M+H, ES⁺].

Etapla 4

- 25 Ácido 1-(2-(4-clorofeniltio)bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (27)



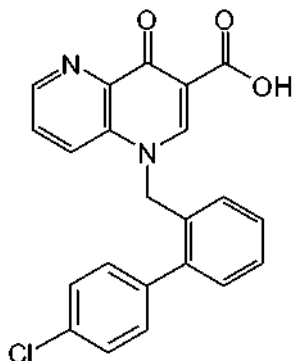
- 30 A una solución de color marrón claro de 1-(2-(4-clorofeniltio)bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (26) (203 mg, 0,450 mmol) en metanol (20 ml) se añadió el monohidrato de hidróxido de litio sólido (189 mg, 4,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución de color marrón claro resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, éste se diluyó con agua y el metanol se retiró al vacío. Los sólidos resultantes de color marrón claro eran difíciles de disolver en NaOH 1,0 N y agua, pero se disolvían en dimetilformamida (aprox. 10 ml) y la solución se diluyó con agua (aprox. 100 ml). A continuación, la solución acuosa básica resultante se neutralizó con HCl 1,0 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua y hexanos. Después de secar al aire, se aislaron 102 mg de ácido 1-(2-(4-clorofeniltio)bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (27) (rendimiento de un 53,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,8 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,9 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 4H), 7,1-7,17 (m, 3H), 5,9 (s, 2H).

LC/MS calcd. para $C_{22}H_{15}ClN_2O_3S$ (m/e) 422,88, obsd. 423,2 [M+H, ES⁺].

Preparación de (29):

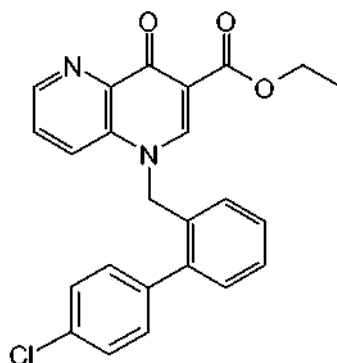
Ácido 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (29)



5

Etapa 1

1-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (28)



10

15

20

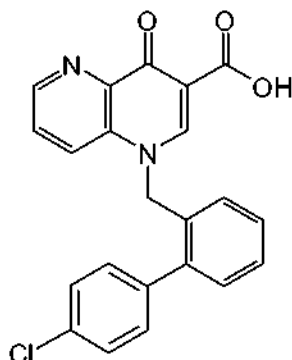
25

A una mezcla de 4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (25) (235 mg, 1,08 mmol), 4'-cloro-2-(clorometil)bifenilo (281 mg, 1,18 mmol), carbonato potásico (447 mg, 3,23 mmol) y yoduro potásico (197 mg, 1,18 mmol) en un vial de 20 ml se añadió dimetilformamida (12 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La línea de nitrógeno se retiró de la mezcla de reacción y la suspensión de color marrón claro se agitó durante 3 días a temperatura ambiente momento en el que el análisis de LCMS indicaba la presencia de la masa deseada. A continuación, se añadieron aprox. 10 ml de agua y ésta se convirtió en una solución turbia que a continuación se vertió en aprox. 100 ml de agua con agitación con espátula. Como resultado, se formó una gran cantidad de sólidos de color blanquecino, pero no eran buenos sólidos. A continuación, el compuesto orgánico se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. La filtración y la concentración dieron el sólido de color marrón claro en bruto que se purificó usando cromatografía en columna ISCO (80 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y a continuación con un 5-10 % de metanol en diclorometano para obtener el 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo deseado (28) (257 mg, rendimiento de un 57 %) en forma de un sólido de color marrón claro.

LC/MS calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (m/e) 418,87, obsd. 421,0 $[\text{M}+\text{H}, \text{ES}^+]$.

