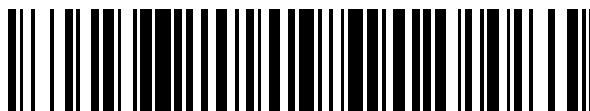


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 861**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2013 PCT/EP2013/060633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO2013174930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013 E 13730130 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2864338**

54 Título: **Derivados de ácido 7-oxo-tiazolopiridín-carbónico y utilización de los mismos en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad vírica**

30 Prioridad:

23.05.2012 US 201261650713 P

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

20.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WOLKERSTORFER, ANDREA;
SZOLAR, OLIVER;
HANDLER, NORBERT;
CUSACK, STEPHEN;
SAUVÂITRE, THIBAUT;
MICHAUT-SIMON, CÉLINE;
MORICE, CHRISTOPHE;
GIETHLEN, BRUNO;
LANGER, THIERRY;
SMITH, MARK;
SO, SUNG-SAU;
CLASSEN-HOUBEN, DIRK y
BUSCHMANN, HELMUT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 617 861 T3

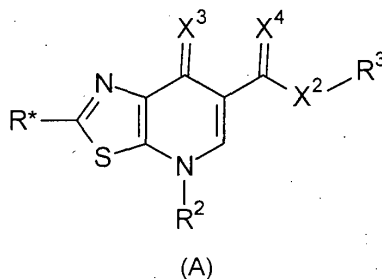
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido 7-oxo-tiazolopiridín-carbónico y utilización de los mismos en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad vírica

Campo de la invención

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



que resulta útil en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad vírica. Además, se dan a conocer terapias de combinación específicas.

Antecedentes de la invención

En los últimos años, la seria amenaza planteada por el virus influenza para la salud pública mundial se ha puesto de manifiesto por, en primer lugar, el nivel bajo constante de transmisión al ser humano de la cepa altamente patogénica aviar H5N1 (mortalidad de 63% en seres humanos infectados, http://www.who.int/csr/avian_influenza/en/) y, en segundo lugar, la inesperada aparición en 2009 de una nueva cepa pandémica A/H1N1, que se ha extendido rápidamente por todo el mundo (<http://www.who.int/csf/disease/swineflu/en/>). Aunque la nueva cepa es altamente contagiosa pero actualmente generalmente sólo produce una enfermedad leve, la evolución de este virus en el futuro es impredecible. En un escenario mucho más serio, aunque altamente plausible, H5N1 podría ser mucho más fácilmente transmisible entre seres humanos o la nueva cepa A/H1N1 podría ser más virulenta y podría portar la mutación puntual única que confiere resistencia al Tamiflu (Neumann et al., *Nature* 18:459(7249):931-939, 2009), tal como ha sucedido recientemente con muchas cepas estacionales de H1N1 (Dharan et al., *The Journal of the American Medical Association*, 301(10):1034-1041, 11 de marzo de 2009; Moscona et al., *The New England Journal of Medicine*, 360(10):953-956, 5 de marzo de 2009). En este caso, el retraso en la generación y despliegue de una vacuna (~6 meses en el caso relativamente favorable de A/H1N1 y todavía un problema sin resolver en el caso de H5N1) podría haber resultado catastróficamente costoso en términos de vidas humanas y trastorno social.

Está ampliamente admitido que para salvar el periodo hasta que se encuentre disponible una nueva vacuna y para tratar casos graves, así como para contrarrestar el problema de la resistencia vírica, se requiere una mayor variedad de fármacos anti-influenza. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos fármacos anti-influenza se ha convertido nuevamente en una gran prioridad, tras haber sido abandonada en gran medida por las compañías farmacéuticas principales tras estar disponibles los fármacos anti-neuraminidasa.

Un excelente punto de partida para el desarrollo de medicación antivírica son los datos estructurales de proteínas víricas esenciales. De esta manera, la determinación de la estructura cristalina de, por ejemplo, la neuraminidasa del antígeno de superficie del virus influenza (Von Itzstein M. et al., *Nature* 363:418-423, 1993) ha conducido directamente al desarrollo de inhibidores de neuraminidasa con actividad antivírica que evitan la liberación de los virus a partir de las células, aunque no la producción de virus. Dichos derivados y otros han sido desarrollados posteriormente para los fármacos anti-influenza zanamivir (Glaxo) y osteltamivir (Roche), los cuales actualmente están siendo almacenados por muchos países como primera línea de defensa contra una posible pandemia en el futuro. Sin embargo, estos medicamentos sólo proporcionan una reducción de la duración de la enfermedad clínica. Alternativamente, otros compuestos anti-influenza, tales como la amantadina y la rimantadina, presentan como diana una proteína de canal iónico, es decir la proteína M2 en la membrana vírica, interfiriendo con la denudación del virus en el interior de la célula. Sin embargo, no han sido utilizados ampliamente debido a sus efectos secundarios y al rápido desarrollo de mutantes resistentes de los virus (Magden J. et al., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 66:612-621, 2005). Además, se ha demostrado que algunos fármacos víricos más inespecíficos, tales como la ribavirina, funcionan en el tratamiento de influenza y de otras infecciones víricas (Eriksson B. et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 946-951, 1977). Sin embargo, la ribavirina sólo se encuentra autorizada en unos pocos países, probablemente debido a sus efectos secundarios severos (Furuta et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, páginas 981 a 986, 2005). Se necesitan claramente nuevos compuestos antivíricos, preferentemente dirigidos contra dianas diferentes.

