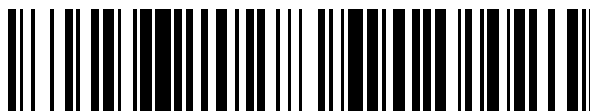


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 731**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/85** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2012 PCT/US2012/050268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13028371**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012 E 12826498 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2744332**

54 Título: **Compuestos de benzofurano para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

**19.08.2011 US 201161525440 P**  
**23.05.2012 US 201261650681 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.05.2017**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)**  
**980 Great West Road Brentford**  
**Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CHONG, PEK YOKE;**  
**MILLER, JOHN F.;**  
**PEAT, ANDREW JAMES y**  
**SHOTWELL, JOHN BRAD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 611 731 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzofurano para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C

### Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere a compuestos útiles como agentes antivirales, específicamente como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC), a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a usos de dichos compuestos en el tratamiento o en la prevención de infecciones virales, tales como infecciones por VHC y enfermedades asociadas a dichas infecciones.

### Antecedentes de la invención

10 La infección con VHC es una causa importante de enfermedades hepáticas humanas en todo el mundo. La infección crónica con VHC se asocia a la enfermedad crónica del hígado, la cirrosis, el carcinoma hepatocelular y la insuficiencia hepática. El VHC es un miembro *hepacivirus* de la familia de virus de ARN *Flaviviridae* que afectan a los animales y a los seres humanos. El genoma es una sola cadena de ARN de ~9,6 kilobases y consiste en un marco de lectura abierto que codifica para una poliproteína de ~3.000 aminoácidos flanqueada por regiones no traducidas en ambos extremos 5' y 3' (5'- y 3'-UTR). La poliproteína sirve como el precursor para al menos 10

15 proteínas virales separadas críticas para la replicación y el ensamble de las partículas virales de la progenie. La organización de las proteínas estructurales y no estructurales en la poliproteína del VHC es como se indica a continuación: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. Aunque la patología de la infección por VHC afecta principalmente al hígado, el virus se encuentra en otros tipos de células en el cuerpo, incluyendo los linfocitos de sangre periférica.

20 El VHC es un agente causante importante de la hepatitis posterior a la transfusión y de la hepatitis esporádica. La infección por VHC es insidiosa en una alta proporción de portadores crónicamente infectados e infecciosos que pueden no experimentar ningún síntoma clínico durante muchos años. Una estimación de 170 millones de portadores crónicos en todo el mundo están en riesgo de desarrollar la enfermedad hepática.

25 Debido al alto grado de variabilidad en los antígenos superficiales virales, a la existencia de múltiples genotipos virales y a la especificidad demostrada de inmunidad, es poco probable el desarrollo de una vacuna de éxito en el futuro cercano. El interferón alfa, solo o en combinación con ribavirina, se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de la infección crónica por VHC. Sin embargo, el tratamiento del VHC con interferón con frecuencia se ha asociado a efectos secundarios adversos, tales como fatiga, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, leucopenia, trombocitopenia, efectos psiquiátricos y trastornos asociados, fenómenos autoinmunes y trastornos asociados y disfunción de la tiroides. La ribavirina, un inhibidor de la 5'-monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), potencia la eficacia del IFN-alfa en el tratamiento del VHC. A pesar de la introducción de la ribavirina, más del 50 %

30 de los pacientes no eliminan el virus con la terapia convencional actual de interferón alfa (IFN) y ribavirina.

35 Recientemente, con la introducción del interferón pegilado, han mejorado los índices de respuesta tanto inicial como sostenida y el tratamiento de combinación de Peg-IFN con ribavirina constituye el criterio de referencia para la terapia. Sin embargo, persisten los efectos secundarios asociados a la terapia de combinación. La ribavirina provoca una hemólisis significativa en el 10-20 % de los pacientes tratados con las dosis actualmente recomendadas y el fármaco es tanto teratogéno como embriotóxico. Además, un número sustancial de los pacientes no responden con una reducción sostenida en la carga viral y existe una clara necesidad de una terapia antiviral más efectiva para la infección por VHC.

40 Se están siguiendo un número de enfoques para combatir el virus. Éstos incluyen, por ejemplo, la aplicación de los oligonucleótidos anti-sentido o ribozimas para inhibir la replicación del VHC. Además, los compuestos de bajo peso molecular que inhiben directamente las proteínas del VHC e interfieren con la replicación viral, se consideran como estrategias atractivas para controlar la infección por VHC. Entre los objetivos virales, se considera que la proteasa/helicasa de NS3/4a y la ARN polimerasa dependiente de ARN de NS5b, son los objetivos virales más

45 prometedores para los nuevos fármacos.

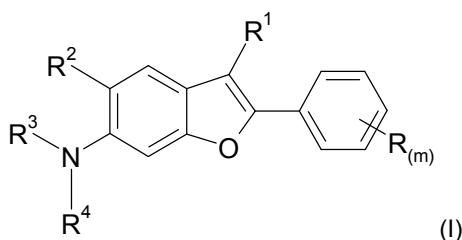
Basándose en lo anterior, existe una necesidad significativa de nuevos fármacos efectivos para el tratamiento de las infecciones causadas por VHC.

### Sumario de la invención

50 La presente divulgación proporciona compuestos de benzofurano sustituido en la posición 6 con un resto que contiene boro, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, procedimientos de síntesis y uso de dichos compuestos en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones virales, tales como infecciones por flavivirus, por ejemplo, infecciones por VHC.

### Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, -CN, -CF<sub>3</sub>, -O-arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con halógeno y -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno;

R<sup>1</sup> es -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup> o heterociclilo;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> u -OR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o -C(O)R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> es

(a) heteroarilo sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), XB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), OXB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), B<sup>-</sup>(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>), XB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

(b) arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), XB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), OXB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), B<sup>-</sup>(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>), XB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

Het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillos heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está ya sea saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente benzocondensado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente espiro-condensado y en el que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo u -OR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi o aminoalquilo; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> o R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos, que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR<sup>13</sup>, C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>) y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>) y N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>13</sup> es alcoxi;

X es alquileno u -O-alquileno, en el que alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

m es 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada C<sub>1-6</sub>, a menos que se especifique de otra manera. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> significa un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos 1 y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo", como se utiliza en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

El término "alquileo" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente de uno a diez átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera. Los ejemplos de "alquileo", como se utiliza en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y similares.

5 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene al menos 1 y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi", como se utiliza en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, prop-1-oxi, prop-2-oxi, but-1-oxi, but-2-oxi, 2-metil-prop-1-oxi, 2-metil-prop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi.

10 El término "halógeno" o "halo" se refiere a un átomo de flúor (flúor, F), cloro (cloro, Cl), bromo (bromo, Br) o yodo (yodo, I).

El término "hidroxi" se refiere a un radical o a un sustituyente de fórmula OH.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo (a menos que se especifique de otra manera). Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 El término "arilo" se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, en particular 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de los radicales de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique de otra manera, el término "arilo" también incluye cada posible isómero de posición de un radical de hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidro-naftilo, 6-tetrahidro-naftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Los ejemplos de los radicales de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo policíclico o monocíclico aromático, bicíclico o carbocíclico de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que contiene de cinco a veinte átomos de carbono, preferentemente de cinco a diez átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono del anillo, preferentemente de uno a cuatro, están cada uno reemplazados por un heteroátomo, tal como N o S. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen los heteroarilos monocíclicos de 5 a 6 miembros y los heteroarilos bicíclicos de 8 a 10 miembros. También se incluye dentro del ámbito del término un grupo en el que un anillo que contiene heteroátomo no aromático se condensa con uno o más anillos aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, en el que el radical o el punto de unión está sobre el anillo que contiene el heteroátomo no aromático. Los restos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, tiazol, tiofeno, oxadiazol, oxazol, pirimidina, piridazina, triazol, tetrazol, benzodioxol, benzofurano, benzodioxina, indol, bencimidazol, benzofurano, indol, indazol, isoindol, benzotiofeno, benzotiazol, benzoxazol, bencisoxazol, bencisotiazol, benzotriazol, furopiridina, furopirimidina, furopiridazina, furopirazina, furotriazina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, pirrolopiridazina, pirrolopirazina, pirrolotriazina, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiridazina, tienopirazina, tienotriazina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopiridazina, tiazolopirazina, tiazolotriazina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiridazina, oxazolopirazina, oxazolotriazina, imidazopiridina, imidazopirimidina, imidazopiridazina, imidazopirazina, imidazotriazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, pirazolopiridazina, pirazolopirazina, pirazolotriazina, triazolopiridina, triazolopirimidina, triazolopiridazina, triazolopirazina, quinolina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, isoquinolina, cinolina, piridopiridazina, piridopirimidina, piridopirazina, pirazinopirazina, pteridina, pirazinopiridazina, pirimidopiridazina, pirimidopirimidina, imidazotiazol y tiazolooxazol. Todos los isómeros de los grupos heteroarilo anteriores están dentro del ámbito de la presente invención. Cada grupo heteroarilo puede unirse en cualquier átomo de carbono del anillo o puede unirse a través de nitrógeno cuando el nitrógeno es parte de un anillo de 5 miembros.

45 El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como N(O) {N<sup>+</sup>-O} y azufre, tal como S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

50 El término "Het" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillos heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está ya sea saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente benzocondensado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente espiro-condensado y cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno. El Het puede unirse en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno, a condición de que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el Het tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden unirse a cualquier átomo en el anillo, a condición de que dé como resultado una estructura química estable. Los Het preferidos son oxaborolanilo, benzoxaborolilo y dihirobenzoxaborolilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, que está ya sea saturado, parcialmente saturado o insaturado. Cada heterociclilo consiste en uno o más átomos de carbono y uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. El heterociclilo puede unirse en cualquier átomo de carbono o átomo de

nitrógeno, a condición de que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el heterociclilo tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden unirse a cualquier átomo en el anillo, a condición de que dé como resultado una estructura química estable. El heterociclilo preferido es imidazolilo.

5 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R es uno o dos halógenos.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>1</sup> es -C(O)NHR<sup>5</sup>.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

10 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>3</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son ambos hidroxil y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

15 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son ambos hidroxil y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

20 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

25 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que m es 1.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la que X es alquileno.