Etapa 2

Ácido 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (29)



5

10

15

A una solución de color marrón de 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (28) (257 mg, 0,61 mmol) en metanol (15 ml) se añadió el monohidrato de hidróxido de litio sólido (515 mg, 12,3 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Esto dio una solución transparente en 30 minutos y la solución de color marrón oscuro resultante se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y el metanol se retiró al vacío. La fase acuosa básica se diluyó con agua y los sólidos de color marrón se retiraron por filtración usando papel de filtro. A continuación, el filtrado se neutralizó con HCl 1,0 N. Los sólidos de color blanquecino precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua y hexanos. Después de secar en aire, se aislaron 165 mg de ácido 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (29) (rendimiento de un 68,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

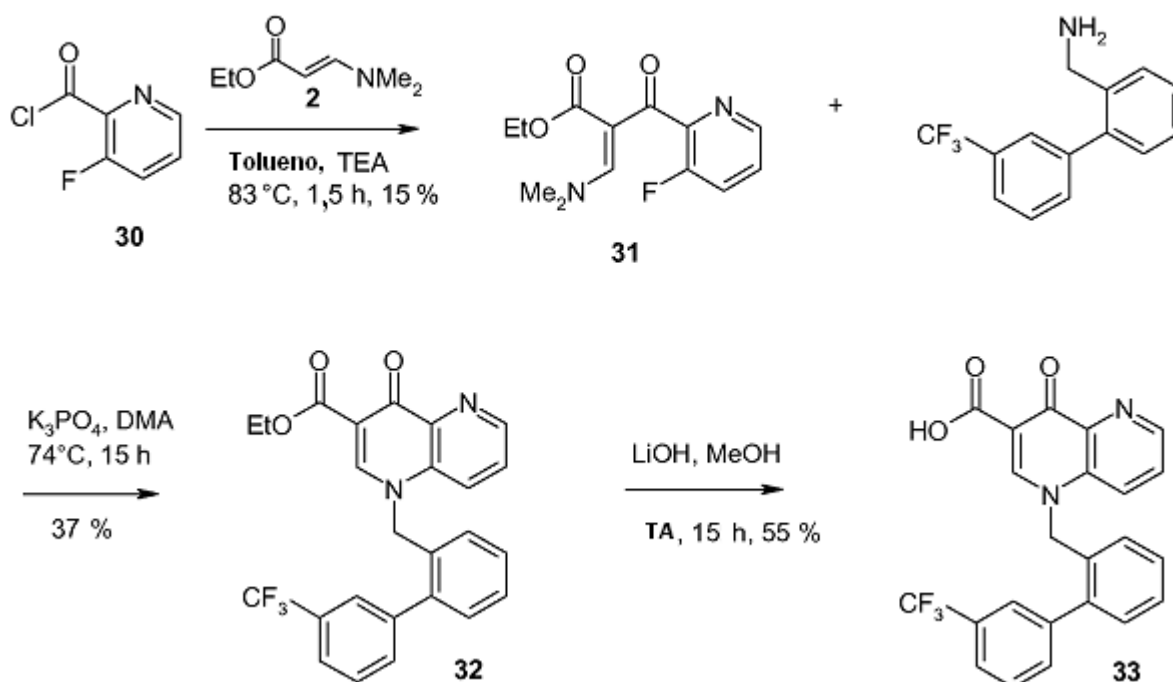
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,8 (s a, 1 H), 9,0 (s, 1 H), 8,9 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,9 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,75-7,8 (m, 1 H), 7,25-7,5 (m, 7H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 5,8 (s, 2H).

20

LC/MS calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (m/e) 422,88, obsd. 423,2 $[\text{M}+\text{H}, \text{ES}^+]$.

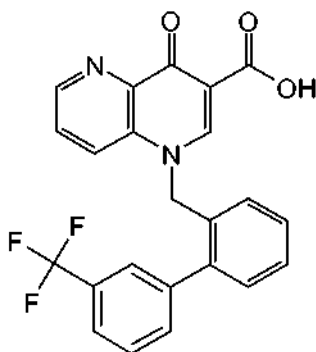
Preparación de (33):

Esquema 7



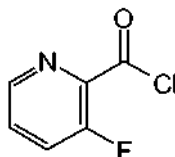
25

Ácido 1-oxo-1-((3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (33)