El virus influenza, así como los thogotovirus pertenecientes a la familia de los Orthomyxoviridae que, además de la familia de los Bunyaviridae, incluyendo los hantavirus, nairovirus, orthobunyavirus y flebovirus, son virus ARN de cadena negativa. Su genoma se encuentra segmentado y se dispone en partículas de ribonucleoproteína que incluye la ARN polimerasa dependiente de ARN que lleva a cabo: (i) la copia inicial del ARN de cadena sencilla del virión (ARNv) en ARNm víricos, e (ii) la replicación del ARNv. Dicho enzima, un complejo trimérico compuesto de las subunidades PA, PB1 y PB2, es la pieza clave del ciclo de vida del virus, ya que es responsable de la replicación y transcripción del ARN vírico. En trabajos anteriores se ha identificado y determinado la estructura atómica de dos dominios clave de la polimerasa: el dominio de unión caperuza del ARNm en la subunidad PB2 (Guilligay et al., Nature Structural & Molecular Biology 15(5):500-506, mayo de 2008) y el sitio activo de endonucleasa en la subunidad PA (Dias et al., Nature 458:914-918, 2009). Estos dos sitios son críticos para el modo único de transcripción de 'robo de caperuza' ("cap-snatching") que utiliza el virus influenza para generar los ARNm víricos. Para la generación del ARNm vírico, la polimerasa utiliza el mecanismo denominado 'cap-snatching' (Plotch S.J. et al., Cell 23:847-858, 1981; Kukkonen S.K. et al., Arch. Virol. 150:533-556, 2005; Leahy M.B. et al., J. Virol. 71:8347-8351, 2005; Noah D.L. et al., Adv. Virus Res. 65:121-145, 2005). Una caperuza 5' (también denominada caperuza de ARN, caperuza 7-metilguanosina de ARN o caperuza m7G del ARN) es un nucleótido guanina modificado que ha sido añadido al extremo 5' de un ARN mensajero. La caperuza 5' consiste de un residuo 7-metilguanosina terminal que se une mediante un enlace 5'-5'-trifosfato al primer nucleótido transcrito. La polimerasa vírica se une a la caperuza 5' de ARN de las moléculas de ARNm celular y corta la caperuza de ARN conjuntamente con un tramo de 10 a 15 nucleótidos. Los fragmentos de ARN con caperuza ahora sirven de cebadores para la síntesis del ARNm vírico.

El complejo de polimerasa aparentemente es una diana apropiada para un fármaco antivírico, ya que resulta esencial para la síntesis de ARNm vírico y la replicación vírica y contiene varios sitios activos funcionales que es probable que sean significativamente diferentes de los presentes en las proteínas de la célula huésped (Magden J. et al., Appl. Microbiol. Biotechnol. 66:612-621, 2005). De esta manera, por ejemplo, se han realizado intentos por interferir con el ensamblaje de las subunidades de la polimerasa con un péptido de 25 aminoácidos que es similar al dominio de unión a PA dentro de PB1 (Ghanem A. et al., J. Virol. 81:7801-7804, 2007). Además, la actividad de endonucleasa de la polimerasa ha sido diana y se ha identificado una serie de compuestos de ácido 2,4-dioxobutanoico 4-sustituidos como inhibidores selectivos de dicha actividad en los virus influenza (Tomassini J. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 38:2827-2837, 1994). Además, la flutimida, una 2,6-dicetopiperazina sustituida, identificada en extractos de *Delitschia confertaspera*, una especie de hongo, se ha demostrado que inhibe la endonucleasa del virus influenza (Tomassini J. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 40:1189-1193, 1996). Además, se han realizado intentos para interferir con la transcripción vírica con análogos de nucleósido, tales como 2'-desoxi-2'-fluoroguanosina (Tisdale M. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 39:2454-2458, 1995).

En el documento n° WO 2004/019933 se dan a conocer determinadas carboxamidas heterocíclicas que se indica resultan útiles en la prevención o el tratamiento de la aterosclerosis o la restenosis. Se indica que los compuestos resultan útiles en dichas aplicaciones debido a su actividad contra los virus herpes debido a que la aterosclerosis se relaciona con varias infecciones del virus herpes.

El documento n° WO 02/04444 da a conocer carboxamidas heterocíclicas específicas como agentes antivíricos.

O. Tabarrini et al. han investigado el andamiaje naftiridona y en particular han identificado un derivado 1,6-naftiridona con actividad anti-VIH en Chem. Med. Chem. 6(7):1249-1257, 2011.

Es un objetivo de la presente invención identificar compuestos adicionales que resultan eficaces contra enfermedades víricas y que presentan propiedades farmacológicas mejoradas.

Descripción resumida de la invención

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto que presenta la fórmula general (A).

Se entiende que durante la presente memoria, la expresión "un compuesto que presenta la fórmula general (A)" comprende sales, solvatos, polimorfos, profármacos, tautómeros, racematos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos, a menos que se indique lo contrario.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que presenta la fórmula general (A) y opcionalmente uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos que presentan la fórmula general (A) resultan útiles para el tratamiento, la mejora o la prevención de las enfermedades víricas.

Descripción detallada de la invención

Antes de describir en detalle la presente invención a continuación, debe entenderse que la presente invención no se encuentra limitada a la metodología, protocolos y reactivos particulares indicados en la presente memoria, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria presenta el propósito de describir realizaciones particulares únicamente, y que no pretender ser limitativa del alcance de la presente invención, que se encuentra limitada exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto ordinario en la materia.

Preferentemente los términos utilizados en la presente memoria se define tal como se indica en "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", Leuenberger H.G.W, Nagel, B. y Kölbl, H. editores, 1995, Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Suiza.