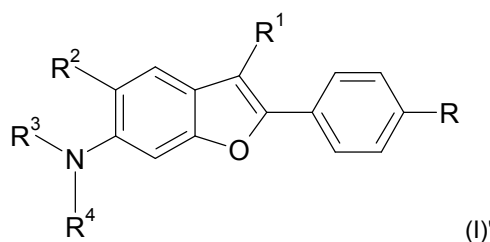
30 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R es halógeno; m es 1; R<sup>1</sup> es -C(O)NHR<sup>5</sup> en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; R<sup>3</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) o X(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son ambos hidroxil; y en la que el arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

35 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R es halógeno; m es 1; R<sup>1</sup> es -C(O)NHR<sup>5</sup> en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; R<sup>3</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) o X(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son ambos hidroxil y en la que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

40 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R es halógeno; m es 1; R<sup>1</sup> es -C(O)NHR<sup>5</sup> en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; R<sup>3</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>4</sup> es Het sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil -CN y oxo.

45 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R es halógeno; m es 1; R<sup>1</sup> es -C(O)NHR<sup>5</sup> en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; R<sup>3</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>4</sup> es Het sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil y -CN.

La presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I)':



en la que:

R es F o Cl;  
 R<sup>1</sup> es -C(O)NHR<sup>5</sup>;  
 R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 R<sup>3</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;  
 R<sup>4</sup> es

(a) heteroarilo sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) o X B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

(b) arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) o XB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

Het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillos heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está ya sea saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente benzocondensado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente espiro-condensado y en la que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidroxi, alcoxi o aminoalquilo; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos, que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR<sup>13</sup>, C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>) y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>) y N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>13</sup> es alcoxi;

X es alquileno u -O-alquileno, en el que el alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) o XB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidroxi, alcoxi o aminoalquilo; y en la que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con B(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) o XB(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidroxi, alcoxi o aminoalquilo; y en la que el arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que R<sup>4</sup> es Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -

- 5 C(O)OH, -C(O)NHR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo; en la que Het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está ya sea saturado, parcialmente saturado o insaturado, en la que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno.
- La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que R<sup>4</sup> es Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(H)F<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo y aminoalquilo,
- 10 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
- La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 15 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidroxilo.
- La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)' como se ha descrito anteriormente, en la que X es alquileno.
- La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o (I)', en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros; comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y uno o más átomos de oxígeno. Dichos anillos de 5 a 8 miembros incluyen los formados a partir de pinanodiol, pinacol, perfluoropinacol, etilenglicol, dietilenglicol, catecol, 1,2-ciclohexanodiol, 1,3-propanodiol, 2,3,-butanodiol, 1,2-butanodiol, 1,4-butanodiol, glicerol y dietanolamina.
- 20 La presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 25 ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico;
- ácido (2-cloro-4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico;
- 30 ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico;
- ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico;
- ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico;
- ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorofenilborónico;
- 35 ácido 4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico;
- ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)piridin-3-il-borónico;
- ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(difluorometil)fenil)borónico;
- 40 ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(trifluorometil)fenil)borónico;
- ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2,6-difluorofenil)borónico;
- ácido (2-ciano-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico
- 45 ácido 6-(N-(4-borono-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofurano-3-carboxílico;
- ácido (4-(N-(3-carbamoil-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-clorofenil)borónico;
- 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida;
- 50 ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)fenil)borónico;
- 1-(2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-fenil)-4-metil-2,6,7-trioxa-1-borabicyclo[2,2,2]octan-1-iuro;
- ácido ((4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenoxi)metil)borónico;
- 55 ácido ((2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenoxi)metil)borónico;
- 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]-oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;
- ácido (4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-ciano-

fenil)borónico;  
 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida;  
 ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-fenetil)borónico;  
 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;  
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-4-il)-fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;  
 ácido (3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenetil)borónico;  
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;  
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1;  
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2;  
 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1H-benzo-[c][1,2]-oxaborinin-6-il)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de fórmulas (I) y (I)', en las que el anillo que contiene boro se une directamente a la sulfonamida, demuestran una mayor estabilidad metabólica en comparación con el documento PCT/US2011/024822 (WO2011/103063) y el documento PCT/US2011/024824 (WO2012/067663), en los que el anillo que contiene boro está unido por medio de un engarce de alquileo. Los estudios farmacocinéticos en rata, perro y mono, indicaron que el aclaramiento mejoró notablemente (Tabla 2).

25 Ciertos compuestos de fórmulas (I) y (I)' pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del ámbito de la presente divulgación. La divulgación también se extiende a los isómeros conformacionales de los compuestos de fórmulas (I) y (I)' y a cualesquiera isómeros geométricos (*cis* y/o *trans*) de dichos compuestos. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o bien pueden resolverse para proporcionar los enantiómeros individuales empleando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y utilizarse para preparar los compuestos quirales de la divulgación.

35 Las mezclas diastereoisoméricas de los compuestos de fórmulas (I) y (I)' pueden separarse de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, mediante HPLC preparativa o mediante purificaciones cromatográficas. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o bien pueden resolverse para proporcionar los enantiómeros individuales empleando los procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y utilizarse para preparar los compuestos quirales de la divulgación.

40 Se entiende que los compuestos de fórmulas (I) y (I)' pueden existir en formas tautoméricas diferentes de la mostrada en las fórmulas y éstas también se incluyen dentro del ámbito de la presente divulgación.

También se apreciará que los compuestos de la divulgación que existen como polimorfos y mezclas de los mismos, están dentro del ámbito de la presente divulgación.

45 La sustitución con isótopos, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y, por consiguiente, puede preferirse en algunas circunstancias.

50 La presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para su uso farmacéutico. La expresión "farmacéuticamente aceptable", cuando se utiliza en relación con un ingrediente que se pueda incluir en una composición farmacéutica para su administración a un paciente, se refiere a que ese ingrediente es aceptable en el sentido de ser compatible con cualesquiera otros ingredientes presentes en la composición farmacéutica y que no es perjudicial para el receptor del mismo.

55 Las sales de los compuestos de fórmulas (I) y (I)' que son adecuadas para su uso en medicina son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables están dentro del ámbito de la presente divulgación, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) o (I)' y sus sales farmacéuticamente aceptables. Se apreciará que, para su uso en medicina, las sales de fórmulas (I) y (I)' deben ser fisiológicamente (es decir,



farmacéuticamente) aceptables.

Los compuestos de la presente divulgación pueden estar en forma de su base libre o de las sales farmacéuticamente aceptables, de los solvatos farmacéuticamente aceptables o de los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En la presente divulgación también se incluyen los complejos de sales farmacéuticamente aceptables. La presente divulgación también cubre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I) y (I)'. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y presentan efectos toxicológicos indeseados mínimos. Para una reseña sobre las sales adecuadas, véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o con un ácido adecuado, respectivamente. La sal puede precipitarse en solución y puede recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del disolvente.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la divulgación proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (I)' y las realizaciones de la misma.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o (I)' pueden contener un grupo funcional ácido y, por tanto, pueden ser capaces de formar las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con una base adecuada. Una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) o (I)' con una base fuerte adecuada, opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal de adición de base, la cual puede aislarse, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de amonio (por ejemplo, amonio o tetraalquilamonio), las sales de metales, por ejemplo, las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (tales como hidróxidos, sodio, potasio, calcio o magnesio), aminas orgánicas (tales como tris [también conocida como trometamina o tris(hidroximetil)aminometano], etanolamina, dietilamina, trietanolamina, colina, isopropilamina, dicitclohexilamina o N-metil-D-glucamina), aminoácidos catiónicos (tales como arginina, lisina o histidina) o bases para sales insolubles (tales como procaina o benzatina).

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o (I)' pueden contener un grupo funcional básico y, por tanto, pueden ser capaces de formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con un ácido adecuado. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) o (I)' con un ácido inorgánico fuerte adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o perclórico) o con un ácido orgánico fuerte adecuado, por ejemplo, ácidos sulfónicos [tales como ácido p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo, ácido 2-naftalenosulfónico)], ácidos carboxílicos (tales como ácido acético, propiónico, fumárico, maleico, benzoico, salicílico o succínico), aminoácidos aniónicos (tales como ácido glutámico o aspártico), hidroxiaácidos (tales como ácido cítrico, láctico, tartárico o glicólico), ácidos grasos (tales como ácido caproico, caprílico, decanoico, oleico o esteárico) o ácidos para sales insolubles (tales como ácido pamoico o resinico [por ejemplo, sulfonato de poliestireno]), opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal, la cual usualmente se aísla, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. En una realización, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (I)' es una sal de un ácido fuerte, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato de ácido p-toluenosulfónico, bencenosulfónico o metanosulfónico.

Se apreciará por los expertos en la materia que los ácidos organoborónicos y/o sus ésteres de organoborato pueden formar sales de adición de complejo "ato", tales como sales de adición de complejo de organoborato, en la presencia de reactivos formadores de complejos nucleófilos adecuados. Los reactivos formadores de complejos nucleófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o fluoruro. Los ejemplos de las sales de adición de complejos de borato orgánicos y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes. Por ejemplo, una sal de adición de complejo de borato orgánico adecuada es una sal de trihidroxiorganoborato de metal alcalino, tal como una sal de trihidroxiorganoborato de sodio. A manera de ilustración, las sales de adición de complejo de trihidroxiarilborato de sodio y de trihidroxialquilborato de sodio y los procedimientos para su preparación, se describen en Cammidge, A. N. y col., *Org. Lett.* 2006, 8, 4071-4074. Las sales de adición de complejo "ato" farmacéuticamente aceptables, como se describen en el presente documento, también se consideran dentro del ámbito de la presente divulgación.

La presente divulgación proporciona las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmulas (I) y (I)', incluyendo las sales de ácidos, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y tris(trometamina - tris(hidroximetil)aminometano) y similares o las sales mono- o di-básicas con el ácido apropiado, por ejemplo, con los ácidos carboxílicos orgánicos, tales como los ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; con los ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos

metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico y con los ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico y similares.

5 La presente divulgación proporciona las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) o (I)' que son sales de una base fuerte, por ejemplo, sales de sodio, lisina, amonio, N-metil-D-glucamina, potasio, colina, arginina (por ejemplo, L-arginina) o magnesio. En un aspecto adicional, la sal es sodio, lisina, amonio, N-metil-D-glucamina, potasio, colina o arginina (por ejemplo, L-arginina).

Se pueden utilizar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) o (I)' y se incluyen dentro del ámbito de la presente divulgación.