5 Etapa 1

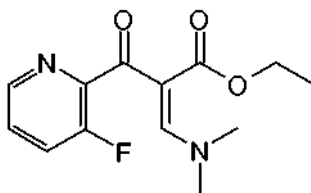
Cloruro de 3-fluoropicolinoilo (30)



Una suspensión de ácido 3-fluoropicolínico (4,23 g, 30 mmol) y cloruro de tionilo (35,7 g, 21,9 ml, 300 mmol) se calentó a reflujo durante 15 h momento en el que se convirtió en una solución de color marrón oscuro. A continuación, el calentamiento se detuvo y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y esta se diluyó con tolueno. A continuación, el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se retiraron al vacío. Se formaron azeótropos del residuo una vez más con tolueno y el residuo de color marrón resultante se secó a alto vacío para obtener cloruro de 3-fluoropicolinoilo (30) (4,70 g, rendimiento de un 98,2 %) en forma de una pasta de color marrón que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

(Z)-3-(dimetilamino)-2-(3-fluoropicolinoil)acrilato de etilo (31)

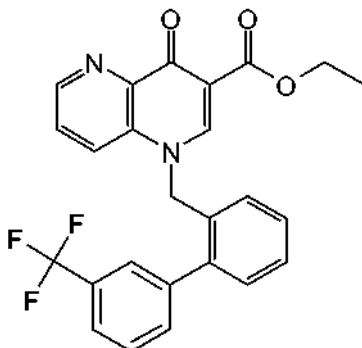


A una solución de color amarillo claro de (E)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (5,15 g, 36,0 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió trietilamina (3,64 g, 5,02 ml, 36,0 mmol) a temperatura ambiente. A esto se le añadió una suspensión de color marrón oscuro de cloruro de 3-fluoropicolinoilo (30) (4,79 g, 30 mmol) en tolueno (50 ml, calentado para disolver, pero no se disuelve completamente) en una porción usando un embudo. A continuación, la solución de color marrón oscuro resultante se calentó a 83 °C y se agitó durante 1,5 h a esta temperatura. Durante este periodo, se volvió en una solución de color marrón oscuro y el análisis de TLC indicaba la presencia de una nueva aplicación puntual. A continuación, el calentamiento se detuvo y la mezcla de color marrón oscuro se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución de color marrón se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron la mezcla de color marrón en bruto que se purificó usando cromatografía en columna ISCO (120 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y a continuación de un 5 a un 20 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para obtener el (Z)-3-(dimetilamino)-2-(3-fluoropicolinoil)acrilato de etilo (31) (1,33 g, rendimiento de un 15 %) en forma de una pasta de color marrón oscuro.

LC/MS calcd. para C₁₃H₁₅FN₂O₃ (m/e) 266,27, obsd. 267,2 [M+H, ES⁺].

Etapa 3

1-Oxo-1-((3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (32)

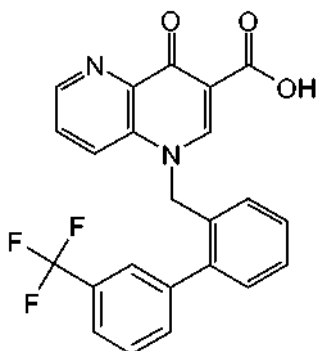


A una solución de color marrón de (Z)-3-(dimetilamino)-2-(3-fluoropicolinoil)acrilato de etilo (31) (200 mg, 0,751 mmol) en DMA (dimetilacetamida) (8 ml) en un vial de 20 ml se añadieron un polvo sólido de fosfato potásico tribásico (399 mg, 1,88 mmol) y 3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metanamina (208 mg, 0,826 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión de color marrón resultante se calentó a 74 °C y se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, esta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua (100 ml), pero no precipitaron sólidos. A continuación, el compuesto orgánico se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron el aceite de color marrón en bruto que se purificó usando cromatografía en columna ISCO (120 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y la continuación de un 5 a un 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para obtener 4-oxo-1-((3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (32) (126 mg, rendimiento de un 37 %) en forma de un sólido de color marrón claro.

LC/MS calcd. para C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ (m/e) 452,43, obsd. 453,2 [M+H, ES⁺].

