

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 758**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2013 PCT/EP2013/067814**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033167**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2013 E 13756109 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2890683**

54 Título: **Derivados de sulfamoilo bicíclicos condensados y su uso como medicamentos en el tratamiento de la hepatitis B**

30 Prioridad:

28.08.2012 EP 12182078

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
 Eastgate Village, Eastgate
 Little Island, Co. Cork, IE**

72 Inventor/es:

**VANDYCK, KOEN;
 VERSCHUEREN, WIM, GASTON y
 RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 610 758 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 sulfamoilo bicíclicos condensados y su uso como medicamentos en el tratamiento de la hepatitis B

Antecedentes de la Técnica

5 El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus de ADN con envoltura, parcialmente de doble cadena (ADNs) de la familia Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Su genoma contiene 4 marcos de lectura solapantes: el gen de pre-núcleo/núcleo; el gen de la polimerasa; los genes L, M y S, que codifican las 3 proteínas de la envoltura; y el gen X. Tras la infección, el genoma del ADN de cadena parcialmente doble (el ADN circular relajado; ADNrc) se convierte en un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de la célula huésped y los ARNm virales se transcriben. Una vez encapsidado, el ARN pre-genómico (ARNpg), que también codifica la proteína del núcleo y Pol, sirve como molde para la transcripción inversa, que regenera parcialmente el genoma del ADNds (ADNrc) en la nucleocápside.

10 El VHB ha causado epidemias en partes de Asia y África, y es endémico en China. El VHB ha infectado aproximadamente 2 billones de personas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 350 millones de personas han desarrollado infecciones crónicas. El virus provoca la enfermedad de la hepatitis B y la infección crónica se correlaciona con un riesgo fuertemente incrementado para el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

15 La transmisión del virus de la hepatitis B resulta de la exposición a sangre o fluidos corporales infecciosos, mientras que el ADN viral se ha detectado en la saliva, las lágrimas y la orina de portadores crónicos con alto título de ADN en el suero.

20 Existe una vacuna eficaz y bien tolerada, pero las opciones de tratamiento directo se limitan actualmente al interferón y los siguientes agentes antivirales; tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina.

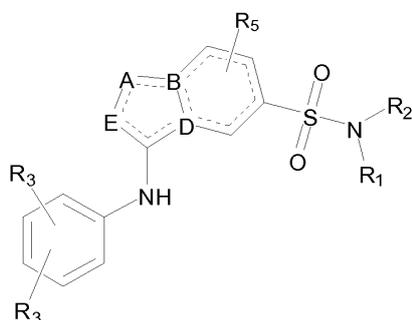
25 Las heteroarildihidropirimidinas (HAP) se identificaron como una clase de inhibidores del VHB en cultivo de tejidos y modelos de animales (Weber et al, Antiviral Res. 54: 69-78). Además, el documento WO2013/006394, publicado el 10 de enero de 2013, y el documento WO2013/096744, publicado el 27 de junio de 2013, se refieren a subclases de sulfamoil-arilamidas activas contra el VHB.

Entre los problemas con los que se pueden encontrar los agentes antivirales directos del VHB se encuentran la toxicidad, mutagenicidad, falta de selectividad, eficacia deficiente, escasa biodisponibilidad y dificultad de síntesis.

Existe la necesidad de inhibidores del VHB adicionales que puedan superar al menos uno de estos inconvenientes.

Descripción de la Invención

30 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos, que pueden ser representados por la Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o forma tautomérica de los mismos, en donde:

A representa N, C u O;

B representa C o N;

D representa C o N;
E representa C o N;
en donde, si A y E son N o C, están opcionalmente sustituidos con R₄;

R₁ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

5 R₂ representa alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-R₆, bencilo, o un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o un anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H o CF₃;

10 o R₁R₂, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, OH, CN, CFH₂, CF₂H y CF₃;

15 cada uno de los R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ o un anillo saturado de 3-5 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O y N;

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, -(C=O)alquilo C₁-C₄, -(C=O)-alquiloxi C₁-C₃ o, en el caso de que A o E sea igual a C, R₄, además, puede ser halógeno;

R₅ representa hidrógeno o halógeno;

20 R₆ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 La invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), y un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a los compuestos de Fórmula (I) para uso como un medicamento, preferiblemente para uso en la prevención o el tratamiento de una infección por VHB en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I), y otro inhibidor del HBV.

30 Definiciones

35 El término "alquilo C₁₋₃" o "alquilo C₁-C₃", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1}, en la que n es un número que oscila entre 1 y 3. En el caso de que alquilo C₁₋₃ esté acoplado a un radical adicional, se refiere a una fórmula C_nH_{2n}. Grupos alquilo C₁-C₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₃ incluye grupos alquilo todo lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo. Alquilo C₁₋₄ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₃ y butilo, y similares.

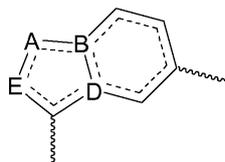
40 Alquilo C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

El término "alquiloxi C₁₋₃", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical que tiene la fórmula --OR_c, en la que R_c es alquilo C₁₋₃. Ejemplos no limitantes de alquiloxi C₁₋₃ adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi e isopropiloxi.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "anillo de 3-7 miembros saturado" significa un hidrocarburo cíclico saturado con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono y es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 5 Un anillo saturado de este tipo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, de modo que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular de N y O. Ejemplos incluyen oxetano, tetrahidro-2H-pirano, piperidino, tetrahydrofuranilo, morfolino y pirrolidino.

Tal como se utiliza en esta memoria,



- 10 significa un grupo bicíclico condensado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, de modo que al menos B, D o E está reemplazado por nitrógeno o A por N u O ((hetero-) arilo). El grupo (hetero-)arilo indicado solamente necesita tener un cierto grado de carácter aromático. Ejemplos ilustrativos de grupos (hetero-)arilo incluyen, pero no se limitan a benzofurano, indol, isoindol, indazol, imidazopiridina y bencisoxazol. Se prefieren bencisoxazol e indazol.

- 15 Debe tenerse en cuenta que pueden existir diferentes isómeros de los diversos heterociclos dentro de las definiciones tal como se utiliza en toda la memoria descriptiva. Por ejemplo, pirrolilo puede ser 1H-pirrolilo o 2H-pirrolilo.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo o yodo.

- 20 También debería señalarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de dicho resto con tal de que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable (*p. ej.*, halógeno o alquilo C₁₋₄) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada una de las definiciones es independiente.

- 25 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, sales que tienen un ion conjugado farmacéuticamente inaceptable también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

- 30 Las formas de sal por adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que los compuestos de la presente invención son capaces de formar se pueden preparar convenientemente utilizando los ácidos apropiados tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, *p. ej.*, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico; hemisulfúrico, nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, aspártico, dodecil-sulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares.

Inversamente, dichas formas de sal por adición de ácidos se pueden convertir, por tratamiento con una base apropiada, en la forma de base libre.

El término "sales" también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de la presente invención son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son, *p. ej.*, hidratos, alcoholatos y similares.

- 40 Los presentes compuestos pueden existir también en sus formas tautoméricas. Por ejemplo, formas tautoméricas de grupos amida (-C(=O)-NH-) son iminoalcoholes (-C(OH)=N-). Las formas tautoméricas, aunque no se indica explícitamente en las fórmulas estructurales representadas en esta memoria, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La expresión formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de la presente invención, tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de la presente invención. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como en mezcla unas con otras, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios como se menciona en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puros" se refiere a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, mínimo un 90% de un isómero y máximo un 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y lo más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantioméricamente puros" y "diastereoméricamente puros" deben entenderse de manera similar, pero entonces teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

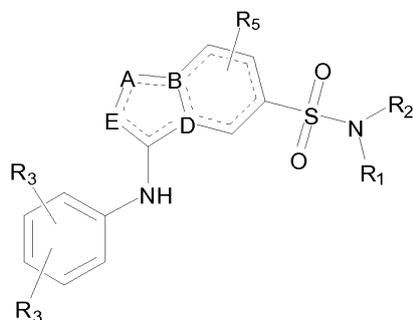
Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Descripción detallada de la invención

Siempre que se utilice en lo sucesivo en esta memoria, la expresión "compuestos de fórmula (I)",



40

(I)

o "los presentes compuestos" o una expresión similar pretende incluir los compuestos de sales de fórmula general (I), (Ia), (Ib), (I-I), (I-II), y mezclas racémicas y cualesquiera subgrupos de los mismos.