10 La divulgación incluye, dentro de su ámbito, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmulas (I) y (I)'.

15 Las sales de un compuesto de fórmulas (I) y (I)' pueden prepararse poniendo en contacto las cantidades estequiométricas apropiadas del ácido libre con la base apropiada en un disolvente adecuado. El ácido libre de un compuesto de fórmula (I) o (I)', por ejemplo, puede estar en solución con la base apropiada añadida en forma de un sólido o tanto el ácido libre de un compuesto de fórmula (I) o (I)' como el ácido apropiado, pueden estar independientemente en solución.

Los disolventes adecuados para solubilizar el ácido libre de un compuesto de fórmula (I) o (I)' incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como isopropanol; cetonas, tales como acetona; acetonitrilo o tolueno. Si la base se va a añadir en forma de una solución en un disolvente, el disolvente utilizado puede incluir acetona, metanol o agua.

20 Las sales de un compuesto de fórmula (I) o (I)' pueden aislarse en una forma sólida por medios convencionales a partir de una solución de las mismas obtenida como se ha mencionado anteriormente. Por ejemplo, puede prepararse una sal no cristalina mediante la precipitación en una solución, el secado por pulverización o el secado por congelación de las soluciones, la evaporación de una solución hasta obtener un cristal, el secado al vacío de aceites o la solidificación de las fusiones obtenidas a partir de la reacción de la base libre y el ácido.

25 Las sales de un compuesto de fórmulas (I) y (I)' pueden prepararse mediante cristalización directa en un disolvente, en el que la sal tenga una solubilidad limitada o mediante trituración o la cristalización de otra manera de una sal no cristalina. Por ejemplo, pueden utilizarse disolventes orgánicos, tales como acetona, acetonitrilo, butanona, 1-butanol, etanol, 1-propanol o tetrahidrofurano o las mezclas de dichos disolventes. Se puede obtener un mayor rendimiento de las sales mediante la evaporación de algo o de todo el disolvente o mediante la cristalización a una temperatura elevada, seguida por un enfriamiento controlado, por ejemplo, en etapas. Se puede emplear un control cuidadoso de la temperatura de precipitación y la siembra para mejorar la reproducibilidad del procedimiento de producción y de la distribución de tamaños de partículas y de la forma del producto.

30 Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con los disolventes en los que se hacen reaccionar o en los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos de los compuestos de fórmulas (I) y (I)' y los solvatos de las sales de los compuestos de fórmulas (I) y (I)' se incluyen dentro del ámbito de la presente divulgación.

35 Como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de una estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de los disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Más preferentemente, el disolvente utilizado es agua y el solvato también puede denominarse un hidrato.

40 Los solvatos de los compuestos de fórmulas (I) y (I)' que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el disolvente es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, los solvatos que tienen disolventes no farmacéuticamente aceptables están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para utilizarse como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmulas (I) y (I)' o de las sales y solvatos de los mismos, pueden existir en una o más formas polimórficas, que se desvelan.

Se desvelan profármacos de los compuestos de fórmulas (I) y (I)'.

50 Se apreciará por los expertos en la materia que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I) o (I)', que pueden hacerse antes de una etapa final de desprotección, pueden no poseer una actividad farmacológica como tales, pero, en ciertas instancias, pueden administrarse oralmente o parenteralmente y posteriormente pueden metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos definidos en el primer aspecto, los cuales son farmacológicamente activos. Por tanto, dichos derivados pueden describirse como "profármacos". Todos los derivados protegidos y profármacos de los compuestos definidos en el primer aspecto, se incluyen dentro del ámbito

55

de la divulgación. Los ejemplos de los profármacos adecuados para los compuestos de la presente divulgación se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, páginas 499 – 538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, páginas 306 – 316 y en "*Design of Prodrugs*" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1. Los profármacos también pueden fabricarse mediante los procedimientos que se desvelan, por ejemplo, en el documento US 6.958.319 y el documento US 6.297.217. Será apreciado adicionalmente por los expertos en la materia, que ciertos restos, conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos", por ejemplo, como se describe por H. Bundgaard en "*Design of Prodrugs*", pueden colocarse sobre las funcionalidades apropiadas cuando dichas funcionalidades están presentes dentro de los compuestos de fórmula (I) o (I)'. Los profármacos adecuados para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azoicos, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales, cetales, ésteres borónicos y anhídridos de ácido borónico.

Los ésteres y los anhídridos de boronato incluyen los derivados de azúcares, tales como un monosacárido o disacárido, por ejemplo, glucosa, sacarosa, fructosa, xilitol, manitol y sorbitol. Dichos ésteres borónicos pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en la bibliografía (véase "*p-Boronofenilalanine Complexes with Fructose and Related Carbohydrates and Polyols*", documento PCT/US00/07833) y "*Cyclic Triolborates: Air- and Water-Stable Ate Complexes of Organoboronic Acids*", *Angew. Chem. Int. Editor* 2008, 47, 928). Los ésteres borónicos y los anhídridos borónicos que llevan un átomo de nitrógeno unido a boro, también pueden ser preparados por los expertos en la materia, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, véase "*A Method for the Deprotection of Alkylpinacolyl Boronate Esters*", *J. Org. Chem.* 2011, 76, 3571 y también "*Chemoselective Suzuki Coupling of Diborylmethane for Facile Synthesis of Benzylboronates*", *Org. Letters* 2011, 13, 3368).

Los ácidos borónicos pueden convertirse en los ésteres borónicos correspondientes por medio del tratamiento con un alcohol (por ejemplo, etanol) o diol (por ejemplo, pinacol), en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno), con un agente de deshidratación (por ejemplo, tamices moleculares en polvo).

Se ha descubierto que los compuestos de la divulgación presentan una actividad antiviral, específicamente una actividad inhibidora del VHC y, por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de infecciones virales, tales como las infecciones por VHC, o las enfermedades asociadas a esas infecciones.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica.

La presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o (I)' o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales, tales como las infecciones por VHC y/o las enfermedades asociadas a esas infecciones.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones virales, tales como las infecciones por VHC y/o las enfermedades asociadas a esas infecciones.

La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, tales como las infecciones por VHC o las enfermedades asociadas a esas infecciones, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto, por ejemplo, a un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I)' o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que la referencia en el presente documento a terapia o a tratamiento puede incluir, pero no se limita a, la prevención, retardo, profilaxis y cura de la enfermedad. La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones virales, tales como las infecciones por VHC, así como las enfermedades asociadas a infecciones virales en huéspedes vivos. Se apreciará además que las referencias en el presente documento al tratamiento o a la profilaxis de la infección por VHC incluyen el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad asociada al VHC, tal como fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para la prevención de infecciones virales, tales como las infecciones por VHC, así como las enfermedades asociadas a infecciones virales en huéspedes vivos. Se apreciará además que las referencias en el presente documento a la prevención o profilaxis de la infección por VHC incluyen el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad asociada a VHC, tal como fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Los compuestos de fórmulas (I) y (I)' pueden elaborarse mediante los procedimientos descritos en el presente documento o mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia.

La divulgación también incluye una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente" se refiere a un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo, un diluyente o vehículo.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en las formas de dosificación convencionales preparadas mediante la combinación de un compuesto de la invención con vehículos o diluyentes farmacéuticos convencionales de acuerdo con los procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden involucrar la mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, como sea apropiado para la preparación deseada. Las formas de dosificación y los procedimientos pueden involucrar dispersiones amorfas, dispersiones moleculares, extrusión de fusión caliente, reducción de tamaños de partículas a través de micronización o molienda húmeda con perlas (nanomolienda), sistemas de auto-emulsión o formación de complejos, por ejemplo, ciclodextrina.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden formularse para su administración por cualquier vía, e incluyen aquellas en una forma adaptada para su administración oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transdérmica o transmucosa.

Para su administración oral, los compuestos pueden formularse en cualquier forma de dosificación adecuada, por ejemplo, en comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o estériles, jarabes, elixires y gotas concentradas.

Los comprimidos y cápsulas para su administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica frecuente. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo, una cubierta de cápsula de gelatina dura o una cubierta de cápsula de gelatina blanda. Cuando la composición está en forma de una cápsula de cubierta de gelatina blanda, puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico utilizado habitualmente para la preparación de dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y se incorporan en una cubierta de cápsula de gelatina blanda. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de usarse. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales. Una formulación de jarabe consistirá en general en una suspensión o solución del compuesto o de la sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua, con un agente aromatizante o colorante.

Para inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, por ejemplo, agua, solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede ya sea suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y puede esterilizarse mediante filtración antes de cargarse en un vial o ampolla adecuada y de sellarse. Además, los compuestos de la invención pueden formularse en una forma sólida y pueden volverse a disolver o pueden suspenderse inmediatamente antes de usarse. También pueden producirse formas liofilizadas. Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión de un compuesto o de una sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Para la administración transmucosa o transdérmica, se utilizan penetrantes apropiados para penetrar la barrera en la formulación. Estos penetrantes se conocen en general en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, pueden utilizarse detergentes para facilitar la penetración. La administración transmucosa, por ejemplo, puede ser a través de pulverizaciones nasales, supositorios rectales o supositorios vaginales. Una formulación para supositorio típica comprende un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es activa cuando se administra de esta manera, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos. Las composiciones típicas para inhalación están en forma de una solución, suspensión o emulsión, que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente que no sea de CFC convencional, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse, por ejemplo, como pomadas, cremas, geles, pomadas o lociones, pomadas para los ojos y gotas para los ojos o para los oídos, parches impregnados y aerosoles y pueden contener los aditivos convencionales apropiados, tales como conservantes, disolventes para

ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. Las formulaciones también pueden contener los vehículos convencionales compatibles, tales como bases para cremas o pomadas y etanol o alcohol oleílico para lociones.

5 Las preparaciones pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada/prolongada del compuesto activo.

10 Las cantidades de diversos compuestos que se administran pueden determinarse mediante los procedimientos convencionales, teniendo en cuenta factores tales como la potencia del compuesto ( $CI_{50}$ ), la eficacia ( $CE_{50}$ ) y la semivida biológica (del compuesto), la edad, tamaño y peso del paciente y la enfermedad o el trastorno asociado al paciente. La importancia de estos y otros factores que deben considerarse es conocida por los expertos habituales en la materia.