Etapa 4

Ácido 1-oxo-1-((3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (33)



A una solución de color marrón claro de 4-oxo-1-((3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (32) (114 mg, 0,252 mmol) en metanol (10 ml) se añadió el monohidrato de hidróxido de litio sólido (211 mg, 5,04 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color marrón resultante se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el metanol se retiró al vacío. La solución acuosa básica contiene algunos sólidos que se disolvieron mediante la adición de 5 ml de dimetilformamida y a continuación se neutralizó con HCl 1,0 N. A continuación, el compuesto orgánico se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron el aceite en bruto (puede contener una cierta cantidad de dimetilformamida) que se diluyó con acetonitrilo y agua. A continuación, se congeló y se liofilizó durante 3 días para aislar el ácido 4-oxo-1-((3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (33) (59 mg, rendimiento de un 55 %) en forma de un sólido de color marrón claro.

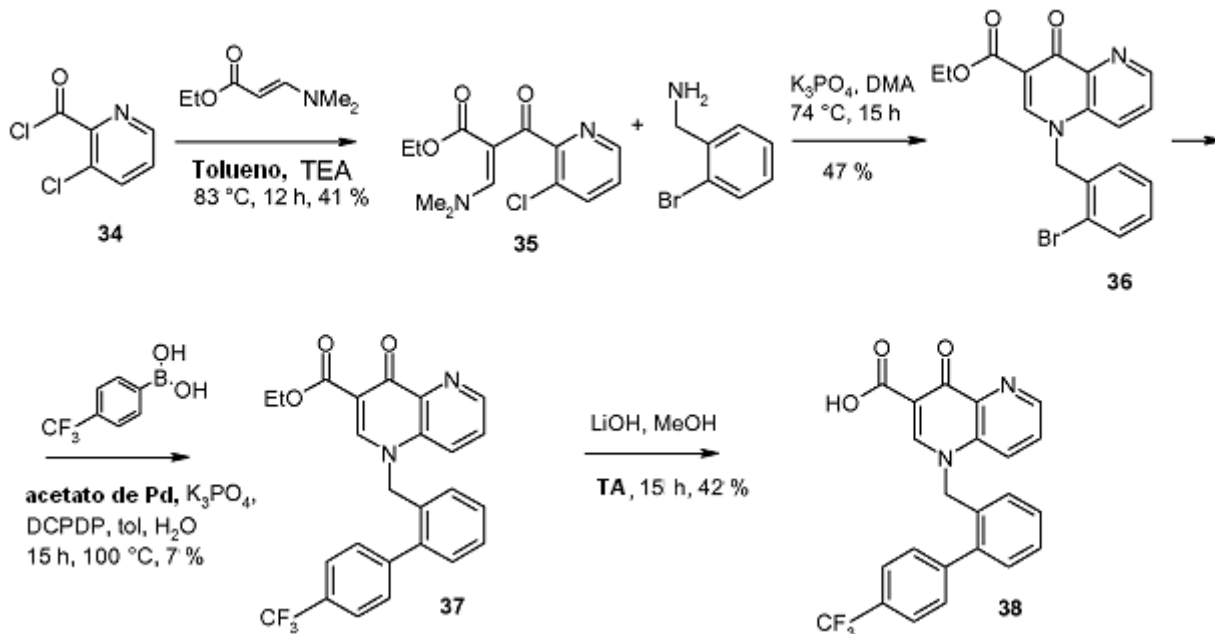
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,8 (s a, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 8,0 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,63-7,8 (m, 5H), 7,3-7,48 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 5,84 (s, 2H).

LC/MS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (m/e) 424,37, obsd. 425,2 $[\text{M}+\text{H}, \text{ES}^+]$.