De acuerdo con la invención, en la fórmula (I),

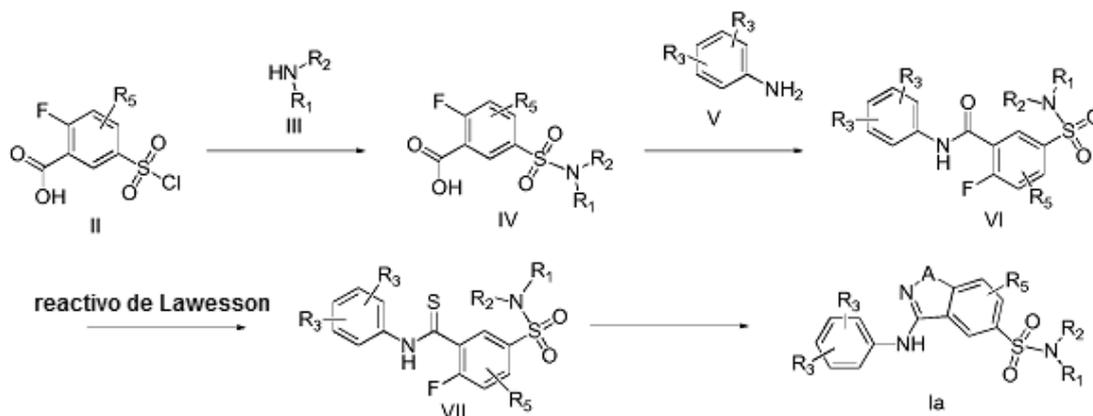
- A representa N, C u O;
 5 B representa C o N;
 D representa C o N;
 E representa C o N;
 en donde, si A y E son N o C, están opcionalmente sustituidos con R₄;
- R₁ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;
- 10 R₂ representa alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-R₆, bencilo, o un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o un anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H o CF₃;
- 15 o R₁R₂, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, OH, CN, CFH₂, CF₂H y CF₃;
- cada uno de los R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ o un anillo saturado de 3-5 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos
 20 seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O y N;
- R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, -(C=O)alquilo C₁-C₄, -(C=O)-alquiloxi C₁-C₃ o, en el caso de que A o E sea igual a C, R₄, además, puede ser halógeno;
- R₅ representa hidrógeno o halógeno;
- 25 R₆ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃.
- En una primera realización de la invención, R₄ representa hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₅, -C(=O)alquilo C₁-C₄, -(C=O)-alquiloxi C₁-C₃ o, en el caso de que A o E sea igual a C, R₄, además, puede ser halógeno.
- 30 En una realización de la invención, R₁ representa hidrógeno o metilo. En una segunda realización de la presente invención, R₂ representa alquil C₁-C₃-R₆ o cicloalquilo C₄-C₇, estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃.
- 35 y en donde R₆ representa un cicloalquilo C₄-C₇, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃.
- En una tercera realización, R₂ representa cicloalquilo C₄-C₇, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃. En aún otra realización, R₂ representa cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆, opcionalmente
 40 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₄.
- En otra realización R₃ representa flúor, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo. Preferiblemente, al menos un R₃ representa metilo, *i*-propilo o ciclopropilo. En otra realización, un R₃ representa metilo, *i*-propilo o ciclopropilo, y el otro R₃ representa flúor o hidrógeno.
- 45 Preferiblemente, R₄ representa hidrógeno.

- Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.
- Los compuestos de Fórmula (I) son activos como inhibidores del ciclo de replicación del VHB y se pueden utilizar en el tratamiento y la profilaxis de la infección por VHB o enfermedades asociadas con el VHB. Estas últimas incluyen fibrosis progresiva del hígado, inflamación y necrosis que conduce a cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal y carcinoma hepatocelular.
- Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-VHB, los compuestos de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, son útiles en la inhibición del ciclo de replicación del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados con el VHB, y para la profilaxis de infecciones por el VHB. La presente invención se refiere, además, a un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados por el VHB, o que están en riesgo de infección por el VHB, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).
- Los compuestos de Fórmula (I), tal como se especifica en esta memoria, por lo tanto, pueden ser utilizados como una medicina, en particular como medicina para tratar o prevenir la infección por el VHB. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados por el VHB o a sujetos susceptibles a la infección por el VHB de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección por el VHB o una cantidad eficaz para prevenir la infección por el VHB.
- La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por el VHB.
- En general, se contempla que una cantidad antiviral diaria eficaz sería de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.
- La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se especifica en esta memoria, con otros agentes anti-VHB. El término "combinación" puede referirse a un producto o kit que contiene (a) un compuesto de Fórmula (I) tal como se especifica anteriormente y (b) al menos otro compuesto capaz de tratar la infección por el VHB (en adelante designado como agente anti-VHB), como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por el VHB. En una realización, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo con al menos un agente anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo con al menos dos agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo con al menos tres agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo con al menos cuatro agentes anti-VHB.
- La combinación de agentes anti-VHB previamente conocidos tales como el interferón- α (IFN- α), interferón pegilado- α , 3TC, adefovir o una combinación de los mismos, y un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, se puede utilizar como un medicamento en una terapia de combinación.

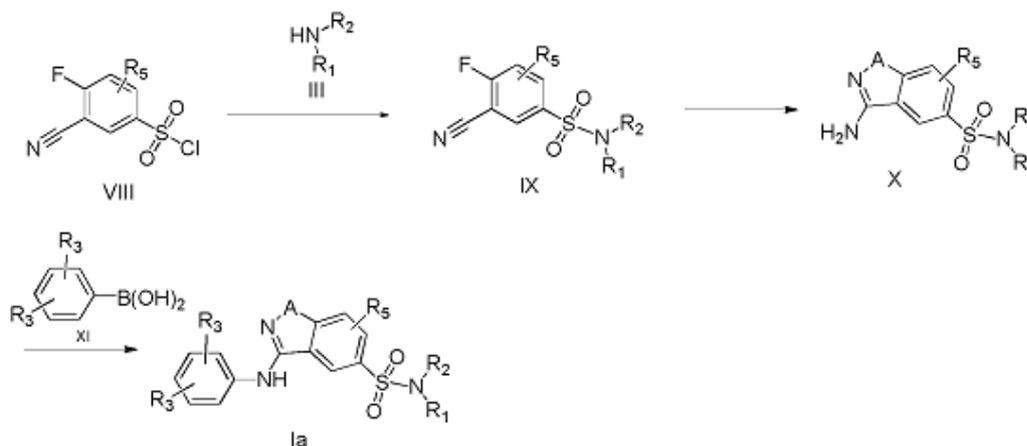
Métodos sintéticos generales

Síntesis genérica:

Los compuestos de fórmula general (Ia) (compuesto I en que E es igual a nitrógeno y B y D son iguales a carbono, con A igual a nitrógeno u oxígeno, esquema 1) se puede sintetizar tal como se muestra en el esquema 1. Un derivado de ácido 5-(clorosulfonyl)-2-fluorobenzoico II se acopla con una amina de estructura III, resultando la sulfonamida IV. A través de una formación de amida entre el ácido carboxílico IV y la anilina V, por ejemplo utilizando HATU en presencia de una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) en DMF, se obtiene el compuesto VI. La tioamida VII puede obtenerse mediante la reacción de VI con un agente de tiación tal como el reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro). Finalmente, el compuesto VII se hace reaccionar con NH_2OH en el caso de que A sea igual a oxígeno, o NH_2NH_2 en el caso de que A sea igual a nitrógeno, a temperatura más alta (por ejemplo $120^\circ - 150^\circ\text{C}$ en DMSO) resultando el compuesto Ia.