Durante toda la presente memoria y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto indique lo contrario, el término "comprende" y variaciones tales como "comprendiendo", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicado y no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas. En los párrafos a continuación se definen en mayor detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de esta manera puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, puede combinarse cualquier característica que se indique como preferente o ventajosa con cualquier otra característica o características indicadas como preferentes o ventajosas.

Se citan varios documentos a lo largo de todo el texto de la presente memoria. Cada uno de los documentos citados en la presente memoria (incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente, publicaciones científicas, especificaciones de fabricante, instrucciones, etc.), supra o infra, se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. Nada en la presente memoria debe interpretarse como una admisión de que la invención no posee el derecho de anteceder a dicha exposición en virtud de invención anterior.

Definiciones

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

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

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

El término "arilo" preferentemente se refiere a un anillo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono, un sistema de anillo bicíclico aromático que contiene 10 átomos de carbono o un sistema de anillo tricíclico aromático que contiene 14 átomos de carbono. Son ejemplos, fenilo, naftilo o antraceno, preferentemente fenilo.

El término "heteroarilo" preferentemente se refiere a un anillo aromático de cinco o seis elementos en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo han sido sustituidos por 1, 2, 3 o 4 (para el anillo de cinco elementos) o 1, 2, 3, 4 o 5 (para el anillo de seis elementos) heteroátomos iguales o diferentes, en el que los heteroátomos se seleccionan de entre O, N y S. Entre los ejemplos del grupo heteroarilo se incluyen pirrol, pirrolidina, oxolano, furano, imidazolidina, imidazol, pirazol, oxazolidina, oxazol, tiazol, piperidina, piridina, morfolina, piperazina y dioxolano.

La expresión "grupo hidrocarburo que contiene 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S y que contiene por lo menos un anillo" se refiere a cualquier grupo que presenta 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S, con la condición de que el grupo contenga por lo menos un anillo. El término también pretende incluir versiones bicíclicas, tricíclicas y policíclicas del mismo. En el caso de que se encuentre presente más de un anillo, los anillos pueden estar separados unos de otros o encontrarse anillados. El anillo o anillos pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos y pueden ser saturados, insaturados o aromáticos. Los átomos de carbono y heteroátomos pueden encontrarse todos presentes en uno o más anillos o algunos de los átomos de carbono y/o heteroátomos pueden encontrarse presentes fuera del anillo, por ejemplo en un grupo conector (tal como $-(CH_2)_p-$ con $p=1$ a 6). Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente) en el que el grupo arilo puede ser, por ejemplo, fenilo, -(bifenilo sustituido opcionalmente), adamantilo, -(cicloalquil C_{3-7})-arilo, así como los compuestos correspondientes con un conector.

La expresión "(grupo mono- o poli-cíclico sustituido opcionalmente que contiene 3 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S)" se refiere a cualquier grupo mono- o poli-cíclico que contiene 3 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Dicha expresión incluye versiones monocíclicas, bicíclicas, tricíclicas y policíclicas del mismo. En el caso de que se encuentre presente más de un anillo, los anillos pueden estar separados unos de otros o encontrarse anillados. El

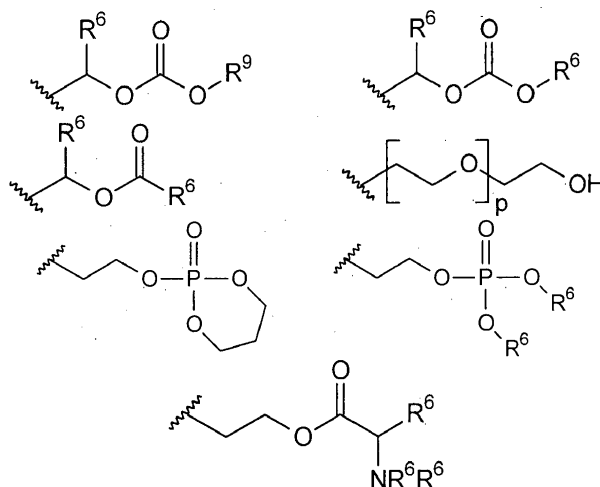
anillo o anillos pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos y pueden ser saturados, insaturados o aromáticos. Los átomos de carbono y heteroátomos pueden encontrarse todos presentes en uno o más anillos o algunos de los átomos de carbono y/o heteroátomos pueden encontrarse presentes fuera del anillo, por ejemplo en un grupo conector (tal como $-(CH_2)_p-$ con $p=1$ a 6). Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen $-(cicloalquilo C_{3-7}$ sustituido opcionalmente) y $-(arilo sustituido opcionalmente)$ en el que el grupo arilo puede ser, por ejemplo, fenilo o antraceniilo, así como los compuestos correspondientes con un conector.

En el caso de que se haga referencia a un compuesto o fracción como "sustituido opcionalmente", puede incluir en cada aparición 1 o más de los sustituyentes indicados, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la presente invención. Entre las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse mediante, por ejemplo, la mezcla de una solución de compuestos de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, en el caso de que el compuesto porte una fracción ácida, entre las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo se incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio o potasio), sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sales de calcio o magnesio) y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados (por ejemplo amonio, amonio cuaternario y cationes amonio formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo y sulfonato de arilo). Entre los ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, edetato de calcio, canforato, canforsulfonato, cansilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrocloruro, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, formato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato/difosfato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiloduro, undecanoato, valerato y similares (ver, por ejemplo, S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977).

En el caso de que los compuestos de la presente invención se proporcionen en forma cristalina, la estructura puede contener moléculas de solvente. Los solventes típicamente son solventes farmacéuticamente aceptables y entre ellos se incluyen, entre otros, agua (hidratos) o solventes orgánicos. Entre los ejemplos de posibles solvatos se incluyen etanolatos e isopropanolatos.