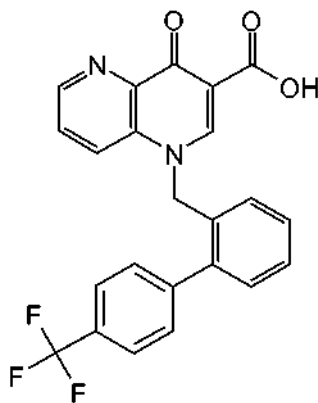
5

Preparación de (38):

Esquema 8

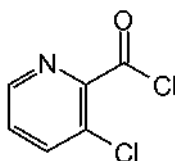


10 [Ácido 1-oxo-1-((4'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (38)]



Etapas 1

15 Cloruro de 3-cloropicolinoílo (34)



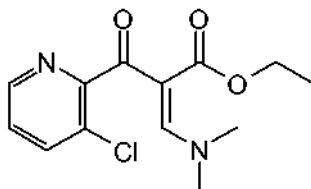
20 A una suspensión de ácido 3-cloropicolínico (1,58 g, 10 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió un exceso de cloruro de tionilo (9,52 g, 5,84 ml, 80,0 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 120 °C (temperatura del baño de aceite) y se agitó durante 20 h. A continuación, el disolvente y el

exceso de cloruro de tionilo se retiraron al vacío y el residuo se disolvió una vez más en tolueno y el disolvente se retiró de nuevo. El residuo resultante se secó a alto vacío y se usó en la siguiente etapa.

Etapas 2

5

(Z)-3-(dimetilamino)-2-(3-cloropicolinoil)acrilato de etilo (35)



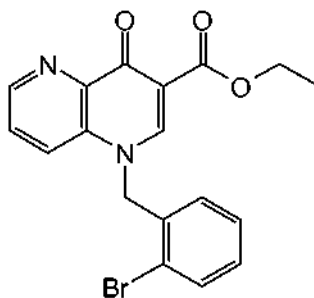
10 A una solución de color amarillo claro de (E)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (1,72 g, 12,0 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió trietilamina (1,21 g, 1,67 ml, 12,0 mmol) a temperatura ambiente. A esto se le añadió una solución de cloruro de 3-cloropicolinoil (34) (1,76 g, 10 mmol) en tolueno (5 ml, calentado para disolver). A continuación, la solución de color marrón oscuro resultante se calentó a 83 °C y se agitó durante 12 h a esta temperatura. Durante este periodo, se convirtió en una solución de color marrón oscuro. A continuación, encabezamientos se detuvo y la mezcla de color marrón oscuro se retiró por filtración y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo de color marrón se lavó con agua que se diluyó con HCl 1,0 N. La fase acuosa ácida se extrajo una vez más con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron solamente 1,6 g de mezcla de color marrón en bruto. A continuación, la fase acuosa ácida se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y a continuación la fase acuosa se neutralizó con a una solución saturada de bicarbonato sódico y a continuación se extrajo una vez más con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron otros 1,2 g de aceite de color marrón oscuro que se combinaron con el primer residuo de color marrón y la mezcla se purificó usando una columna ISCO (120 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y a continuación con un 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para obtener (Z)-3-(dimetilamino)-2-(3-cloropicolinoil)acrilato de etilo (35) (1,16 g, rendimiento de un 41 %) en forma de un aceite de color marrón oscuro.

25 LC/MS calcd. para C₁₃H₁₅ClN₂O₃ (m/e) 282,72, obsd. 283,2 [M+H, ES⁺].

30

Etapas 3

1-(2-Bromobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (36)



35

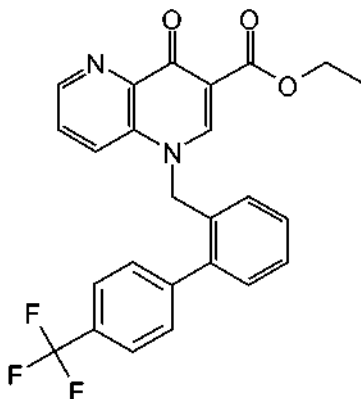
A una solución de color marrón de (Z)-2-(3-cloropicolinoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (35) (850 mg, 3,01 mmol) en DMA (dimetilacetamida) (50 ml) se añadieron un polvo sólido de fosfato potásico tribásico (1,4 g, 6,61 mmol) y a continuación (2-bromofenil)metanamina (615 mg, 3,31 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión de color marrón resultante se calentó a 74 °C y se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua (100 ml). A continuación, el compuesto orgánico se extrajo en diclorometano (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración y la concentración dieron un aceite de color marrón en bruto que se purificó usando una columna ISCO (120 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y a continuación de un 5 a un 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para obtener 1-(2-bromobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (36) (574 mg, rendimiento de un 46,8 %) en forma de un sólido de color marrón claro.