Esquema 1

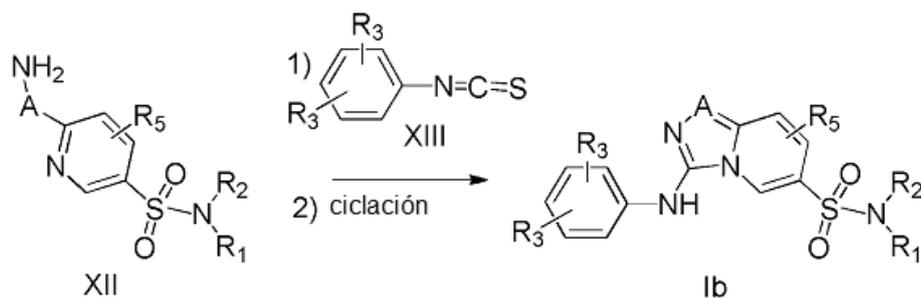


Esquema 2

10

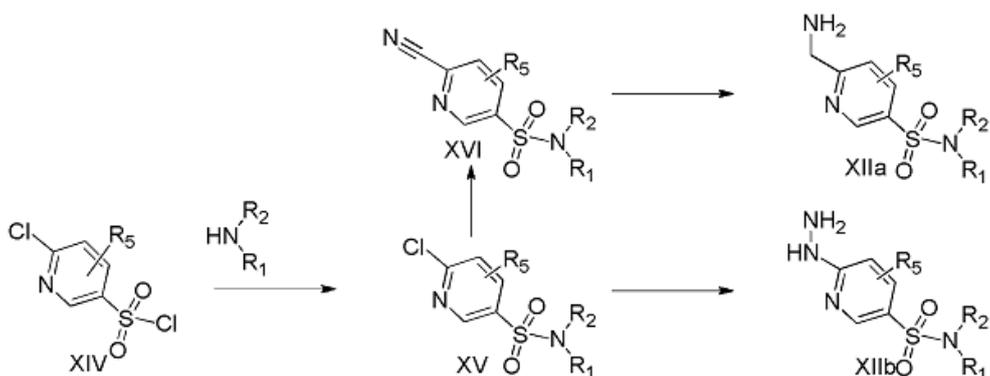
15

Alternativamente, para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ia), se puede utilizar la ruta tal como se describe en el Esquema 2. El compuesto VIII se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula (III), resultando el compuesto IX, que se cicla para formar un compuesto de fórmula X, por ejemplo utilizando hidrazina en *i*PrOH a 110°C cuando A es igual a NH en el compuesto X. El compuesto X se puede transformar adicionalmente en un compuesto de fórmula general (Ia), por ejemplo mediante un acoplamiento catalizado por cobre con el uso de un ácido borónico XI.



Esquema 3

El Esquema 3 describe la síntesis general de compuestos de fórmula general (Ib). Haciendo reaccionar el compuesto XII con un tiocianato XIII y ciclando el compuesto intermedio formado en el compuesto de fórmula general (Ib), por ejemplo bajo la influencia de N,N'-diciclohexilmetandiimina o yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio. Los compuestos de fórmula general XIIa y XIIb se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema 4 y como se ejemplifica en la síntesis de los compuestos 17, 18 y 19.



Esquema 4

Parte Experimental:

Condiciones de LCMS:

10 **Método A:** General: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 2 min; tiempo de gradiente (min) [% A/% B] 0,01 [90/10] a 0,9 [20/80] a 1,5 [20/80] a 1,51 [90/10]; caudal: 1,2 mL/min; temp. de la columna: 50°C, Xtimate C18 2,1 * 30 mm, 3 µm.

15 **Método B:** General: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% A/% B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80] a 8,0 [90/10]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C, YMC-PACK ODS AQ, 50 x 2,0 mm, 5 µm.

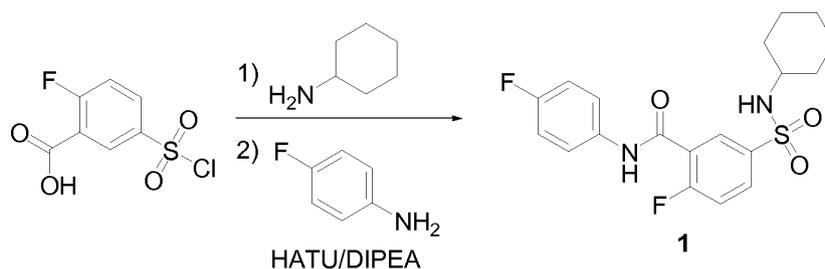
Método C: General: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% A/% B] 0,0 [70/30] a 0,8 [70/30] a 4 [10/90] a 7,5 [10/90] a 8,0 [70/30]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2,0 mm, 5 µm.

20 **Método D:** General: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% A/% B] 0,0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [40/60] a 8,0 [100/0]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C, YMC-PACK ODS -AQ, 50 x 2,0 mm 5 µm.

Método E: General: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%); B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% A/% B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80]; 9,5 [90/10] caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C, Agilent TC-C18, 50 x 2,1 mm, 5 µm

Método F: La medición LC se realizó utilizando un UPLC Acquity (Waters) con el calentador de columna (ajustado a 55°C). UPLC (cromatografía líquida de ultra-resolución) se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 mL/min. Dos fases móviles (A: acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se utilizaron para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A y 0% de B a 5% de A y 95% de B en 2.1 minutos y posteriormente a 0% de A y 100% de B en 0,9 minutos a 5% de A y 95% de B en 0,5 min. Se utilizó un volumen de inyección de 1 µl. La tensión del cono era 30 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

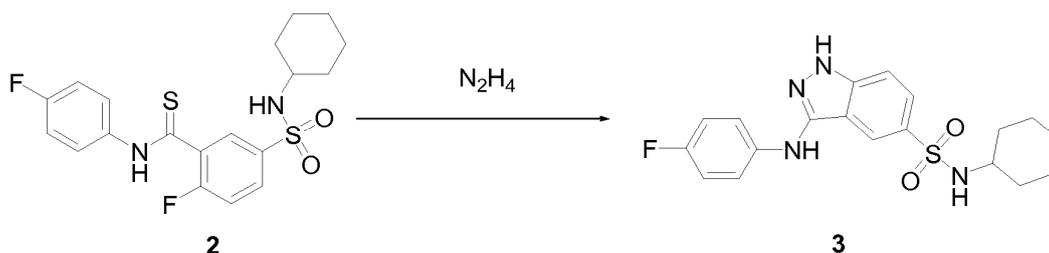
Síntesis de compuestos:



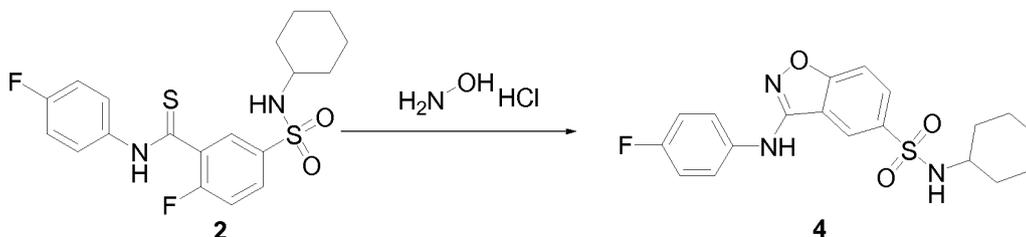
A ácido 5-(clorosulfonyl)-2-fluorobenzoico (5,5 g, 23,05 mmol) en EtOAc (75 mL) se añadió ciclohexanamina (6,86 g, 69,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y seguidamente se lavó con HCl 1N (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío, dando como resultado un sólido blanco (6 g) que contenía ácido 5-(N-ciclohexilsulfamoyl)-2-fluorobenzoico, que se utilizó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. A parte del sólido anterior obtenido (1,5 g) se añadieron 4-fluoroanilina (553 mg, 4,98 mmol) y DIPEA (1,287 g, 9,96 mmol) en DMF (30 mL), HATU (2,27 g, 5,97 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron EtOAc (300 mL) y agua (200 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (2 x 200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, resultando el compuesto 1. Método A; Rt: 1,12 min. m/z: 395,1 (M + H)⁺ Masa exacta: 394,1;



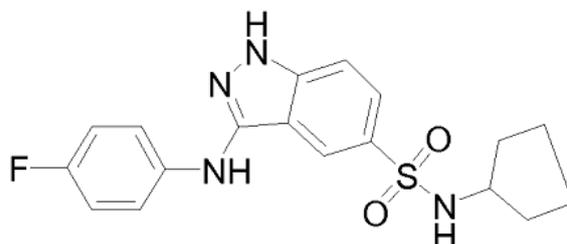
Una mezcla del compuesto 1 (1,5 g, 3,8 mmol) y 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson 923 mg, 2,28 mmol) en tolueno (40 mL) se agitó a 110°C durante 15 horas. La mezcla se concentró en vacío, resultando un sólido amarillo (2,2 g). Este sólido, que contiene el compuesto 2, se utilizó como tal en la siguiente reacción.



Parte del sólido obtenido anteriormente que contiene compuesto **2** (700 mg) y $N_2H_4 \cdot H_2O$ (546 mg, 17 mmol) en DMSO (15 mL) se agitó a 150°C durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron en vacío, resultando un residuo. El residuo obtenido se recrystalizó en MeOH-agua, resultando el compuesto **3** en forma de un sólido amarillo claro (280 mg) después de filtración y secado en vacío. Método B; Rt: 4,52 min. m/z: 389,2 (M + H)⁺ Masa exacta: 388,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,41 (1 H, s), 9,26 (1 H, s), 8,60 (1 H, d, *J* = 1,0 Hz), 7,66-7,82 (3 H, m), 7,41-7,62 (2 H, m), 7,02 - 7,21 (2 H, m), 2,78-3,04 (1 H, m), 1,46-1,69 (4 H, m), 1,32-1,46 (1 H, m), 0,89 - 1,30 (5H, m)



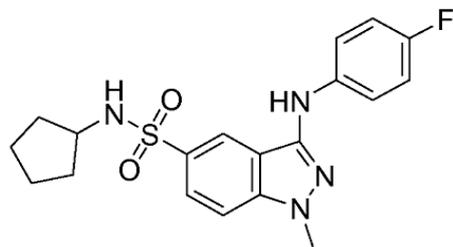
Parte del sólido obtenido anteriormente que contiene compuesto **2** (1 g), Na_2CO_3 (2,58 g, 24,3 mmol) y $NH_2OH \cdot HCl$ (1,69 g, 24,3 mmol) en DMSO (20 mL) y agua (4 mL) se agitó a 120°C durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró en vacío, resultando un residuo. Este residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi max-RP 150x30mm; fase móvil A: agua purificada (TFA al 0.075%, V/V); Fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 30 mL/min; Gradiente: 53-83 % durante 8 minutos, resultando el compuesto **4** en forma de un sólido blanco (120 mg) Método C; Rt.: 3,79 min m/z: 390,3 (M + H)⁺ Masa exacta: 389,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,90 (1 H, s), 8,75 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 8,04 (1 H, dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz), 7,83 (1 H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,75 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,67 - 7,73 (2 H, m), 7,16 - 7,30 (2 H, m), 2,90 - 3,02 (1 H, m), 1,48 - 1,65 (4 H, m), 1,37-1,49 (1 H, m), 0,95-1,21 (5 H, m)



Compuesto 5

Ciclopentanamina (17,85 g, 210 mmol) y NaOH (16,8 g, 420 mmol) se disolvieron en THF (300 mL) y H_2O (300 mL). Se añadió ácido 5-(clorosulfonil)-2-fluorobenzoico (50 g, 210 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 12 horas. La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa acuosa se separó y se ajustó a pH = 3 con HCl 1N. El precipitado formado se filtró y secó en vacío, resultando ácido 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-2-fluorobenzoico (40 g). Ácido 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-2-fluorobenzoico (40 g, 139,4 mmol), 4-fluoroanilina (19,3 g, 167,2 mmol) y trietilamina (28,2 g, 278,8 mmol) se disolvieron en DMF (400 mL). Se añadió HATU (63 g, 167,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó seguidamente a 20°C durante 6 horas. El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) resultando 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-2-fluoro-N-(4-fluorofenil)benzamidina (38 g). 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-2-fluoro-N-(4-fluorofenil)benzamidina (38 g, 100 mmol) y reactivo de Lawesson (40,4 g, 100 mmol) se disolvieron en tolueno (1000 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas. Los componentes volátiles se separaron en vacío y el residuo obtenido y $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 mL) se disolvió en 1,4-dioxano (500 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas a 160°C. El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (Columna: Phenomenex Synergi Diamonsil 150*20 mm*5 um. Método: 25 a 55% de B en A; A: H_2O + TFA al 0,1% B: CH_3CN . Caudal (mL/min): 40). Las fracciones puras se recogieron y se basificaron a pH = 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los componentes volátiles orgánicos se separaron en vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío, el residuo obtenido se suspendió en agua (5 mL) y la capa acuosa se liofilizó hasta sequedad, resultando el compuesto **5** (15 g). Método B; Rt: 4,14 min. m/z: 375,2 (M + H)⁺; Masa exacta: 374,1; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26-1,33 (m, 2 H), 1,33-1,40 (m, 2 H), 1,49-1,56 (m, 2 H), 1,56-1,61 (m, 2 H),

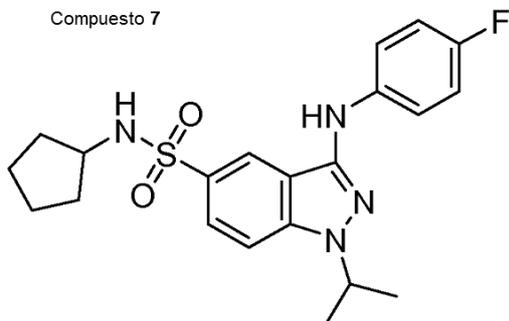
3,40 (quin, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,47 (s ancho, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 8,8$, 1,8 Hz, 1 H), 7,76 (dd, $J = 9,1$, 4,8 Hz, 2 H), 8,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 12,37 (s ancho, 1 H).