Las cantidades administradas también dependen de las vías de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para los compuestos con una baja biodisponibilidad oral, se tendrán que administrar dosis relativamente más altas. La administración oral es un procedimiento preferido de administración de los presentes compuestos.

15 Preferentemente, la composición está en una forma de dosificación unitaria. Para la aplicación oral, por ejemplo, pueden administrarse un comprimido o una cápsula, para la aplicación nasal, puede administrarse una dosis medida en aerosol, para la aplicación transdérmica, puede administrarse una formulación tópica o un parche y para la entrega transmucosa, puede administrarse un parche bucal. En cada caso, la dosificación es de manera que el paciente pueda administrar una sola dosis.

20 En general, una dosis adecuada para cada una de las afecciones anteriormente mencionadas estará en el intervalo de 0,01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un ser humano) al día, en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, en el intervalo de 0,5 a 30 mg por kilogramo de peso corporal al día o en el intervalo de 1,0 a 20 mg por kilogramo de peso corporal al día. A menos que se indique de otra manera, todos los pesos del ingrediente activo se calculan como el compuesto parental de fórmula (I) o (I)'; para las sales o los ésteres del mismo, los pesos se incrementarían de una manera proporcional. La dosis deseada puede presentarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados a través de todo el día. En algunos casos, la dosis deseada puede proporcionarse en días alternados o en otro programa apropiado, por ejemplo, semanalmente o mensualmente. Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contengan de 0,5 a 100 mg, de 5 a 1000 mg o de 50 a 500 mg o de 20 a 500 mg o de 50 a 400 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

35 Se reconocerá por un experto en la materia que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosificaciones individuales de un compuesto de la invención, se determinarán por la naturaleza y la extensión de la afección que se esté tratando, de la forma, vía y sitio de administración y del mamífero particular que se esté tratando y que dichos óptimos pueden determinarse mediante las técnicas convencionales. También se apreciará por un experto en la materia, que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de la invención proporcionadas al día durante un número definido de días, puede establecerse por los expertos en la materia utilizando los ensayos de determinación convencionales para los ciclos de tratamiento.

40 Los compuestos de fórmula (I) o (I)' o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos. La divulgación, por tanto, proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

45 Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, terapias inmunológicas (por ejemplo, interferón), vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios, tales como corticoesteroides o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), broncodilatadores, tales como agonistas beta-2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo, teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por ejemplo, antagonistas de ICAM), antioxidantes (por ejemplo, N-acetilcisteína), agonistas de citocina, antagonistas de citocina, tensioactivos pulmonares, y/o agentes antimicrobianos y antivirales (por ejemplo, ribavirina y amantadina). Las composiciones de acuerdo con la divulgación también pueden utilizarse en combinación con terapia de reemplazo de genes.

50 Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos antivirales seleccionados entre la siguiente lista: interferón, interferón pegilado, ribavirina, inhibidores de proteasa, por ejemplo, teleprevir, boceprevir, BMS650032, GS9256, BI201335, IDX320 o los compuestos desvelados en el documento PCT/US2010/046782; inhibidores de polimerasa, por ejemplo, filibuvir, VX222, GS7977, GS9190, PSI938, PSI7792, BI207127, R7128, IDX184; inhibidores de otras proteínas virales, tales como NS5a, por ejemplo, daclatasvir y NS4a o NS4b, compuestos de ARN de interferencia pequeño, compuestos antisentido, análogos de nucleótidos, análogos de nucleósidos, inmunoglobulinas, inmunomoduladores, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios, antibióticos, antivirales y compuestos antiinfecciosos. Por ejemplo, la terapia de combinación puede comprender proporcionar un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros agentes antivirales, tales

como aciclovir, famciclovir, valganciclovir y los compuestos relacionados, ribavirina y los compuestos relacionados, amantadina y los compuestos relacionados, diferentes interferones, tales como interferón alfa, interferón beta, interferón gamma y similares, así como las formas alternativas de los interferones, tales como los interferones pegilados.

- 5 Los interferones incluyen interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$  pegilado, una combinación de interferón  $\alpha$  y ribavirina y una combinación de interferón  $\alpha$  y levovirina. El interferón  $\alpha$  incluye, pero no se limita a, interferón  $\alpha$ 2a recombinante, interferón  $\alpha$ 2b, un interferón de consenso y un producto de interferón- $\alpha$  purificado.

- 10 Las composiciones y los procedimientos de la presente divulgación proporcionan un compuesto de fórmula (I) o (I)' e interferón. El interferón puede seleccionarse entre el grupo que consiste en interferón  $\alpha$ 2b, interferón  $\alpha$  pegilado, interferón de consenso, interferón  $\alpha$ 2a, e interferón linfoblastoide tau.

Las composiciones y los procedimientos de la presente divulgación proporcionan un compuesto de fórmula (I) o (I)' y un compuesto que tiene una actividad contra VHC seleccionado entre el grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un ARN, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de 5'-monofosfato de inosina deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

- 15 Cuando un compuesto de fórmula (I) o (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la materia. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para utilizarse en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se esté tratando y con la edad y el estado del paciente y quedará en última instancia a la discreción del médico o veterinario especialista.

- 20 Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse de una manera conveniente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente, junto con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la divulgación.

- 25 Los componentes individuales de estas combinaciones pueden administrarse ya sea secuencialmente o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas, por cualquier vía conveniente.

Cuando la administración es secuencial, puede administrarse primero ya sea el inhibidor del VHC o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse ya sea en la misma o en una composición farmacéutica diferente.

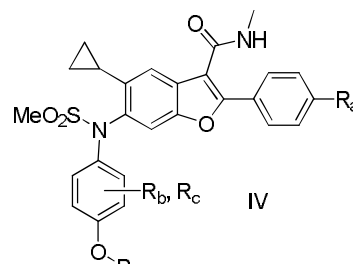
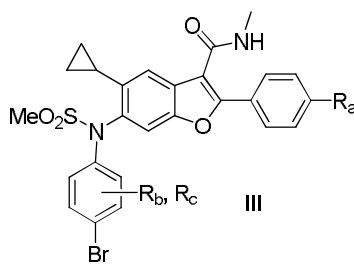
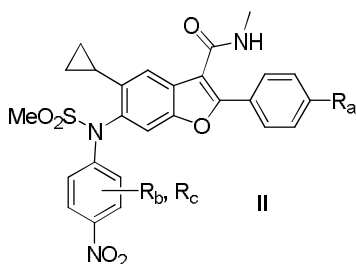
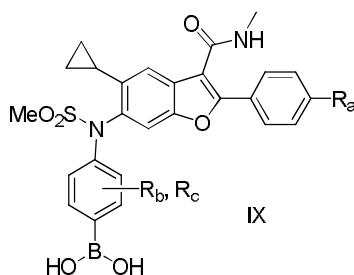
- 30 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles uno con el otro y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, oportunamente en una manera del tipo que se conocen para dichos compuestos en la técnica.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la presente divulgación.

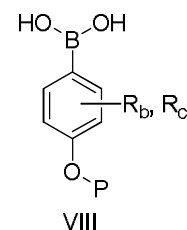
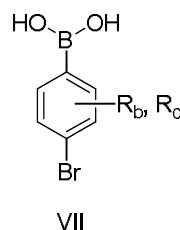
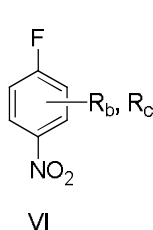
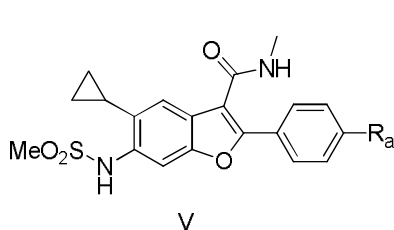
35 **Ejemplos**

Los expertos en la materia apreciarán que cuando se utilizan disolventes en las reacciones, es deseable utilizar disolventes anhidros. Es además deseable realizar las reacciones en una atmósfera inerte, por ejemplo, en atmósferas de nitrógeno o argón, cuando sea apropiado.

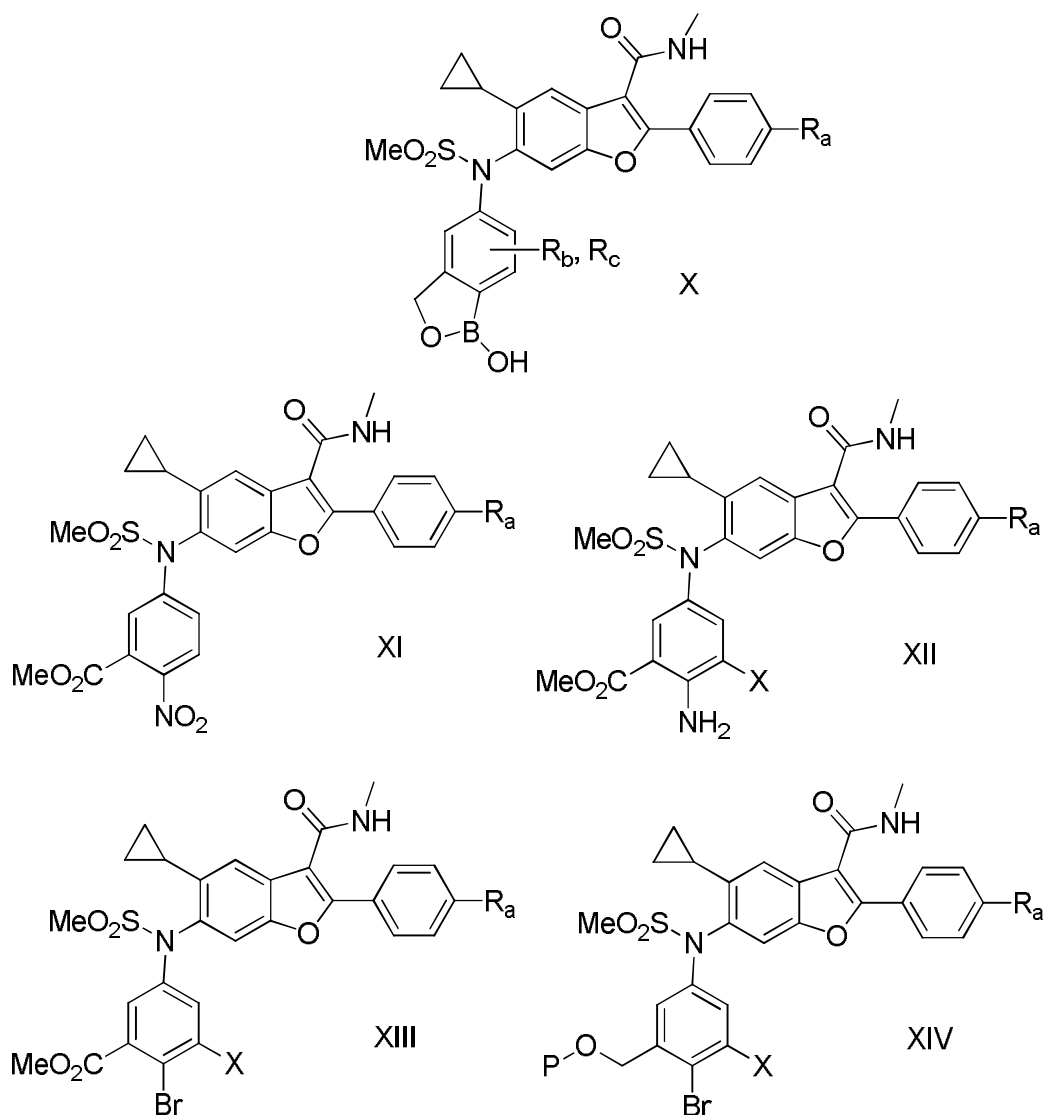
- 40 Los compuestos de fórmulas (I) y (I)' pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos o mediante cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia.