45

LC/MS calcd. para $C_{18}H_{15}BrN_2O_3$ (m/e) 387,23, obsd. 389,1 $[M+H, ES^+]$.

Etapa 4

5 1-Oxo-1-((4'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (37)

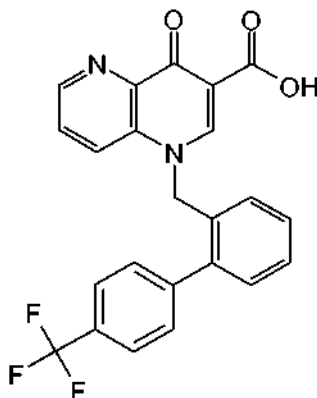


10 A una mezcla de 1-(2-bromobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (136 mg, 0,35 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (133 mg, 0,7 mmol), acetato de paladio (II) (15,7 mg, 0,07 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (57,5 mg, 0,140 mmol) y fosfato potásico tribásico (371 mg, 1,75 mmol) en un vial de 20 ml se añadieron tolueno previamente desgasificado (4,5 ml) y agua (1,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, la mezcla de reacción de color negro se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de agua y solución salina saturada y el compuesto orgánico se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. La filtración y la concentración dieron un aceite de color marrón en bruto que se purificó usando una cromatografía en columna ISCO (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (de un 0 a un 100 %) y de un 10 a un 20 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para obtener 4-oxo-1-((4'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (37) (12 mg, rendimiento de un 7,6 %) en forma de un sólido de color marrón.

LC/MS calcd. para $C_{25}H_{19}F_3N_2O_3$ (m/e) 452,43, obsd. 453,2 $[M+H, ES^+]$.

25 Etapa 5

Ácido 1-oxo-1-((4'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (38)



30 A una solución de 4-oxo-1-((4'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo (37) (11 mg, 0,024 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) y metanol (5 ml) se añadió el monohidrato de hidróxido de litio sólido (51,0 mg, 1,22 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Ésto proporcionó una solución transparente en 30 minutos y esta solución decolora amarillo claro se agitó durante 15 h momento en el que el análisis de LCMS indicaba la ausencia de material de partida. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y el metanol se retiró al vacío. La fase acuosa básica se diluyó con agua y a continuación se neutralizó con HCl 1,0 N. El ácido

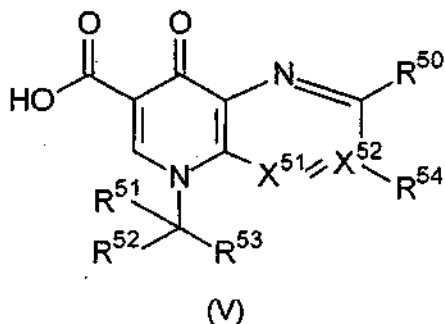
resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. La filtración y la concentración dieron un residuo de color marrón que se disolvió en acetonitrilo y agua. Éste se congeló y a continuación se liofilizó a alto vacío para obtener ácido 4-oxo-1-((4'-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxílico (38) (4,4 mg, rendimiento de un 42,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 12,8 (s a, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,75-7,8 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,3-7,48 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H).

LC/MS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (m/e) 424,37, obsd. 425,1 $[\text{M}+\text{H}, \text{ES}^+]$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (V), opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, profármaco, cofármaco, cocrystal, tautómero, racemato, enantiómero, o diastereómero o mezcla de los mismos,



en la que

X^{51} es CH o N;

$X^{52}-R^{54}$ es N o C- R^{57} ;

X^{53} es NR^{55} , $N(R^{55})C(O)$, $C(O)NR^{55}$, O, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$; $N(R^{55})SO_2$, $SO_2N(R^{55})$, S, SO, o SO_2 ;

R^{50} es -H, -(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), -(arilo opcionalmente sustituido), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), o -alquil C_{1-4} -(arilo opcionalmente sustituido);