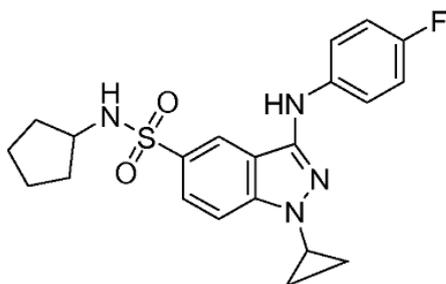
Compuesto 6

5 Compuesto **5** (400 mg, 1 mmol) se disolvió en DMF (50 mL). CH_3I (0,71 g, 5 mmol) y K_2CO_3 (0,69 g, 5 mmol) se añadieron a la mezcla. La mezcla se agitó a 110°C durante 12 horas. El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (Columna: Phenomenex Synergi Diamonsil 150×20 mm \times 5 μm . Método: 25% a 55% de B en A; A: H_2O + TFA al 0,1% B: CH_3CN . Caudal (mL/min): 40). Las fracciones puras se recogieron y se basificaron a $\text{pH} = 7$ con NaHCO_3 acuoso saturado. El disolvente orgánico se separó en vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1). El producto obtenido se suspendió en agua (5 mL) y CH_3CN (2 mL) y la mezcla se liofilizó hasta sequedad, resultando el compuesto **6** (53 mg). Método D; Rt: 5,87 min. m/z : 389,2 ($\text{M} + \text{H}^+$) Masa exacta: 388,1; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,32 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 7,67-7,81 (3 H, m), 7,58-7,67 (1 H, m), 7,46 (1 H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,12 (2 H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,93 (3 H, s), 3,33-3,40 (1 H, m), 1,42-1,66 (4 H, m), 1,16-1,42 (4 H, m). ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 8,26 (1 H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,80 (1 H, dd, $J = 8,9$, 1,6 Hz), 7,46-7,55 (2 H, m), 7,34 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (2 H, t, $J = 8,7$ Hz), 6,48 (1 H, s), 4,46 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz), 3,98 (3 H, s), 3,52-3,66 (1 H, m), 1,69-1,83 (2 H, m), 1,57-1,66 (2 H, m), 1,45-1,54 (2 H, m), 1,26-1,45 (2 H, m).

Compuesto 7

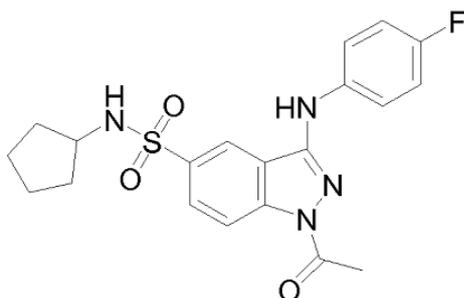


20 Compuesto **5** (600 mg, 1,6 mmol) se disolvió en DMF (50 mL). 2-bromopropano (0,98 g, 8 mmol) y K_2CO_3 (0,45 g, 5 mmol) se añadieron a la mezcla a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (Columna: Phenomenex Synergi Diamonsil 150×20 mm \times 5 μm Método: 25% a 55% de B en A, A: H_2O + TFA al 0,1% B: CH_3CN . Caudal (mL/min): 40). Las fracciones puras se recogieron y se basificaron a $\text{pH} = 7$ con un NaHCO_3 acuoso saturado. Los componentes volátiles se separaron en vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío, el residuo obtenido se suspendió en agua (5 mL) y CH_3CN (2 mL) y la mezcla se liofilizó hasta sequedad resultando el compuesto **7** (420 mg). Método E; Rt: 4,90 min. m/z : 417,1 ($\text{M} + \text{H}^+$) Masa exacta: 416,2. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,27-1,41 (m, 4 H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 1,51-1,63 (m, 4 H), 3,38 (quin, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 4,91 (spt, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,48 (s ancho, 1 H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,74 (dd, $J = 9,0$, 1,6 Hz, 1 H), 7,76 (dd, $J = 9,0$, 4,8 Hz, 2 H), 8,61 (dd, $J = 1,5$, 0,7 Hz, 1 H), 9,34 (s, 1 H).



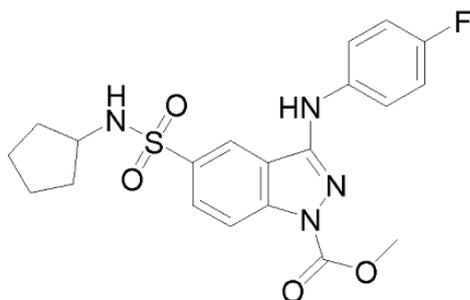
Compuesto 8

5
10
Compuesto **5** (600 mg, 1,6 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (50 mL) y se añadieron ácido ciclopropilborónico (690 mg, 8 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (181 mg, 8 mmol), Cs_2CO_3 (0,45 g, 5 mmol) y DMAP (200 mg, 1,634 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta eficacia (Columna: Phenomenex Synergi Diamonsil 150*20 mm*5 μm . Método: de 25% a 55% de B en A. A: H_2O + TFA al 0,1% B: CH_3CN . Caudal (mL/min): 40). Las fracciones puras se recogieron y se basificaron a pH = 7 con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Los componentes volátiles se separaron en vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se suspendió en agua (5 mL) y CH_3CN (2 mL). La mezcla se liofilizó hasta sequedad, resultando el compuesto **8** (380 mg). Método E; Rt: 4,74 min. m/z: 415,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ Masa exacta: 414,2. ¹H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,11-1,15 (m, 4 H), 1,21-1,41 (m, 4 H), 1,45-1,66 (m, 4 H), 3,39 (sxt, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,61-3,68 (m, 1 H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,69 (dd, $J = 8,9$, 0,5 Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 9,0$, 4,8 Hz, 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,9$, 1,7 Hz, 2 H), 8,62 (dd, $J = 1,8$, 0,6 Hz, 1 H), 9,34 (s, 1 H).



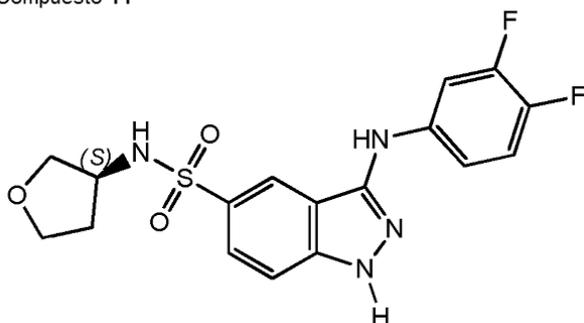
Compuesto 9

15
20
Compuesto **5** (1,5 g, 4 mmol) se disolvió en Ac_2O (50 mL). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 horas. El disolvente se separó en vacío, el residuo obtenido se lavó con H_2O (5 mL) y diclorometano (5 mL) y se secó en vacío, resultando el compuesto **9** (1,35 g). Método B; Rt: 4,70 min. m/z: 417,2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ Masa exacta: 416,1. ¹H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,81 (1 H, s), 8,80 (1 H, dd, $J = 1,8$, 0,5 Hz), 8,43 (1 H, dd, $J = 8,8$, 0,5 Hz), 8,03 (1 H, dd, $J = 8,8$, 1,8 Hz), 7,79-7,87 (2 H, m), 7,71 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,18 (2 H, t, $J = 9,0$ Hz), 3,45 (1 H, sxt, $J = 7,0$ Hz), 2,66 (3 H, s), 1,55 a 1,63 (2 H, m), 1,45-1,56 (2 H, m), 1,32-1,39 (2 H, m), 1,24-1,32 (2 H, m)

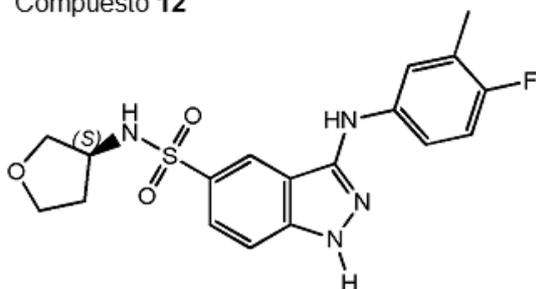


Compuesto 10

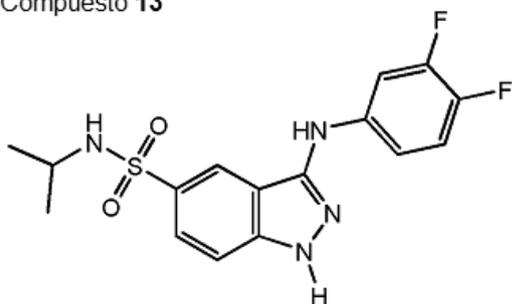
- Compuesto **5** (1,5 g, 4 mmol) se disolvió en DMF (20 mL). Se añadió NaH (0,48 g, 20 mmol) a la mezcla a 0°C. Se añadió clorocarbonato de metilo (1,89 g, 20 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. Se añadió H₂O (5 mL) gota a gota a 0°C. El disolvente se separó en vacío. El residuo se lavó con H₂O (5 mL), diclorometano (10 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL) y se secó en vacío, resultando el compuesto **10** (1,33 g). Método B; Rt: 4,54 min. m/z: 433,1 (M + H)⁺ Masa exacta: 432,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,97 (1 H, s), 8,92 (1 H, dd, J = 1,8, 0,6 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,07 (1 H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,88-7,95 (2 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,18-7,28 (2 H, m), 4,05 (3 H, s), 3,45-3,55 (1 H, m), 1,58-1,66 (2 H, m), 1,49-1,58 (2 H, m), 1,23-1,42 (4 H, m).