Los compuestos de fórmula (I) de tipo IX ( $R_a$  = halógeno,  $R_b$  y  $R_c$  = halógeno, alquilo, alcoxi o anillo) se preparan fácilmente a partir de los compuestos de triflato correspondientes o de los compuestos de bromuro correspondientes (IV, donde  $P$  = OTf) utilizando las condiciones conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la conversión del III en el boronato de pinacol correspondiente puede realizarse mediante el tratamiento con un catalizador (por ejemplo,  $PdCl_2(dppf)$ ), una base (por ejemplo, KOAc) y una fuente de boro (por ejemplo, bis-pinacol-diboro) en un disolvente (por ejemplo, 1,4-dioxano) con calor (por ejemplo, 80 °C). El tratamiento posterior con un ácido (por ejemplo, HCl) en una mezcla de disolventes (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)/agua) con un eliminador de pinacol (por ejemplo, ácido bencenoborónico soportado por polímero) o con peryodato de sodio, proporciona el IX. Adicionalmente, los expertos en la materia reconocerán que el nitro II puede convertirse en la anilina correspondiente utilizando las condiciones de reducción que incluyen un catalizador (por ejemplo, paladio al 10 % sobre carbono) en un disolvente (por ejemplo, THF), en una atmósfera de hidrógeno. El uso posterior de una reacción de Sandmeyer, incluyendo un oxidante (por ejemplo, nitrito de sodio), un ácido (por ejemplo, HBr) y bromuro cuproso, en un disolvente (por ejemplo, MeCN), proporciona el III. Los compuestos de triflato (IV, donde  $P$  = OTf) pueden generarse mediante el tratamiento del intermedio de fenol IV correspondiente (donde  $P$  = H) con un reactivo de triflatación (por ejemplo, anhídrido triflico).

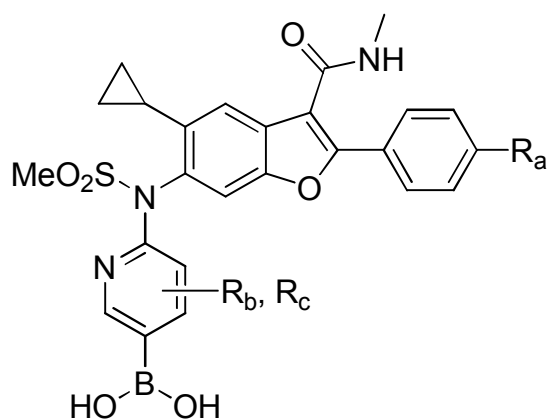


Los compuestos II, III y IV están disponibles fácilmente a partir del acoplamiento de la sulfonamida V correspondiente (donde  $R_a$  = halógeno) con ya sea un nitro-fluoroareno (VI) o un ácido borónico de bromo (VII) o un ácido borónico protegido con fenol (VIII, donde  $P$  = bencilo). En el caso anterior, el tratamiento directo del V con una base (por ejemplo, LiHMDS o carbonato de potasio) en un disolvente (por ejemplo, DMF), seguido por la exposición al VI, proporciona los productos II de desplazamiento de  $S_{NAR}$  correspondientes. Adicionalmente, el tratamiento de la sulfonamida V con un ácido aril borónico, tal como VII o VIII (donde  $P$  = bencilo) utilizando las condiciones de acoplamiento de Chan-Lam, incluyendo una fuente de cobre (por ejemplo, acetato de cobre (II)), una base (por ejemplo, trietilamina) y un desecante (por ejemplo, tamices moleculares de 3 o 4 Å) en un disolvente (por ejemplo, DCM), proporciona el bromuro III correspondiente o el intermedio protegido con fenol IV (donde  $P$  = bencilo) que, después de la desprotección (por ejemplo, por medio de la hidrogenación del grupo bencilo), proporciona el intermedio de fenol IV (donde  $P$  = H).

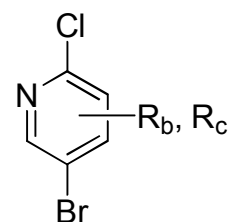


Los análogos de oxaborilo bicíclico, tales como X pueden elaborarse de una manera análoga. Por ejemplo, el acoplamiento de la sulfonamida V correspondiente (donde Ra = halógeno) con un nitro-fluoroareno VI en presencia de una base (por ejemplo, LiHMDS o carbonato de potasio) en un disolvente (por ejemplo, DMF), proporciona compuestos tales como el XI. El nitro XI puede convertirse en la anilina XII correspondiente (donde X = H) utilizando las condiciones de reducción que incluyen un catalizador (por ejemplo, paladio al 10 % sobre carbono) en un disolvente (por ejemplo, THF), en una atmósfera de hidrógeno. La anilina XII correspondiente puede convertirse en el bromuro XIII (X = H) por los expertos en la materia por medio de una reacción de Sandmeyer, en la que la anilina XII se trata con un oxidante (por ejemplo, nitrito de sodio), un ácido (por ejemplo, HBr) y bromuro cuproso en un disolvente (por ejemplo, MeCN). De una manera alternativa, la anilina XII (donde X = H) puede tratarse con una fuente de halógeno electrófila (por ejemplo, N-clorosuccinimida) en un disolvente (por ejemplo, MeCN), para proporcionar la anilina halogenada XII correspondiente (donde X = Cl). Después, la anilina puede convertirse en el bromuro XIII correspondiente (donde X = Cl) por medio de la reacción de Sandmeyer descrita anteriormente. La funcionalidad de éster del Intermedio XIII (donde X = H o Cl) puede reducirse hasta el alcohol bencílico XIV correspondiente (donde P = H) por un número de diversos agentes de reducción (por ejemplo, LiBH<sub>4</sub>) en un disolvente (por ejemplo, THF). La protección del alcohol con cualquier número de grupos protectores (por ejemplo, -MOM) puede lograrse por los expertos en la materia mediante el tratamiento del alcohol bencílico XIV (donde P = H) con una base (por ejemplo, DIPEA) y un grupo protector (por ejemplo, MOM-Cl) en un disolvente (por ejemplo, THF), para proporcionar el alcohol bencílico protegido con MOM XIV (donde P = MOM). Después, el bromuro puede convertirse en el éster borónico correspondiente por los expertos en la materia. Por ejemplo, la conversión del XIV (donde P = MOM) en el boronato de pinacol correspondiente puede realizarse mediante el tratamiento con un catalizador (por ejemplo, PdCl<sub>2</sub>(dppf)), una base (por ejemplo, KOAc) y una fuente de boro (por ejemplo, bis-pinacol-diboro) en un disolvente (por ejemplo, 1,4-dioxano) con calor (por ejemplo, a 80 °C). El tratamiento posterior con un ácido (por ejemplo, HCl) en un disolvente (por ejemplo, THF) retira tanto el éster de pinacol como el grupo protector MOM, formando de esta manera el análogo de oxaborilo bicíclico X.



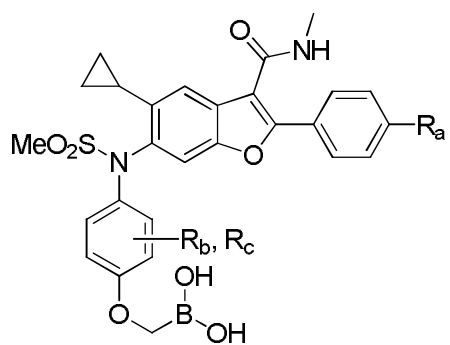


XV

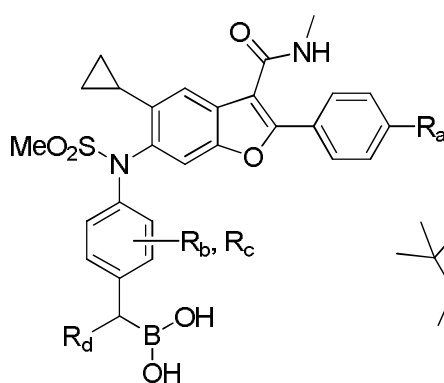


XVI

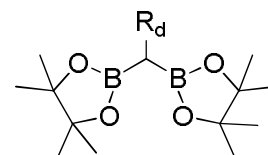
De una manera similar a la descrita anteriormente, los compuestos de tipo XV pueden obtenerse directamente mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula V con aquellos de la XVI en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio o LHMDs) en un disolvente (por ejemplo, THF). La conversión del bromuro resultante en los compuestos de fórmula XVI puede conseguirse de una manera análoga a la conversión del compuesto III en el compuesto IX.