Los compuestos de la presente invención también pueden proporcionarse en forma de un profármaco, es decir, un compuesto que resulta metabolizado in vivo para formar el metabolito activo. Son profármacos adecuados, por ejemplo, los ésteres. Se proporcionan ejemplos específicos de grupos adecuados en, entre otros, el documento n° US 2007/0072831, en los párrafos [0082] a [0118] en las secciones de profármacos y de grupos protectores. En el caso de X^2 sea O o S, el profármaco se refiere a un compuesto en el que se sustituye R^3 por uno de los grupos siguientes:



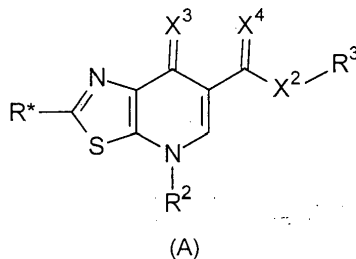
En estas fórmulas, R^6 puede ser igual o diferente. R^9 es un grupo arilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} . p es 2 a 8.

En el caso de que X^2 sea NR^4 , el profármaco se refiere a un compuesto en el que R^3 y R^4 no son H a la vez.

Compuestos que presentan la fórmula general (A)

La presente invención proporciona un nuevo compuesto que presenta la fórmula general (A).

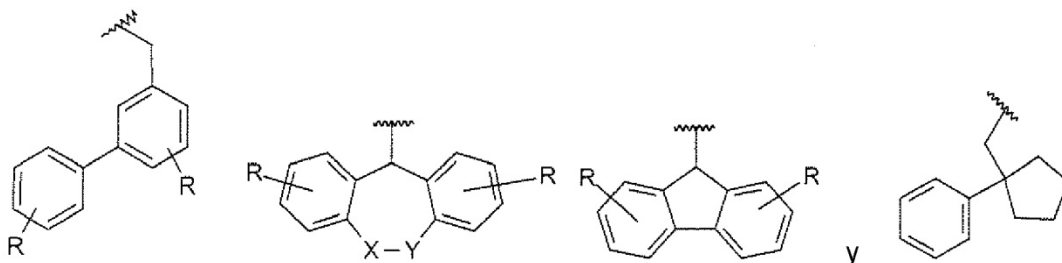
5



La presente invención proporciona un compuesto que presenta la fórmula general (A), a la que se aplican las definiciones siguientes.

10

- R^{*} es -H, -Hal, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o -X¹-R¹. En una realización preferente, R^{*} es -Hal, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente) (en el que el sustituyente opcional del grupo alquilo preferentemente es Hal, más preferentemente F), -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) (en el que el sustituyente opcional del grupo arilo preferentemente es halógeno) o -X¹-R¹. En una realización más preferente, R^{*} es X¹-R¹.
- X¹ es O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, SO₂, NR⁴, N(R⁵)C(O), C(O)NR⁵, preferentemente X¹ es O, o NR⁴, más preferentemente X¹ es NR⁴. En una realización preferente, X¹ es NR⁴ y R¹ y R⁴ se unen entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos, que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales. En otra realización preferente, X¹ es NR⁴ y R¹ es -SO₂-R⁴.
- X² es O, S, NR⁴, preferentemente X² es O.
- X³ es O o S, preferentemente X³ es O.
- X⁴ es O o S, preferentemente X⁴ es O.
- R¹ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) y en el que, en caso de que X¹ sea NR, R¹ puede ser -SO₂-R⁴. Preferentemente R¹ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(bencilo sustituido opcionalmente), más preferentemente R¹ es -H o -(bencilo sustituido opcionalmente). Durante toda la presente memoria se entiende que las definiciones de los sustituyentes del grupo arilo se aplican análogamente al grupo bencilo.
- R² es un grupo hidrocarburo que contiene entre 5 y 20 átomos de carbono y opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S y que contiene por lo menos un anillo, en el que el grupo hidrocarburo puede estar sustituido opcionalmente. Preferentemente, el anillo o anillos son aromáticos, tal como un anillo arilo o heteroarilo. Más preferentemente, R² es un grupo hidrocarburo que contiene entre 5 y 20 átomos de carbono y opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos y que contiene por lo menos dos anillos, en el que el grupo hidrocarburo puede estar sustituido opcionalmente. Todavía más preferentemente, por lo menos uno de los dos o más anillos es aromático, tal como un anillo arilo o heteroarilo. Los ejemplos preferentes de R² pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de:



en el que:

- X se encuentra ausente, o es CH₂, NH, C(O)NH, S o O. Además,
 Y es CH₂.

15

En una realización alternativa, X e Y pueden unirse entre sí formando un anillo anillado, carbo- o hetero-cíclico de 3 a 8 elementos que puede ser saturado o insaturado. Entre los ejemplos específicos de X-Y se incluyen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O- y -NH-.

- R se selecciona independientemente de entre H, alquilo -C₁₋₆, halógeno, -CN, -OH y -O-alquilo C₁₋₆.
- R³ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente) o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X² sea NR⁴, R³ también puede ser -OH, preferentemente R³ es -H, alquilo -C₁₋₆ o Bz.
- R⁴ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente),-(arilo sustituido opcionalmente), alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X¹ sea NR⁴, R⁴ y R¹ pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos, que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales, o en el caso de que X² sea NR⁴, R⁴ y R³ pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales. Preferentemente, R⁴ es -H, -(arilo sustituido opcionalmente) o -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), más preferentemente, R⁴ es -H o -(bencilo sustituido opcionalmente).
- R⁵ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente). Preferentemente R⁵ es -H.
- R⁶ es H o alquilo C₁₋₆.