Compuesto **11**

- 10 Preparado de manera similar a como se describe para el compuesto **5** utilizando hidrocloreuro de (3S)-tetrahydrofuran-3-amina en lugar de ciclopentilamina y 3,4-difluoroanilina en lugar de 4-fluoroanilina. Método D; Rt: 5,5 min. m/z: 395,2 (M + H)⁺ Masa exacta: 394,1.

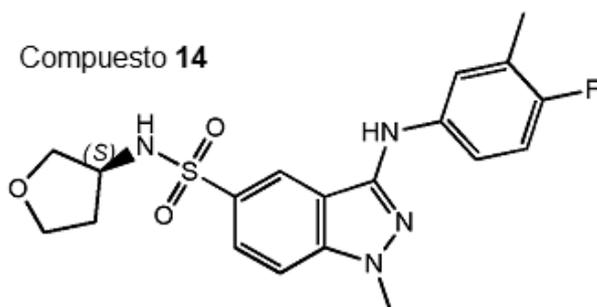
Compuesto **12**

- 15 Preparado de manera similar a como se describe para el compuesto **11**, utilizando 4-fluoro-3-metil-anilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método B; Rt: 4,15 min. m/z: 391,2 (M + H)⁺ Masa exacta: 390,1.

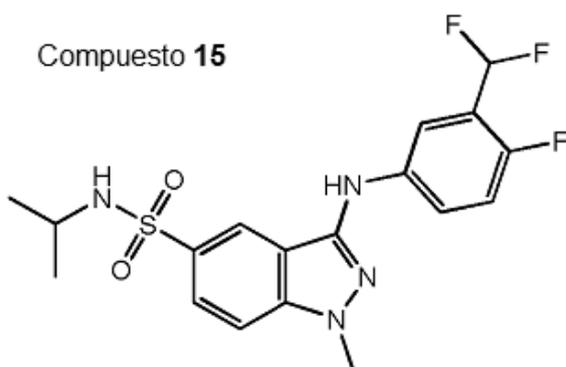
Compuesto **13**

A una disolución de cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (3 g, 13,7 mmol) e isopropilamina (1,211 g, 20,49 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se añadió N,N-diisopropilamina (3,53 g, 27,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a

18°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N (25 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío, resultando 3-ciano-4-fluoro-N-isopropil-bencenosulfonamida bruta (3,4 g). A una disolución de 3-ciano-4-fluoro-N-isopropil-bencenosulfonamida bruta (2,9 g) en 2-propanol (30 mL) se añadió hidrazina (0,77 g, 23,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 110° durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, resultando 3-amino-N-isopropil-1H-indazol-5-sulfonamida bruta (4,1 g). Una disolución de acetato de cobre (II) (714 mg, 3,93 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agitó durante 5 minutos. Se añadieron 3-amino-N-isopropil-1H-indazol-5-sulfonamida bruta (1 g), ácido 3,4-difluorofenilborónico (620,9 mg, 3,9 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (508 mg, 3,9 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo a 50°C bajo O₂ durante la noche. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida, resultando el compuesto **13** bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase inversa (eluyente: CH₃CN en H₂O (NH₃.H₂O al 0,05%) de 38% a 68%, v/v). Se recogieron las fracciones puras que contenían compuesto **13** y los componentes orgánicos se separaron en vacío. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad, resultando el compuesto **13** (114 mg). Método B; Rt: 4,23 min. m/z: 367 (M + H)⁺ Masa exacta: 366,1.

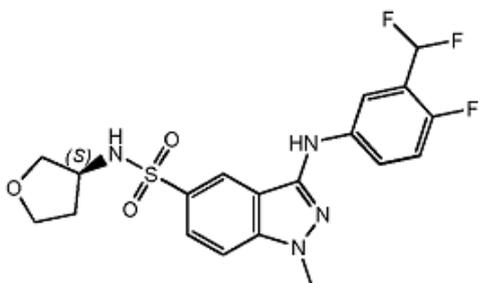


Preparado de manera similar como se describe para el compuesto **12** utilizando metilhidrazina en lugar de hidrato de hidrazina. Método D; Rt: 5,88 min. m/z: 405,3 (M + H)⁺ Masa exacta: 404,1.



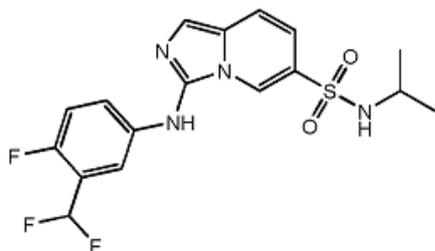
Preparado de manera similar a como se describe para el compuesto **5**, utilizando isopropilamina en lugar de ciclopentilamina, 3-(difluorometil)-4-fluoro-anilina en lugar de 4-fluoroanilina y metilhidrazina en lugar de hidrato de hidrazina. Método B; Rt: 4,71 min. m/z: 413,3 (M + H)⁺ Masa exacta: 412,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 6 H) 3,08-3,28 (m, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 7,23 (t, J = 54,2 Hz, 1 H), 7,28-7,42 (m, 1 H) 7,46 (s ancho, 1 H) 7,63-7,72 (m, 1 H) 7,72-7,84 (m, 1 H) 7,91-8,04 (m, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

Compuesto 16



Preparado de manera similar a como se describe para el compuesto **15**, utilizando hidrocloreuro de (3S)-tetrahidrofuran-3-amina en lugar de isopropilamina. Método D; Rt: 5,84 min. m/z: 441,2 (M + H) ⁺Masa exacta: 440,1.

Compuesto 17



5

3-(difluorometil)-4-fluoro-anilina (1000 mg, 6,2 mmol), 1,1'-tiocarbonildi-2(1 h)-piridona (1,72 g, 7,4 mmol) y CH₂Cl₂ se añadieron secuencialmente a una vial de 20 mL a 25°C. La mezcla se calentó mediante radiación por microondas a 70°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se separó y se concentró en vacío. El residuo obtenido (1,8 g), que contenía 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-isotiocianato-benceno se utilizó sin purificación. 6-cloro-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida (4 g, 17,0 mmol), cianuro de zinc (4,0 g, 34 mmol), acetato de paladio (II) (381 mg, 1,7 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (942 mg, 1,7 mmol) y N,N-dimetilacetamida (50 mL) se añadieron secuencialmente a 25°C a un matraz de 250 mL. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se separó y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo y acetato de etilo (3:1), resultando 6-ciano-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida (3,4 g). 6-ciano-N-isopropil-piridina -3-sulfonamida (2 g) y níquel (esquelético, fomentado el molibdeno, 280 mg)) se disolvieron en metanol (2 mL). La mezcla se agitó en un autoclave (se desgasificó con gas hidrógeno durante tres veces). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla se separó por filtración y los componentes volátiles se separaron en vacío. La 6-(aminometil)-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida (1,5 g) bruta se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. 6-(aminometil)-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida (1,5 g) bruta y 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-isotiocianato-benceno (1,3 g) se disolvieron en tolueno (20 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas. El disolvente se separó en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1), resultando 1-[3-(difluorometil)-4-fluoro-fenil]-3-[[5-(isopropilsulfamoil)-2-piridil]metil]tiourea (0,9 g). 1-[3-(difluorometil)-4-fluoro-fenil]-3-[[5-(isopropilsulfamoil)-2-piridil]metil]tiourea (0,9 g) y DCC (0,9 g, 4,2 mmol) se disolvieron en tolueno. La mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas. El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (fase móvil: CH₃CN en agua (TFA al 0,1%) de 0 a 30%). Las fracciones puras se recogieron y se neutralizaron con NaHCO₃ sólido. El disolvente orgánico se separó en vacío. El precipitado formado se filtró, se lavó con H₂O (5 mL) y se secó en alto vacío. El residuo se suspendió en agua (5 mL) y la capa acuosa se liofilizó hasta sequedad, resultando el compuesto **17** (290 mg). Método B; Rt: 3,87 min. m/z: 399,3 (M + H) ⁺Masa exacta: 398,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 6 H) 3,20-3,33 (m, 1 H) 6,72 (d, J =