XVII

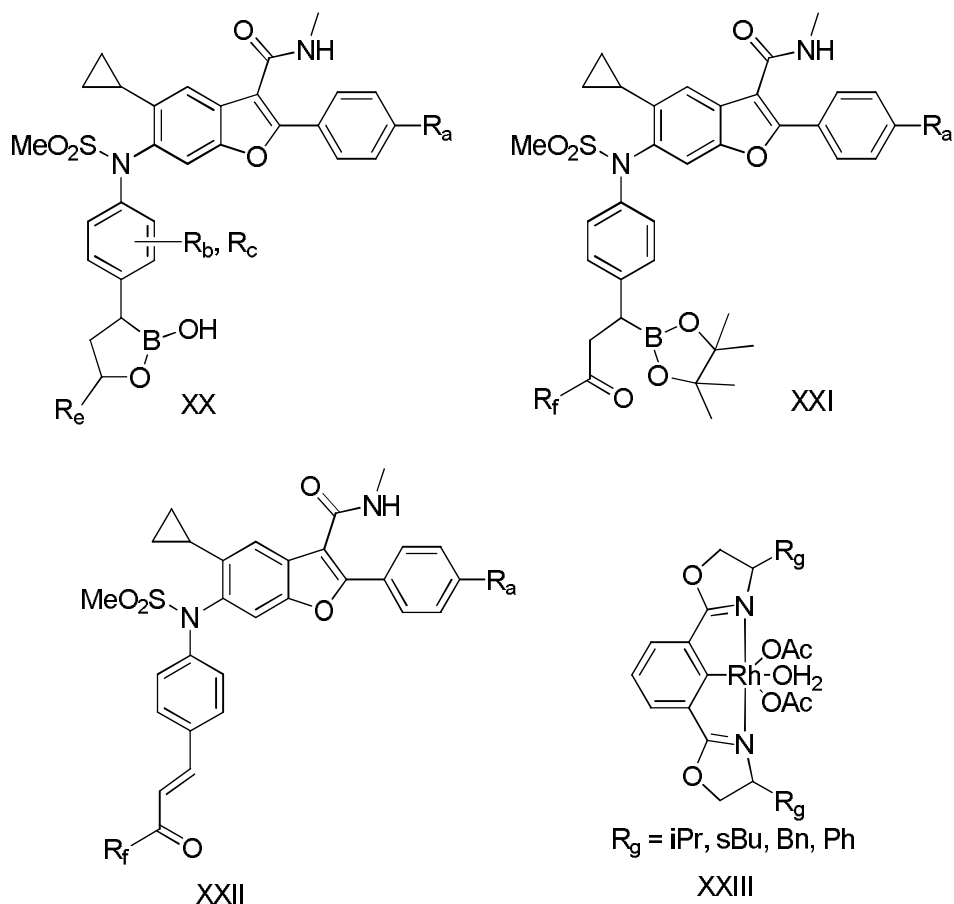


XVIII

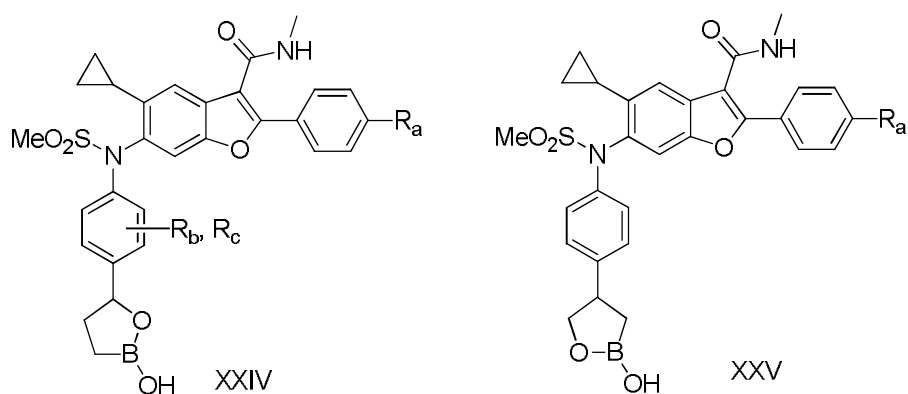


XIX

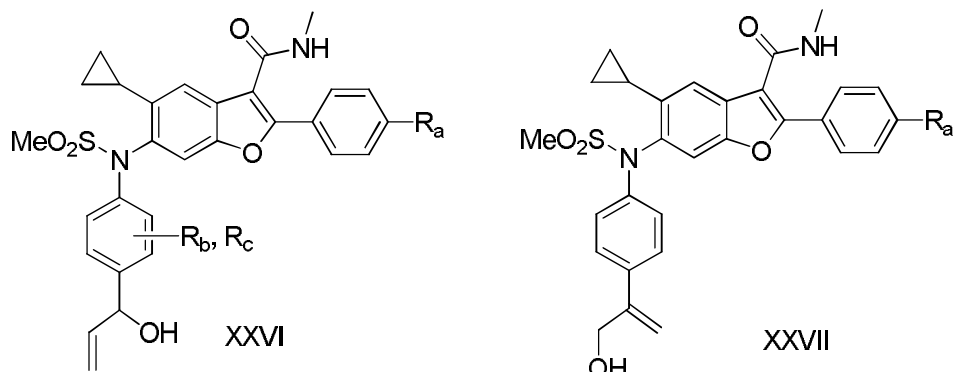
Los ácidos borónicos del tipo XVII son accesibles por medio de la alquilación del intermedio de fenol IV correspondiente (donde P = H) con 2-(clorometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de una base (por ejemplo,  $K_2CO_3$ ) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF). La retirada del grupo pinacol con las condiciones descritas en el presente documento, proporciona los ácidos borónicos XVII correspondientes. Los expertos en la materia reconocerán que los ácidos borónicos bencílicos del tipo XVIII son accesibles a partir de los ésteres borónicos del tipo IX correspondientes o a partir de los bromuros del tipo III correspondientes. Por ejemplo, el tratamiento del éster borónico de pinacol apropiadamente protegido IX con  $LiCH_2Cl$  en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF) a una baja temperatura (por ejemplo, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) como se describe en la bibliografía (por ejemplo, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 7852), proporciona el éster borónico bencílico XVIII correspondiente (donde  $R_d = H$ ). De una manera alternativa, los ésteres borónicos bencílicos correspondientes del tipo XVIII (donde  $R_d = H$ ) pueden prepararse a partir de los bromuros de arilo apropiadamente sustituidos del tipo III por medio del intercambio de halógeno-metal, utilizando un alquil-litio adecuado (por ejemplo,  $tBuLi$ ) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF) a una baja temperatura (por ejemplo, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ), seguido de la adición de 2-(clorometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano). De una manera alternativa, los ésteres borónicos bencílicos correspondientes del tipo XVIII pueden prepararse a partir de los bromuros de arilo sustituidos apropiadamente del tipo III por medio del acoplamiento cruzado catalizado por Pd del bromuro de arilo con un éster bis-borónico apropiadamente sustituido, tal como el XIX (donde  $R_d =$  alquilo, bencilo) como se describe en la bibliografía (por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 11033).



5 Los oxaborilos cíclicos de tipo XX (donde R<sub>e</sub> = H, alquilo) pueden prepararse por medio de múltiples vías, como se describen en la bibliografía. Por ejemplo, la reacción del bis-pinacol borano (B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>) a los ésteres α,β-insaturados (por ejemplo, donde R<sub>f</sub> = OMe), las amidas (por ejemplo, donde R<sub>f</sub> = NMe<sub>2</sub>) y las cetonas (por ejemplo, donde R<sub>f</sub> = alquilo) de tipo XXII, en presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, CuCl o Rh(Phebox) XXIII) como se describe en la bibliografía (*J. Org. Chem.* 2011, 76, 3997 o *Chem. Commun.* 2009, 5987), proporciona los intermedios de tipo XXI, que después de la reducción del éster, amida o cetona y de la retirada del pinacol, producen los oxaborilos cíclicos XX correspondientes (donde R<sub>e</sub> = H, alquilo).



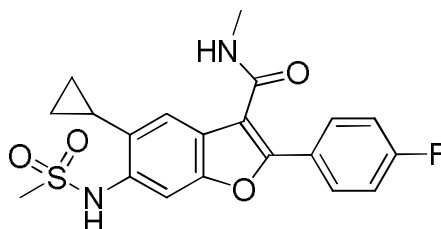
10



Los oxaborilos cíclicos regioisoméricos XXIV y XXV se preparan fácilmente por medio de la hidroboreción de los alquenos correspondientes (XXVI y XXVII, respectivamente) mediante las condiciones convencionales descritas en la bibliografía.

## 5 Síntesis de Intermedios

### Intermedio 2: 5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida



#### Etapa 1: 2-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Utilizando material de vidrio secado al horno y en una atmósfera de nitrógeno, se agitó cloruro de cinc anhidro (25 g, 183 mmol) en metanol anhidro (60 ml), después se calentaron a una temperatura interna de 75 °C. Se añadió 4-fluorobenzoilacetato de metilo (39,6 g, 202 mmol) en una sola porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de p-benzoquinona (19,83 g, 183 mmol) en dietil éter anhidro (500 ml) durante 4 horas. Esto se realizó con una destilación simultánea de éter a partir de la mezcla de reacción, de manera que el volumen de la reacción permaneció aproximadamente constante (una temperatura del baño de 140 °C mantuvo una temperatura interna inicialmente a 75 °C, aumentando después gradualmente hasta un máximo de 115 °C). 2,5 horas después del inicio de la adición de benzoquinona, se añadió más metanol (20 ml) para facilita la agitación. Después de que se completara la adición de benzoquinona, se continuó el calentamiento de la mezcla de reacción a 100 °C (interna) durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (800 ml). Los sólidos insolubles se retiraron de la solución bifásica mediante filtración y la fase orgánica después se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo de color marrón se suspendió en diclorometano caliente (~225 ml) y la mezcla se dejó reposar en un frigorífico durante 18 horas. Los sólidos resultantes se filtraron de la solución de color marrón oscuro, se lavaron con un pequeño volumen de diclorometano y después se secaron al vacío, para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. CLEM ( $m/z$ ,  $\text{EN}^+$ ) = 285 (M-1).

#### Etapa 2: 2-(4-Fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (18,86 g, 65,9 mmol), bromuro de isopropilo (24,74 ml, 264 mmol) y carbonato de cesio (42,9 g, 132 mmol) en N-metil-2-pirrolidona seca (191 ml) se agitó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La suspensión espesa resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió una solución acuosa de amoníaco al 7 % (200 ml) con agitación rápida. Esta mezcla se extrajo con heptano (700 ml) y después la fase acuosa se separó. Se añadió acetato de etilo (~100 ml) a la fase orgánica y la mezcla resultante se agitó y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó, para proporcionar un aceite de color marrón, que se cristalizó tras reposar durante la noche. Este material se recristalizó en metanol caliente y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y finalmente se secó al vacío, para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. CLEM ( $m/z$ ,  $\text{EN}^+$ ) = 329 (M+1). Los licores madre de la primera recristalización se cristalizaron una segunda vez para proporcionar un lote adicional de 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo.