El sustituyente opcional del grupo alquilo se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, -CN, -NR⁶R⁶, -OH, y -O-alquilo C₁₋₆. Preferentemente, el sustituyente es -halógeno, más preferentemente F.

- 5 El sustituyente opcional del grupo cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo hidrocarburo se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CF₃, -CN, -X¹-R⁵ y alquil C₁₋₄-arilo. Preferentemente, el sustituyente es -halógeno (preferentemente F), -OCH₃ o -CN.

10 Los presentes inventores han encontrado inesperadamente que los compuestos de la presente invención que presenta una fracción voluminosa R², presentan propiedades farmacológicas mejoradas en comparación con compuestos correspondientes que presentan una fracción R² más pequeña. Sin deseo de restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que la proteína polimerasa vírica presenta un bolsillo para la unión y que la fracción voluminosa R² de los compuestos de la presente invención rellena dicho bolsillo en mayor medida. Se cree además que la fracción de mayor tamaño R² es capaz de proporcionar mayor interacción hidrofóbica con el bolsillo que las fracciones de menor tamaño, tales como metilo.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en un paciente en forma de una composición farmacéutica que opcionalmente puede comprender uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante diversas vías bien conocidas, incluyendo oral, rectal, intragástrica, intracraneal y parenteral, por ejemplo las vías intravenosa, intramuscular, intranasal, intradérmica, subcutánea y vías de administración similares. La administración oral, intranasal y parenteral resultan particularmente preferentes. Dependiendo de la vía de administración, se requieren diferentes formulaciones farmacéuticas y algunas de ellas pueden requerir que se apliquen recubrimientos protectores en la formulación de fármaco para evitar la degradación del compuesto de la invención en, por ejemplo, el tracto digestivo.

25 De esta manera, preferentemente, el compuesto de la invención se formula en forma de un jarabe, una infusión o una solución para inyección, un spray, una tableta, una cápsula, un comprimido, una pastilla, un liposoma, un supositorio, un apósito, una venda, una cápsula de retardo, unos polvos o una formulación de liberación lenta. Preferentemente, el diluyente es agua, un tampón, una solución salina tamponada o una solución salina y el portador preferentemente se selecciona de entre el grupo que consiste de manteca de cacao y Vitebesole.

30 Las formas farmacéuticas preferentes particulares para la administración de un compuesto de la invención son formas adecuadas para la utilización inyectable y entre ellas se incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma solución o dispersión final debe ser estéril y líquida. Típicamente, dicha solución o dispersión incluirá un solvente o medio de dispersión, conteniendo, por ejemplo, soluciones acuosas tamponadas con agua, por ejemplo tampones biocompatibles, etanol, poliol, tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, mezclas adecuadas de los mismos, surfactantes o aceites vegetales. Un compuesto de la invención también puede formularse en liposomas, en particular para la administración parenteral. Los liposomas proporcionan la ventaja de una semivida incrementada en la circulación, en caso de compararse con el fármaco libre, y una liberación prolongada más uniforme del fármaco incluido.

35 40 45 La esterilización de soluciones para infusión o inyección puede llevarse a cabo mediante cualquiera de entre varias técnicas conocidas, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, la adición de conservantes tales como agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timerosal. Además,

pueden incorporarse agentes isotónicos, tales como azúcares o sales, en particular cloruro sódico, en soluciones para infusión o inyección.

La producción de soluciones inyectables estériles que contienen uno o varios de los compuestos de la invención se lleva a cabo mediante la incorporación del compuesto respectivo en la cantidad requerida en el solvente apropiado con diversos ingredientes indicados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización. Con el fin de obtener unos polvos estériles, las soluciones anteriormente indicadas se secan al vacío o se liofilizan, según se requiera. Los diluyentes preferentes de la presente invención son agua, tampones fisiológicamente aceptables, soluciones salinas tampón fisiológicamente aceptables o soluciones salinas. Los portadores preferentes son manteca de cacao y Vitebesole. Los excipientes que pueden utilizarse con las diversas formas farmacéuticas de un compuesto de la invención pueden seleccionarse de entre la lista no limitativa siguiente:

- a) ligantes, tales como lactosa, manitol, sorbitol cristalino, fosfatos dibásicos, fosfatos de calcio, azúcares, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares,
- b) lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, leucina, glicéridos y estearilfumaratos sódicos,
- c) desintegrantes, tales como almidones, croscarmelosa, metilcelulosa sódica, agar, bentonia, ácido algínico, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

En una realización, la formulación está destinada a la administración oral y la formulación comprende uno o más, o la totalidad, de los ingredientes siguientes: almidón pregelatinizado, talco, povidona K30, croscarmelosa sódica, estearilfumarato sódico, gelatina, dióxido de titanio, sorbitol, citrato monosódico, goma xantana, dióxido de titanio, saborizante, benzoato sódico y sacarina sódica.

En el caso de que un compuesto de la invención se administra por vía intranasal en una realización preferente, puede administrarse en forma de un inhalador de polvos secos o de un spray de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, spray o nebulizador utilizando un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A™) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA™), dióxido de carbono u otro gas adecuado. El recipiente presurizado, bomba, spray o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto de la invención, por ejemplo utilizando una mezcla de etanol y el propelente como solvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitán.

Pueden encontrarse otros excipientes adecuados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association, que se incorpora como referencia en la presente memoria.