R^{51} es -H, un grupo -alquilo C_{1-6} , o un grupo -alquilo C_{1-6} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^{52} es -H, un grupo -alquilo C_{1-6} , o un grupo -alquilo C_{1-6} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o

en la que R^{51} y R^{52} se pueden unir en conjunto para formar un anillo carbo o heterocíclico de 3 a 7 miembros;

R^{53} es $-R^{56}$, o $-X^{53}-R^{56}$;

R^{55} es -H, -(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), -(arilo opcionalmente sustituido), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), o -alquil C_{1-4} -(arilo opcionalmente sustituido);

R^{56} es -(grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y que contiene al menos un anillo);

R^{57} es -H, -Hal o -alquilo C_{1-6} ;

R^{58} es -H, -alquilo C_{1-6} , o $-(CH_2CH_2O)_rH$;

R^{59} es -H, o -alquilo C_{1-6} ;

R se selecciona independientemente entre -alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} , -Hal, -CF₃, -CN, -COOR⁵⁸, -OR⁵⁸, -(CH₂)_qNR⁵⁸R⁵⁹, -C(O)-NR⁵⁸R⁵⁹, y -NR⁵⁸-C(O)-alquilo C_{1-6} ;

q es de 0 a 4; y

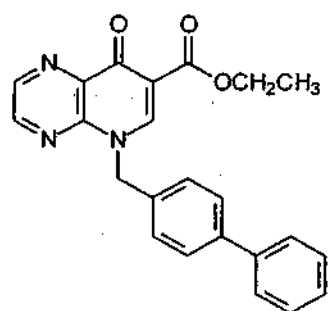
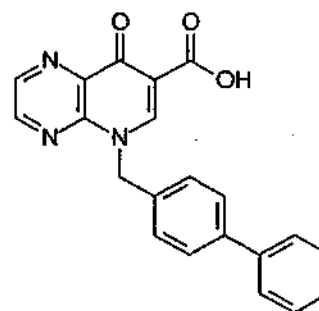
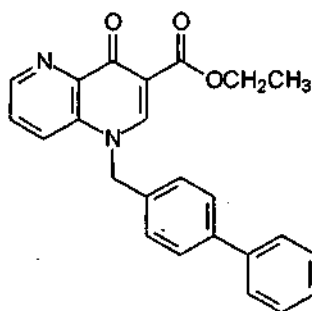
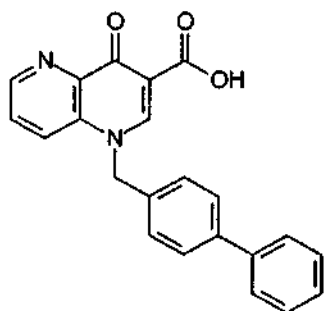
r es de 1 a 3;

en el que el grupo alquilo, grupo arilo, grupo hidrocarburo y/o grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R;

en el que un profármaco es un compuesto en el que COOH está sustituido por C(O)OR*,

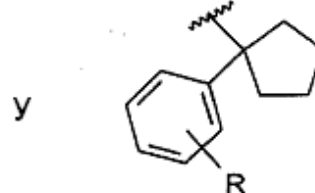
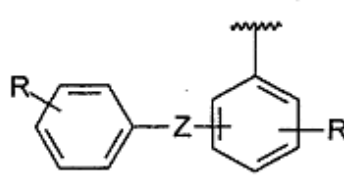
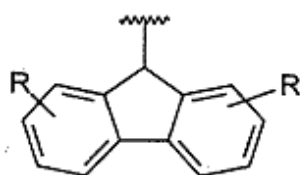
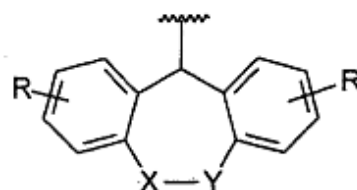
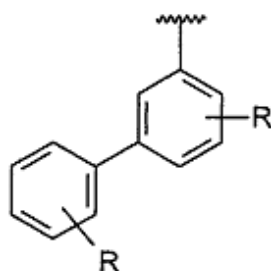
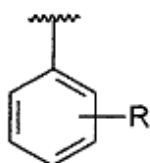
en el que R* se selecciona entre H, arilo C_{5-10} , alquil C_{1-6} -arilo C_{5-10} , alquilo C_{1-6} , y alquil C_{1-6} (-O-alquil C_{1-6})_n (con n = 1 a 30);