#### Etapa 3: 2-(4-Fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

5 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (6,16 g, 18,76 mmol) en cloroformo (22 ml) a -15 °C se le añadió gota a gota una solución fría de ácido nítrico al 70 % (11 ml, 172 mmol) en cloroformo (22 ml). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y la fase orgánica se separó mediante un tubo de filtro hidrófobo y después se evaporó al vacío, para proporcionar un sólido de color marrón. El sólido se trituró en metil *tert*-butil-éter (25 ml) y el polvo de color amarillo pálido resultante se filtró, se lavó con heptano y se secó al vacío, para proporcionar el 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. CLEM ( $m/z$ ,  $EN^+$ ) = 764 (2M+  $NH_4^+$ ).

Etapa 4: 2-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

10 A una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (5,237 g, 14,03 mmol) en diclorometano seco (70 ml) a -15 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano (23,85 ml, 23,85 mmol) durante 30 minutos utilizando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción de color marrón oscuro-rojo se vertió sobre hielo (~250 ml). El hielo se dejó fundir y la mezcla se extrajo con diclorometano (~450 ml). La fase orgánica se separó mediante un tubo de filtro hidrófobo y se evaporó al vacío, para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. RMN  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,97 (1H, s a.), 8,34 (1H, s), 8,07 (2H, dd), 7,67 (1H, s), 7,43 (2H, t), 3,86 (3H, s).

15 Etapa 5: 2-(4-Fluorofenil)-6-nitro-5-[(trifluorometil)-sulfonil]oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

20 A una mezcla enfriada con hielo agitada de 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (4,915 g, 14,84 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,181 g, 1,484 mmol) en diclorometano anhidro (130 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió trietilamina (3,10 ml, 22,26 mmol), seguida de anhídrido trifluorometanosulfónico (3,76 ml, 22,26 mmol). Después de 50 minutos a 0 °C, se añadió agua y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 M y agua. Los extractos orgánicos se secaron mediante un tubo de filtro hidrófobo y se evaporaron, para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-6-nitro-5-[(trifluorometil)-sulfonil]oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. CLEM ( $m/z$ ,  $EN^+$ ) = 481 (M+  $NH_4^+$ ).

25 Etapa 6: 5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

30 Se agitaron juntos 2-(4-fluorofenil)-6-nitro-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (7,12 g, 15,37 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,19 g, 25,5 mmol), fluoruro de potasio (3,26 g, 56,1 mmol), bromuro de sodio (1,75 g, 17,01 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,85 g, 0,736 mmol) en atmósfera de nitrógeno en una mezcla de tolueno (90 ml) y agua (2,25 ml) y se calentaron a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó mediante un tubo de filtro hidrófobo y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo sobre gel de sílice con un gradiente del 0 al 5 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones que contenían al producto se evaporaron al vacío, para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. CLEM ( $m/z$ ,  $EN^+$ ) = 728 (2M+  $NH_4^+$ ).

35 Etapa 7: 6-Amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

40 Una solución del 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (3,175 g, 8,94 mmol) en acetato de etilo (250 ml) que contenía HCl 2 M (17 gotas), se agitó con paladio al 10 % sobre carbono (0,951 g, 0,894 mmol) en una atmósfera de hidrógeno a 21 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó al vacío, para proporcionar un sólido de color verde oscuro. Éste se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se separó mediante una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo sobre gel de sílice con un gradiente del 0 al 30 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, para proporcionar 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. CLEM ( $m/z$ ,  $EN^+$ ) = 326 (M+ H+).

45 Etapa 8: 6-[bis(Metilsulfonil)amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

50 Una solución de 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (1,96 g, 6,02 mmol) y trietilamina (2,52 ml, 18,07 mmol) en diclorometano seco (40 ml), se enfrió (baño de hielo) a 0 °C y después se trató con cloruro de metanosulfonilo (1,174 ml, 15,06 mmol). La reacción se agitó a 0 °C (baño de hielo) durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron 3 veces con diclorometano, se secaron utilizando una frita hidrófoba y se evaporaron a sequedad, para proporcionar 6-[bis(metilsulfonil)amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. CLEM ( $m/z$ ,  $EN^+$ ) = 482 (M+ H+).

Etapa 9: Ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxílico

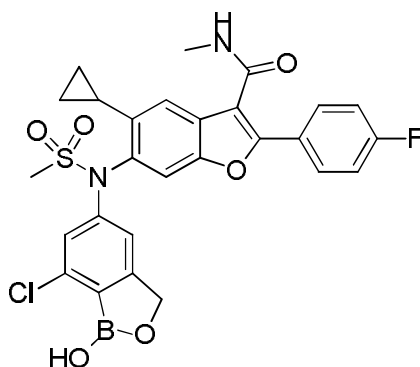
55 Una suspensión de 6-[bis(metilsulfonil)amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (2,88 g, 5,98 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml), se trató con hidróxido de potasio (6,71 g, 120 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora (la suspensión entró en solución tras el calentamiento). La reacción se concentró al vacío, se añadió agua (100 ml) y la solución se acidificó con HCl 2 M (50 ml). El precipitado resultante se filtró, se

lavó con HCl 0,5 M y después se disolvió en metanol. Esta solución se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno, para proporcionar ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonyl)amino]-1-benzofuran-3-carboxílico. CLEM ( $m/z$ ,  $EN^+$ ) = 390 (M+ H+).

Etapa 10: 5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

- 5 Una solución de ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonyl)amino]-1-benzofuran-3-carboxílico (2,52 g, 6,47 mmol), HATU (2,95 g, 7,77 mmol) y trietilamina (1,984 ml, 14,24 mmol) en diclorometano seco (100 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se trató con metilamina (16,18 ml, 32,4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, tiempo durante el que se formó un precipitado. La reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y una solución de bicarbonato de sodio (200 ml) y se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron utilizando una frita hidrófoba y se evaporaron a sequedad, para proporcionar un sólido de color grisáceo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con el 0 al 100 % de acetato de etilo/ciclohexano, seguido del 10 % de metanol/diclorometano), para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en metanol caliente-cloroformo (al 10 % v/v), se absorbió previamente sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (del 0 al 10 % de metanol/diclorometano), para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-[(metilsulfonyl)amino]-1-benzofuran-3-carboxamida. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,30 (s, 1 H) 8,42 (c, 1 H) 7,88-7,98 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,37 (t, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 2,83 (d, 3 H) 2,23-2,36 (m, 1 H) 0,93-1,05 (m, 2 H) 0,65-0,74 (m, 2 H). CLEM ( $m/z$ ,  $EN^+$ ) = 403 (M+ H+).

- 20 Ejemplo 15: 6-(N-(7-Cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]-oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: 5-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo

- 25 Una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,0 g, 2,49 mmol), 5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (0,99 g, 4,97 mmol) y carbonato de potasio (1,03 g, 7,45 mmol) en HMPA (6,2 ml), se agitó a 60 °C durante 3 días. La solución se diluyó con EtOAc y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 80 % de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1,33 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,99 (d,  $J$  = 9,09 Hz, 1 H), 7,85-7,92 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,50 (dd,  $J$  = 9,09, 2,64 Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J$  = 2,64 Hz, 1 H), 7,19-7,26 (m, 2 H), 5,80 (d,  $J$  = 4,59 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,02 (d,  $J$  = 4,98 Hz, 3 H), 1,91 (tt,  $J$  = 8,37, 5,31 Hz, 1 H), 1,01 (s. a., 1 H), 0,89 (s. a., 1 H), 0,73-0,85 (m, 1 H), 0,58 (s. a., 1 H).

- 35 Etapa 2: 2-Amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo

- Una solución de 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo (1,33 g, 2,29 mmol) y Pd/C al 10 % (catalizador) en metanol (20 ml), se agitó en una atmósfera de hidrógeno (15 psi (1,05 kg/cm<sup>2</sup>)) durante 1,5 h. La solución se filtró a través de Celite y se evaporó, para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional.

- Etapa 3: 2-Amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo

- Una solución de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (1,60 g, 2,91 mmol) y NCS (0,39 g, 2,91 mmol) en 80 ml de CH<sub>3</sub>CN se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Se añadió NCS adicional (0,39 g, 2,91 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 40 °C

durante otros 30 minutos, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 70 % de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1,29 g, 76 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,00 (d, *J* = 2,54 Hz, 1 H), 7,85-7,92 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 2,63 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15-7,22 (m, 2 H), 6,36 (s. a., 2 H), 5,85 (d, *J* = 4,78 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 2,98 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H), 2,15-2,30 (m, 1 H), 0,31-1,11 (m, 4 H).

Etapa 4: 2-Bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo

Se añadió nitrito de sodio (0,17 g, 2,42 mmol) a una solución a 0 °C del 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (1,29 g, 2,20 mmol) en acetonitrilo (7,3 ml) y HBr acuoso al 48 % (7,3 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadió bromuro de cobre(I) (0,38 g, 2,64 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 % de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1,24 g, 86 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86-7,93 (m, 2 H), 7,50-7,63 (m, 4 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 5,79 (s. a., 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,01 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H), 1,94-2,04 (m, 1 H), 0,76-1,09 (m, 3 H), 0,55 (s. a., 1 H).

Etapa 5: 6-(N-(4-Bromo-3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se añadió gota a gota una solución de LiBH<sub>4</sub> (2,85 ml, 5,71 mmol) (2 M en THF) a una solución a 0 °C de 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (1,24 g, 1,90 mmol) en THF (13,5 ml) y metanol (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con NaOH 1 M. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El alcohol en bruto se absorbió en THF (14 ml). Se agregaron DIEA (1,0 ml, 5,71 mmol) y MOM-Cl (0,36 ml, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 % de EtOAc/hexanos), para obtener el compuesto del título (1,08 g, 85 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86-7,93 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,42 (d, *J* = 2,83 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 5,80 (s. a., 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,01 (d, *J* = 4,98 Hz, 3 H), 2,05-2,14 (m, 1 H), 0,75-1,11 (m, 3 H), 0,58 (s. a., 1 H).