Debe entenderse que, dependiendo de la gravedad del trastorno y del tipo particular que es tratable con uno de los compuestos de la invención, así como del paciente respectivo que debe tratarse, por ejemplo el estado general de salud del paciente, etc., se requieren dosis diferentes del compuesto respectivo para inducir un efecto terapéutico o profiláctico. La determinación de la dosis apropiada depende del criterio del médico responsable. Se encuentra contemplado que la dosis de un compuesto de la invención en la utilización terapéutica o profiláctica de la invención se encuentre comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1 g del ingrediente activo (es decir, el compuesto de la invención) por kg de peso corporal. Sin embargo, en un uso preferente de la presente invención, se administra un compuesto de la invención en un sujeto que lo necesita, en una cantidad de entre 1,0 y 500 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre 1 y 200 mg/kg de peso corporal. La duración de la terapia con un compuesto de la invención variará, según la gravedad de la enfermedad bajo tratamiento y la condición y la respuesta idiosincrática de cada paciente individual. En una realización preferente de un uso profiláctico o terapéutico, se administran por vía oral entre 10 mg y 200 mg del compuesto en un adulto al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y/o el grado de exposición a los portadores de la enfermedad.

Tal como es conocido de la técnica, la cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición dada también dependerá de la vía de administración. En general, la cantidad requerida será más elevada en el caso de que la administración se realice por el tracto gastrointestinal, por ejemplo mediante supositorio, rectal o mediante una sonda intragástrica, y más baja en el caso de que la vía de administración sea parenteral, por ejemplo intravenosa. Típicamente, se administra un compuesto de la invención en intervalos de entre 50 mg y 1 g/kg de peso corporal, preferentemente de entre 10 mg y 500 mg/kg de peso corporal, en el caso de que se utilice la administración rectal o intragástrica y en intervalos de entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal en el caso de que se utilice la administración parenteral. Para la administración intranasal, se encuentran contemplados 1 a 100 mg/kg de peso corporal. En el caso de que se conozca que una persona está en riesgo de desarrollar una enfermedad tratable con un compuesto de la invención, puede resultar posible la administración profiláctica del suero sanguíneo biológicamente activo o la composición farmacéutica según la invención. En estos casos, el compuesto respectivo de la invención preferentemente se administra en las dosis preferentes y particularmente preferentes indicadas de manera general anteriormente, diariamente. Preferentemente, de 0,1 mg a 1 g/kg de peso corporal una vez al día, preferentemente 10 a 200 mg/kg de peso corporal. Dicha administración puede continuarse hasta reducir el riesgo de desarrollar el trastorno vírico respectivo. Sin embargo, en la mayoría de casos se administra un compuesto de la invención tras el

diagnóstico de enfermedad/trastorno. En estos casos resulta preferente que se administre una primera dosis de un compuesto de la invención, una, dos, tres o cuatro veces al día.

- 5 Los compuestos de la presente invención resultan particularmente útiles para el tratamiento, la mejora o la prevención de las enfermedades víricas. El tipo de enfermedad vírica no se encuentra particularmente limitado. Entre los ejemplos de posibles enfermedades víricas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, enfermedades víricas causadas por Poxviridae, Herpesviridae, Adenoviridae, Papillomaviridae, Polyomaviridae, Parvoviridae, Hepadnaviridae, Retroviridae, Reoviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Hepeviridae, Caliciviridae, Astroviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Deltavirus, Bornaviridae y priones Preferentemente, las enfermedades víricas están causadas por
- 10 Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae o Flaviviridae, más preferentemente enfermedades víricas que están causadas por Orthomyxoviridae.
- 15 Se proporcionan ejemplos de los diversos virus en la tabla a continuación.

Familia	Virus (ejemplos preferentes)
Poxviridae	Virus de la viruela
	virus Molluscum contagiosum
Herpesviridae	Virus herpes simplex
	virus varicela-zóster
	citomegalovirus
	Virus de Epstein-Barr
	Herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi
Adenoviridae	Adenovirus A-F humano
Papillomaviridae	Virus del papiloma
Polyomaviridae	Virus BK
	Virus JC
Parvoviridae	Virus B19
	Virus adenoasociado 2/3/5
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B
Retroviridae	Virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1/2
	Virus humano de la leucemia de células T
	Virus espumoso humano
Reoviridae	Reovirus 1/2/3
	Rotavirus A/B/C
	Virus de la fiebre de Colorado transmitida por garrapatas
Filoviridae	Virus ébola
	Virus Marburg
Paramyxoviridae	Virus parainfluenza 1-4
	Virus de la parotiditis
	Virus del sarampión
	Virus sincitial respiratorio
	Hendravirus
Rhabdoviridae	Virus de la estomatitis vesicular
	Virus de la rabia
	Virus Mokola
	Virus del murciélago europeo
	Virus Duvenhage
Orthomyxoviridae	Virus influenza tipos A-C
Bunyaviridae	Virus de la encefalitis de California
	Virus La Crosse
	Virus Hantaan
	Virus Puumala
	Virus Sin Nombre
	Virus de Seúl
	Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
	Virus Sakhalin
	Virus del valle del Rift

	Virus de la fiebre transmitida por mosquitos simúlidos
	Virus Uukuniemi
Arenaviridae	Virus Lassa
	Virus de la coriomeningitis linfocítica
	Virus Guanarito
	Virus Junin
	Virus Machupo
	Virus Sabia
Coronaviridae	Coronavirus humano
Picornaviridae	Enterovirus humano tipos A-D (poliovirus, ecovirus, Virus Cocksackie A/B)
	Rinovirus tipos A/B/C
	Virus de la hepatitis A
	Parechovirus
	Virus de la fiebre aftosa
Hepeviridae	Virus de la hepatitis E
Caliciviridae	Virus Norwalk
	Virus de Sapporo
Astroviridae	Astrovirus humano 1
Togaviridae	Virus del río Ross
	Virus Chikungunya
	Virus O'nyong-nyong
	Virus de la rubeola
Flaviviridae	Virus de la encefalitis transmitida por garrapata
	Virus Dengue
	Virus de la fiebre amarilla
	Virus de la encefalitis japonesa
	Virus del valle de Murray
	Virus de la encefalitis de san Luis
	Virus del Nilo Occidental
	Virus de la hepatitis C
	Virus de la hepatitis G
	Virus de la hepatitis GB
Deltavirus	Virus de la hepatitis delta
Bornaviridae	Bornavirus
Priones	