30

25

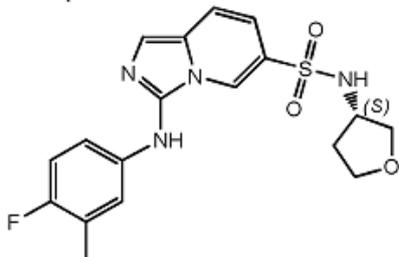
20

15

10

9,5 Hz, 1 H) 7,20 (t, J = 53,5 Hz, 1 H) 7,23-7,37 (m, 2 H) 7,56 (d, J = 9,5 Hz, 1 H) 7,66-7,85 (m, 2 H) 7,93 (d, J = 3,3 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H), 9,56 (s ancho, 1 H).

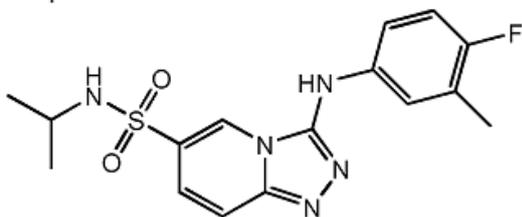
Compuesto 18



5 Cloruro de 2-cloropiridina-5-sulfonilo (10 g, 47,1 mmol) y tosilato de (S)-3-aminotetrahydrofuran (3,3 g, 38 mmol) se añadieron secuencialmente a 0°C a CH₂Cl₂ (200 mL) se añadió lentamente trietilamina. La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se separó y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluida mediante éter de petróleo y acetato de etilo (3:1) resultando 6-cloro-N-[(3S) tetrahydrofuran-3-il]piridina-3-sulfonamida. El Compuesto 18 se preparó de forma similar tal como se ha descrito para el compuesto

10 17, utilizando 6-cloro-N-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]piridina-3-sulfonamida en lugar de 6-cloro-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida e isotiocianato de 4-fluoro-3-metilfenilo en lugar de 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-isotiocianato-benceno. Método B, Rt: 3.35 min. m/z: 391,3 (M + H)⁺ Masa exacta: 390,1.

Compuesto 19



15 6-cloro-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida (1,03 g, 4,38 mmol) e hidrazina (1,54 g, 48,2 mmol) en EtOH (5 mL) se calentaron a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo durante 1 hora. Los cristales blancos formados se separaron por filtración, se lavaron con etanol frío (5 mL) y se secaron en vacío a 50°C durante 2 horas, resultando 6-hidrazino-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida (694 mg). Se añadió una disolución de isotiocianato de 4-fluoro-3-metilfenilo (477 mg, 2,86 mmol) en THF (10 mL) en porciones durante 3 minutos a una disolución de 6-hidrazino-N-isopropil-piridin-3-sulfonamida (679 mg, 2,86 mmol) en THF y se agitó durante 90

20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el polvo blanco resultante se cristalizó en acetonitrilo/agua. Los cristales blancos (844 mg) se separaron por filtración y se secaron en vacío a 50°C. A una disolución de parte de los cristales blancos (738 mg) en THF (50 mL), se añadió NEt₃ (0,62 mL, 4,45 mmol), seguido de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (569 mg, 2,23 mmol) y se agitó. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante la noche y seguidamente se concentró en vacío. El residuo obtenido se agitó en CH₂Cl₂/HCl 1 M 100 mL/100 mL. Un precipitado amarillo se separó por filtración, se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se cargó en un cartucho Waters Porapak CX 5 g (eluido dos veces con metanol y el producto se eluyó con 2 volúmenes de NH₃ 7M/CH₃OH). Después de la concentración de la fracción de producto en vacío, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (CH₃OH al 2-10% en diclorometano), resultando el compuesto 19 (75

30 mg). Método F, Rt: 1,59 min. m/z: 364,1 (M + H)⁺ Masa exacta: 363,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 2,26 (d, J = 1,5 Hz, 3 H), 3,25-3,40 (1H, señal de protones bajo pico de H₂O de acuerdo con 2D-cosy), 7,12 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 9,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,52-7,59 (m, 1 H), 7,65 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,04 (s ancho, 1 H), 9,07 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 9,65 (s ancho, 1 H).

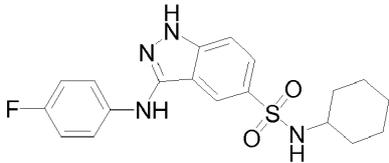
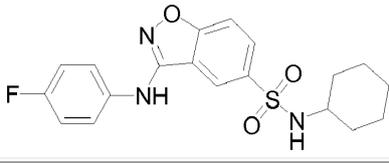
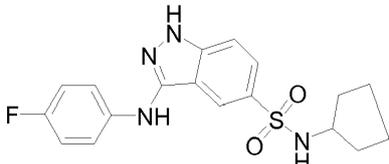
Ejemplos Biológicos - Actividad anti-VHB de compuestos de Fórmula (I)

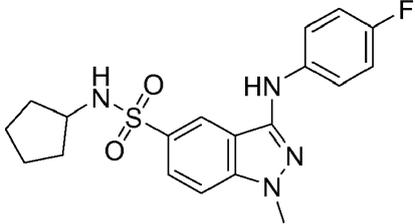
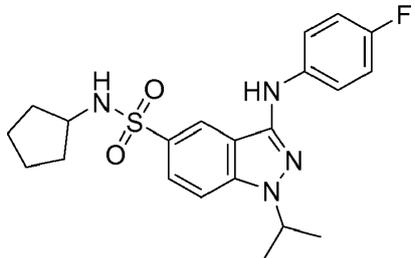
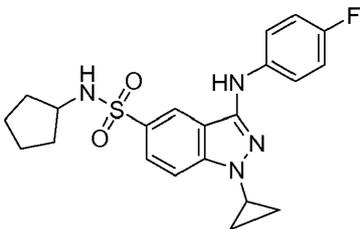
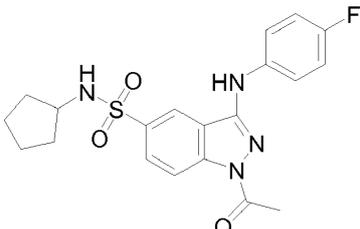
5 La actividad anti-VHB se midió utilizando una línea celular transfectada estable, HepG2.2.15. Se describió que esta línea celular secretaba altos niveles relativamente consistentes de partículas de virión de VHB, que han demostrado provocar tanto la infección como la enfermedad aguda y crónica en chimpancés. Para el ensayo antiviral, las células se trataron dos veces durante tres días con compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 6 días de tratamiento se determinó la actividad antiviral por cuantificación de ADN del VHB purificado a partir de viriones secretados utilizando PCR en tiempo real y un conjunto de cebadores específicos de VHB y la sonda.