Etapa 6: 6-(N-(7-Cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]-oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una solución de 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,25 g, 0,38 mmol), acetato de potasio (0,15 g, 1,50 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,031 g, 0,038 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,29 g, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (3,75 ml), se desgaseificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo de color marrón se disolvió en THF (5 ml) y HCl 1M (5 ml) y la solución se calentó a 70 °C durante 4 horas. Se añadió metanol (2 ml) y la solución se calentó a 70 °C durante otras 15 horas y se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 100 % de EtOAc al 10 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), para obtener el compuesto del título en forma de un aceite transparente. Se añadió metanol y el precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con metanol y se secó, para proporcionar el compuesto del título (0,0831 g, 39 %) en forma de un sólido de color castaño claro. El filtrado se purificó mediante cromatografía en fase inversa (del 5 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %)), para proporcionar un lote adicional del compuesto del título (0,0146 g, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 9,17 (s, 1 H), 8,50 (d, *J* = 4,68 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94-8,02 (m, 2 H), 7,37-7,46 (m, 3 H), 7,28 (d, *J* = 1,56 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 2,84 (d, *J* = 4,59 Hz, 3 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 0,98 (s. a., 1 H), 0,82 (s. a., 2 H), 0,49 (s. a., 1 H). CLEM (*m/z*, EN<sup>+</sup>) = 569,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo de referencia 32: Actividad biológica

Ensayo a base de células de luciferasa de replicón

Procedimiento

Se transfirieron 150 µl de una solución madre 1 mM en sulfóxido de dimetilo de cada compuesto de ensayo a la primera columna de una microplaca de fondo en V de 96 pocillos, para proporcionar 200 veces la concentración superior de la serie de dilución requerida. Se añadieron alícuotas de 50 µl a cada pocillo de las filas restantes que contenían 100 µl de sulfóxido de dimetilo, proporcionando una serie de dilución de 1:3 en diez puntos. Las columnas 11 y 12 contenían sulfóxido de dimetilo solamente para el control positivo y negativo, respectivamente. Se transfirieron 10 µl de cada pocillo a 90 µl del medio DMEM (Invitrogen n.º 41965-039) complementado con el 5 % en v/v de suero fetal de ternero, el 1 % en v/v de una solución de aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de

penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y L-glutamina 2 mM, para proporcionar 20 veces la concentración superior de la serie de dilución requerida.

5 Las suspensiones se prepararon a partir de cultivos de células Huh-7 establemente transfectadas con replices sub-genómicos del VHC NS3-NS5B de cualquiera del genotipo 1b (la subestirpe ET descrita por Pietschmann, T. Lohmann, V. Kaul, A. Krieger, N. Rinck, G. Rutter, G. Strand, D. y Bartenschlager, R. *Journal of Virology*, 2002, 76, 4008-4021), el genotipo 1a (subestirpe 1,19 construida en el laboratorio a partir de H77 SG-Neo que contenía las mutaciones adaptables P1496L y S2204I, como se describe por Blight, K. J. McKeating, J. A. Marcotrigiano, J. y Rice, C. M. *Journal of Virology*, 2003, 77, 3180-3190), el genotipo 1b C316N (construido en la empresa mediante mutagénesis dirigida al sitio del gen NS5B de la subestirpe ET) o el genotipo 1a C316Y (construido en el laboratorio mediante mutagénesis dirigida al sitio del gen NS5B de H77 SG-Neo que contenía las mutaciones adaptables P1496L y S2204I como se describe por Blight, K. J. McKeating, J. A. Marcotrigiano, J. y Rice, C. M. *Journal of Virology*, 2003, 77, 3180-3190) unido a un gen indicador de luciferasa de luciérnaga. Las monocapas cercanas a la confluencia se desprendieron de los matraces de crecimiento con una solución de verseno-tripsina y las células se volvieron a suspender en el medio de ensayo que comprendía DMEM. Se añadieron 95 µl de la suspensión que contenía ya fuera 15.000 células (replicón de luciferasa del genotipo 1b) o 20.000 células (replicón de luciferasa del genotipo 1a) a todos los pocillos de una placa de 96 pocillos (Perkin Elmer, n.º 6005686), excepto los controles con el medio de la columna 12 de la placa de ensayo. La suspensión celular se dosificó con 5 µl de la solución del compuesto y la placa se incubó durante 48 horas a 37 °C en una atmósfera con CO<sub>2</sub> al 5 %.

20 Para determinar la toxicidad, las células de una placa se trataron con Cell Titer Glo (Promega, n.º G7573). Se preparó una solución de Cell Titer Glo de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se añadieron 100 µl a cada pocillo. La placa se leyó después para determinar la luminiscencia en un Envision.

Para determinar la potencia, se preparó una solución de Steady Glo (Promega, n.º E2550) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se añadieron 100 µl a cada pocillo. Después de una incubación durante veinte minutos, la placa se leyó después para determinar la luminiscencia en un Envision.

25 Análisis de datos

Toxicidad: Los valores de luminiscencia de los pocillos por duplicado se promediaron y se expresaron como un porcentaje de la absorbancia promedio de los pocillos de control sin compuesto para determinar la viabilidad celular comparativa. La citotoxicidad del compuesto se expresó ya sea como la concentración más baja a la que se observó una reducción significativa en la viabilidad o bien se determinó la concentración tóxica del 50 % (DICC<sub>50</sub>) representando el porcentaje de citotoxicidad frente a la concentración del compuesto utilizando ActivityBase (Software IDBS) haciéndose el ajuste de la curva a través del módulo XC50.

35 Potencia: Los valores de luminiscencia de todos los pocillos sin compuesto que contenían células se promediaron para obtener un valor de control positivo. Se utilizó el valor de luminiscencia promedio de los pocillos sin compuesto que no habían recibido células, para proporcionar el valor de control negativo (fondo). Se tomaron las lecturas de los pocillos en cada concentración del compuesto y después de la resta del fondo promedio de todos los valores, se expresaron como un porcentaje de la señal de control positivo. La reducción específica cuantificable de la señal de luciferasa en presencia de un fármaco es una medida directa de la inhibición del replicón. Se utilizó el BioAssay Enterprise (CamebridgeSoft) con el módulo XC50 para el ajuste de la curva, con el fin de representar la curva del porcentaje de inhibición frente a la concentración del compuesto y se derivó la concentración inhibidora del 50 % (CE<sub>50</sub>) para el compuesto. La CE<sub>50</sub> es la concentración eficaz, es decir, la concentración del compuesto a la que se observa el 50 % del efecto máximo. Se promediaron los valores de CE<sub>50</sub> de dos placas idénticas. Los resultados se presentan en la Tabla 1 como la CE<sub>50</sub> para los genotipos (GT) 1a, 1b, 1b 316N y 1a 316Y.

Tabla 1

Ejemplo n.º	GT 1a	GT1b	1b 316N	1a 316Y
1	***	***	***	***
2	***	***	***	***
3	***	***	***	*

ES 2 611 731 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	GT 1a	GT1b	1b 316N	1a 316Y
4	***	***	**	+
5	***	***	***	**
6	***	***	**	+
7	***	***	***	**
8	+	+	+	ND
9	***	***	***	**
10	***	***	***	**
11	ND	ND	ND	ND
12	***	***	***	**
13	+	+	+	ND
14	***	***	***	**
15	***	***	***	**
16	***	***	**	**
18	ND	***	**	**
19	***	***	***	***
20	***	***	***	**
21	***	***	***	***
22	***	***	***	*



(continuación)

Ejemplo n.º	GT 1a	GT1b	1b 316N	1a 316Y
23	***	***	**	**
24	***	***	***	**
25	***	***	**	**
26	***	***	**	*
27	***	***	**	**
28	***	***	**	**
29	***	***	**	**
30	***	***	***	ND
+ >1000 * 200 – 1000 nM ** 11 – 200 nM *** 1-10 nM ND no determinado				

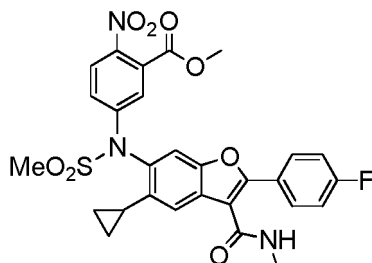
Ejemplo de referencia 33Farmacocinética

5 Se realizaron estudios de farmacocinética *in vivo* en ratón, rata, perro o macaco, para determinar el aclaramiento, la exposición oral y la biodisponibilidad (%F). Se administraron por vía intravenosa dosis en solución de los compuestos a través de catéteres o por vía oral mediante sonda. Se recogieron muestras de sangre en los siguientes puntos temporales (n = 2 o 3/vía/especie): 0,083 (IV solamente), 0,167 (IV solamente), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas. Los parámetros farmacocinéticos no compartimentales se determinaron utilizando Phoenix Winnonlin 6,1 (Pharsight, Mountain View, CA). La biodisponibilidad de la formulación oral de cada compuesto se

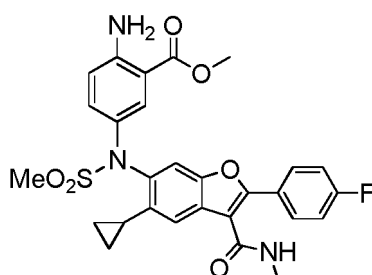
10 calculó como la proporción del  $ABC_{inf}$  normalizada a la dosis oral a la  $AUC_{inf}$  normalizada a la dosis intravenosa. Los resultados se expresan en la Tabla 2.

## REIVINDICACIONES

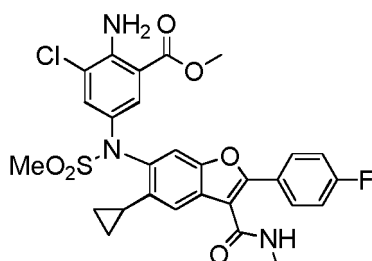
1. Un compuesto que es 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo, que tiene la estructura



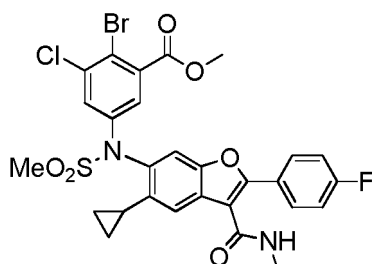
5 2. Un compuesto que es 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo, que tiene la estructura



3. Un compuesto que es 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo, que tiene la estructura



10 4. Un compuesto que es 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzo-furan-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo, que tiene la estructura



15 5. Un compuesto que es 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, que tiene la estructura