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se utilizan para tratar la influenza. En la presente invención, el término "influenza" se refiere a influenza A, B, C, isavirus y togotavirus y también cubre la gripe aviar y la gripe porcina. El sujeto que debe tratarse no se encuentra particularmente limitado y puede ser cualquier vertebrado, tal como aves y mamíferos (incluyendo seres humanos).

Sin deseo de restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir la actividad de endonucleasa, en particular del virus influenza. Más específicamente, se cree que interfieren directamente con la parte N-terminal de la proteína PA del virus influenza, que incluye actividad de endonucleasa. Sin embargo, la introducción de un compuesto en una célula puede resultar problemático, dependiendo de, por ejemplo, la solubilidad del compuesto o su capacidad de cruzar la membrana celular. La presente invención no sólo demuestra que los compuestos reivindicados presentan actividad inhibidora de polimerasa in vitro sino también actividad antivírica in vivo.

Una posible medida de la actividad inhibidora de polimerasa in vitro de los compuestos que presentan la fórmula (A) y/o (C) es el ensayo FRET de actividad de endonucleasa dado a conocer en la presente memoria. Preferentemente, los compuestos muestran un % de reducción de por lo menos aproximadamente 50% a 25 μ M en el ensayo FRET. En el presente contexto, el % de reducción es el % de reducción de la velocidad de reacción inicial (v_0) del corte del sustrato de las muestras tratadas con compuesto comparado con el de las muestras no tratadas. Preferentemente, los compuestos muestran una IC₅₀ de por lo menos aproximadamente 40 μ M, más preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 μ M, en el ensayo FRET. La concentración inhibidora semimáxima (IC₅₀) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica y se ha calculado a partir de las

velocidades de reacción iniciales (v_0) en una serie de concentraciones dada comprendida entre un máximo de 100 μM y por lo menos 2 nM.

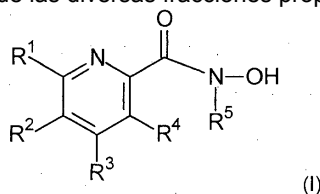
5 Una posible medida de la actividad antivírica in vivo de los compuestos que presentan la fórmula (A) y/o (C) es el ensayo CPE dado a conocer en la presente memoria. Preferentemente, los compuestos muestran un % de reducción de por lo menos aproximadamente 30% a 50 μM . A este respecto, la reducción del efecto citopático (ECP) mediado por virus tras el tratamiento con los compuestos se calculó de la manera siguiente. La viabilidad celular de las células infectadas-tratadas y no infectadas-tratadas se determinó utilizando un ensayo de viabilidad celular basado en ATP (Promega). La respuesta en unidades relativas de luminiscencia (URL) de las muestras infectadas no tratadas se restó de la respuesta (URL) de las muestras infectadas-tratadas y después se normalizó respecto a la viabilidad de la muestra no infectada correspondiente, resultando en un % de reducción del ECP. Preferentemente, los compuestos muestran una IC_{50} de por lo menos aproximadamente 45 μM , más preferentemente de por lo menos aproximadamente 10 μM , en el ensayo de ECP. La concentración inhibitoria semimáxima (IC_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica y se ha calculado a partir de respuesta de URL en una serie de concentraciones dada comprendida entre un máximo de 100 μM y por lo menos 100 nM.

Los compuestos que presentan la fórmula general (A) pueden utilizarse en combinación con otro u otros medicamentos. El tipo de los otros medicamentos no se encuentra particularmente limitado y dependerá del trastorno que debe tratarse. Preferentemente, el otro medicamento será un medicamento adicional que resulta útil en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad vírica, más preferentemente un medicamento adicional que resulte útil en el tratamiento, mejora o prevención del virus influenza.

Se contemplan las combinaciones siguientes de medicamentos como particularmente adecuadas:

25 (i) la combinación de endonucleasa e inhibidores de la unión de caperuza (en particular con diana en el virus influenza). Los inhibidores de endonucleasa no se encuentran particularmente limitados y pueden ser cualquier inhibidor de endonucleasa, en particular cualquier inhibidor de endonucleasa vírica. Los inhibidores de endonucleasa preferentes son los que presentan la fórmula general (I) tal como se define en la solicitud de patente US con el número de serie 61/550.045, presentada el 21 de octubre de 2011, la exposición completa de la cual se incorpora como referencia. En particular, todas las descripciones con respecto a la fórmula general de los compuestos según el documento n° US 61/550.045, las realizaciones preferentes de los diversos sustituyentes, así como la utilidad médica y ventajas de los compuestos, se incorporan en la presente memoria como referencia.