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



y 4-oxo-1-[[4-(1H-pirazolo-1-il)fenil]metil]-1,4-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{53} es $-R^{56}$.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{53} es $-X^{53}-R^{56}$ y X^{53} es $N(R^{55})SO_2$.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{51} y R^{52} son $-H$.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{50} es $-H$, o $-(\text{alquilo } C_{1-6} \text{ opcionalmente sustituido})$.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{56} se selecciona entre



en el que

X está ausente, CH_2 , NH , $C(O)NH$, S u O ;

Y es CH₂;

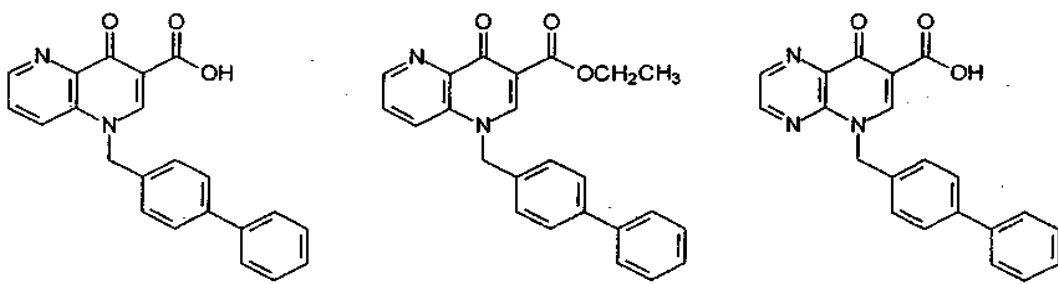
Z es O o S; y

R se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -halógeno, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁₋₆.

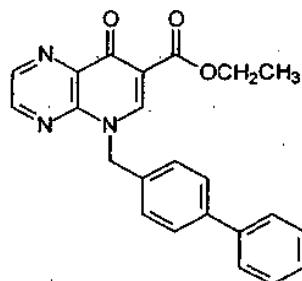
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que el compuesto que tiene la fórmula general (V) presenta una CI₅₀ inferior a aproximadamente 40 μM en el ensayo de actividad de endonucleasa por FRET desvelado en el presente documento.

8. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto que tiene la fórmula general (V) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, profármaco, cofármaco, cocrystal, tautómero, racemato, enantiómero, o diastereómero o mezcla de los mismos, y opcionalmente uno o más excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptables; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



y



9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que adicionalmente comprende al menos un medicamento adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa que es diferente del compuesto que tiene la fórmula general (V); inhibidor de neuramidasa; inhibidor del canal M2; inhibidor de alfa glucosidasa; ligando de otra diana de gripe; antibióticos, agentes antiinflamatorios, inhibidores de lipoxigenasa, ligandos de EP, ligandos de bradiquinina, y ligandos de cannabinoides.

10. Un compuesto que tiene la fórmula general (V) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, profármaco, cofármaco, cocrystal, tautómero, racemato, enantiómero, o diastereómero o mezcla de los mismos, en el que el compuesto es para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral; y en el que los compuestos suprimidos en la reivindicación 1 no se suprimen.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad viral está causada por Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, o Flaviviridae; de forma más específica en el que la enfermedad viral es la gripe.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que al menos un medicamento adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa que es diferente del compuesto que tiene la fórmula general (V); inhibidor de neuramidasa; inhibidor del canal M2; inhibidor de alfa glucosidasa; ligando de otra diana de gripe; antibióticos, agentes antiinflamatorios, inhibidores de lipoxigenasa, ligandos de EP, ligandos de bradiquinina, y ligandos de cannabinoides se administra de forma simultánea con, de forma secuencial con o por separado del compuesto que tiene la fórmula general (V).