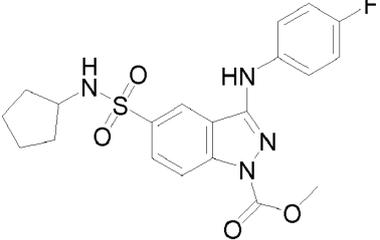
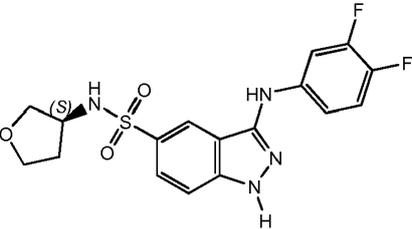
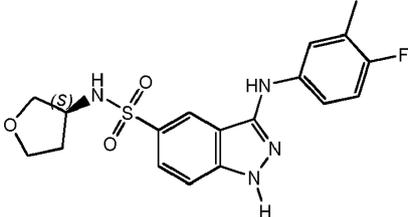
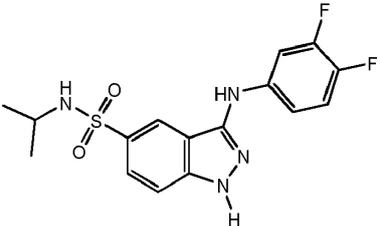
10 La actividad anti-VHB también se midió utilizando la línea celular HepG2.117, una línea celular estable, productora de VHB de forma inducible que replica HBV en ausencia de doxiciclina (sistema Tet-off). Para el ensayo antiviral se indujo la replicación de VHB, seguido de tratamiento con el compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 3 días de tratamiento, la actividad antiviral se determinó mediante cuantificación de ADN intracelular del VHB utilizando PCR en tiempo real y un cebador específico de VHB establecido y sonda.

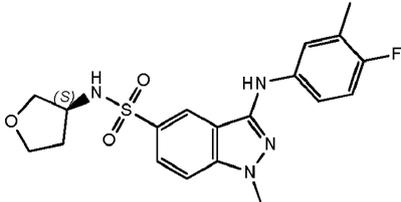
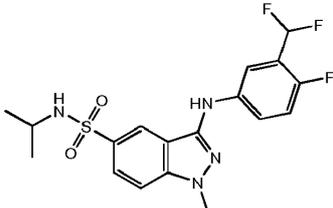
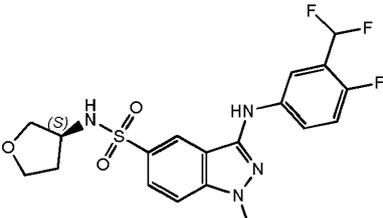
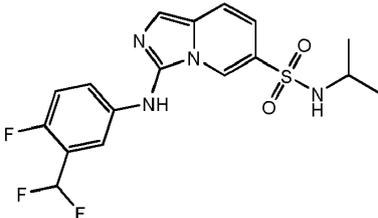
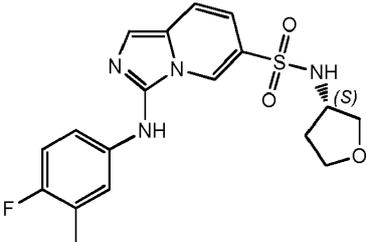
15 La citotoxicidad de los compuestos se ensayó también utilizando células HepG2, incubadas durante 4 días en presencia de compuestos. La viabilidad de las células se evaluó mediante un ensayo de Resazurina. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

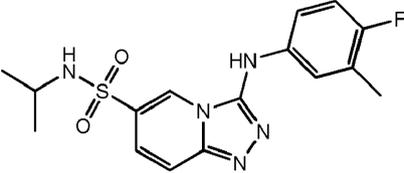
Tabla 1

ESTRUCTURA	Compuesto n°	VHB-HepG2.15; CE50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
	3	1.0	4.6	>25
	4	0.74	1.2	>25
	5	1.0	1.8	>25
	6	0.49	0.82	>25

ESTRUCTURA	Compuesto nº	VHB-HepG2.15; CE50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
				
	7	>50	>25	>25
	8	0.21	0.62	>25
	9	>50	18.4	>25
	10	46.5	>25	>25

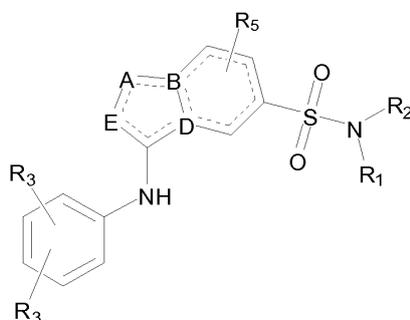
ESTRUCTURA	Compuesto nº	VHB-HepG2.15; CE50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
				
	11	3.3	12.4	>25
	12	5.2	>25	>25
	13	8.9	>25	>25
	14	1.1	8.5	>25

ESTRUCTURA	Compuesto n°	VHB-HepG2.15; CE50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
				
	15	0.44	2.8	>25
	16	1.3	4.5	>25
	17	0.56	14.2	>25
	18	1.7	>25	>25

ESTRUCTURA	Compuesto n°	VHB-HepG2.15; CE50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
 <chem>CC(C)NS(=O)(=O)c1ccc2nc3c(ncn3c2)Nc4ccc(F)c(C)c4</chem>	19	1.2	3.4	>25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o forma tautomérica del mismo, en donde:

- 5 A representa N, C u O;
 B representa C o N;
 D representa C o N;
 E representa C o N;
 en donde, si A y E son N o C, están opcionalmente sustituidos con R₄;

- 10 R₁ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R₂ representa alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-R₆, bencilo, o un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o un anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H o CF₃;

- 15 o R₁R₂, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, OH, CN, CFH₂, CF₂H y CF₃;

- 20 cada uno de los R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ o un anillo saturado de 3-5 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O y N;

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, -(C=O)alquilo C₁-C₄, -(C=O)-alquiloxi C₁-C₃ o, en el caso de que A o E sea igual a C, R₄, además, puede ser halógeno;

R₅ representa hidrógeno o halógeno;

- 25 R₆ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃;

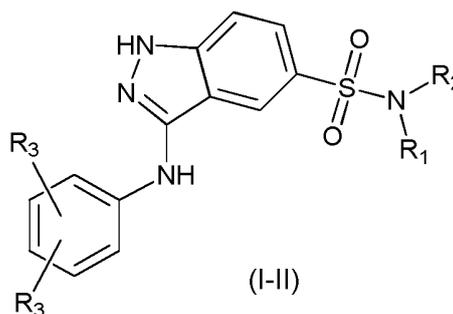
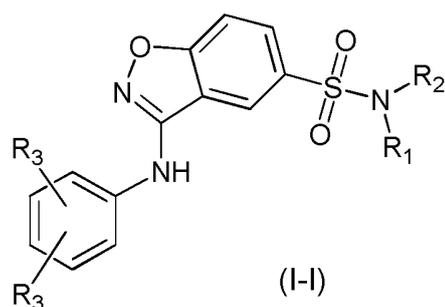
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ representa alquil C₁-C₃-R₆ o cicloalquilo C₄-C₇, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H o CF₃, y en donde R₆ representa un cicloalquilo C₄-C₇, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno

independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiloxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CFH₂, CF₂H o CF₃.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde al menos un R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, o un anillo saturado de 3-5 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en O y N.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es de Fórmula (I-I) o (I-II)



en donde R₁, R₂, R₃ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₂ representa cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆, estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₄.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos un R₃ se selecciona independientemente de flúor, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ representa hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₄ representa hidrógeno.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para uso en la prevención o el tratamiento de una infección por el VHB en un mamífero.

11. Un producto que contiene (a) un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y (b) otro inhibidor del VHB, en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por el VHB.