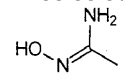
35 Los compuestos que presentan la fórmula general (I) de dicha referencia pueden encontrarse opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, cofármaco, cocrystal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos. Se definen de la manera siguiente (en la que son de aplicación de las definiciones de las diversas fracciones proporcionadas en dicha solicitud previa):



40 en las que:

R^1 se selecciona de entre -H, alquilo C_{1-6} , -(cicloalquilo C_{3-7}) y $-\text{CH}_2$ -(cicloalquilo C_{3-7}),

R^2 se selecciona de entre -H,



45 alquilo C_{1-6} , -Hal, -(cicloalquilo C_{3-7}), $-\text{CH}_2$ -(cicloalquilo C_{3-7}), $-(\text{CH}_2)_m$ -(arilo sustituido opcionalmente), -(anillo heterocíclico de 5 o 6 elementos sustituido opcionalmente que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, en el que el sustituyente se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , -halógeno, -CN, $-\text{CHAl}_3$, -arilo, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

50 R^3 se selecciona de entre -H, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^8$,

55 -(anillo carbo- o hetero-cíclico de 5 o 6 elementos sustituido opcionalmente en el que el anillo heterocíclico contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S), en el que el sustituyente se selecciona de entre -Hal, $-\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ y un anillo heterocíclico de 5 o 6 elementos que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S,

o en el que R¹ y R² conjuntamente forman un anillo fenilo o en el que R² y R³ conjuntamente forman un anillo fenilo,

R⁴ es H,

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste de -H o -(CH₂)_n-(arilo sustituido opcionalmente), en el que el sustituyente se selecciona de entre -Hal y alquilo C₁₋₄, o en el que R⁴ y R⁵ conjuntamente forman un grupo metileno -CH₂-, un grupo etileno -CH₂CH₂- o un grupo etino -CHCH-, que pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄, halógeno, -CHal₃, -R⁶R⁷, -OR⁶, -CONR⁶R⁷, -SO₂R⁶R⁷, arilo o heteroarilo,

R⁶ se selecciona de entre -H y alquilo C₁₋₄,

R⁷ se selecciona de entre -H y alquilo C₁₋₄,

R⁸ se selecciona de entre -H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-(arilo sustituido opcionalmente), -SO₂-(CH₂)_n-(arilo sustituido opcionalmente), -SO₂-(CH₂)_n-(heteroanillo mono- o bi-cíclico de 5 a 10 elementos sustituido opcionalmente que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S), -(CH₂)_n-(anillo heterocíclico de 5 o 6 elementos sustituido opcionalmente que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S), en el que el sustituyente se selecciona de entre -Hal, -CF₃, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_n-arilo,

R⁹ se selecciona de entre -H, alquilo C₁₋₄ y alquileo C₁₋₄-NR¹¹R¹¹,

R¹⁰ se selecciona de entre -H, alquilo C₁₋₄ y alquileo C₁₋₄-NR¹¹R¹¹,

R¹¹ se selecciona de entre -H, -CF₃ y alquilo C₁₋₄,

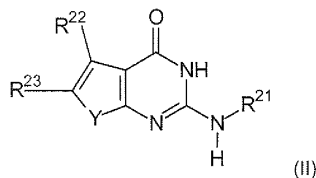
cada m es 0 ó 1, y

cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3.

Son inhibidores de endonucleasa preferentes adicionales los que presentan la fórmula general (C) tal como se define en la solicitud copendiente con el número de expediente T3450 US, presentada con la misma fecha de la presente memoria, la exposición completa de la cual se incorpora como referencia. En particular, todas las descripciones con respecto a la fórmula general de los compuestos que presentan la fórmula general (C), las realizaciones preferentes de los diversos sustituyentes, así como la utilidad médica y ventajas de los compuestos, se incorporan en la presente memoria como referencia. Los compuestos que presentan la fórmula general (C) puede encontrarse opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, cofármaco, cocrystal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos. Se definen posteriormente.

Los inhibidores de unión a caperuza no se encuentran particularmente limitados y pueden ser cualquier inhibidor de unión a caperuza, particularmente cualquier inhibidor de unión a caperuza vírico. Los inhibidores de unión a caperuza preferentes son los que presentan la fórmula general (II), tal como se define en la solicitud de patente US nº 61/550.057 y/o los compuestos dados a conocer en el documento nº WO 2011/000566.

El compuesto que presenta la fórmula general (II) puede encontrarse opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, cofármaco, cocrystal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos. Se define de la manera siguiente:



en la que:

Y es S,

R²¹ se selecciona de entre -H, alquilo C₁₋₆, aril-(CH₂)_q, -(CH₂)_q-heterociclilo, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -(CH₂)_p-OR²⁵, y -(CH₂)_p-NR²⁵R²⁶,

R²² se selecciona de entre -H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -Hal, -CF₃ y -CN,

R²³ se selecciona de entre arilo, heterociclilo, cicloalquilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-arilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-heterociclilo y -C(-R²⁸)(-R²⁹)-cicloalquilo,

R²⁵ se selecciona de entre -H, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂CH₂O)_nH,

R²⁶ se selecciona de entre -H y alquilo C₁₋₆,

5 R²⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -Hal, -CF₃, -CN, -COOR²⁵, -OR²⁵, -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶, -C(O)-NR²⁵R²⁶ y -NR²⁵-C(O)-alquilo C₁₋₆,

10 R²⁸ y R²⁹ se selecciona independientemente de entre -H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heterociclilo, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_q-arilo, -O-(CH₂)_q-heterociclilo y -O-(CH₂)_q-cicloalquilo,

o R²⁸ y R²⁹ son conjuntamente =O, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-,

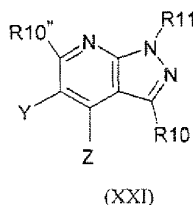
p es 1 a 4,

15 q es 0 a 4, y

r es 1 a 3,

20 en el que el grupo arilo, el grupo heterociclilo y/o el grupo cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes R²⁷.

Los compuestos del documento n° WO2011/000566 presentan la fórmula general (XXI):



25 o una sal, solvato, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

30 uno de entre Y y Z es -XR¹² y el otro es R^{10'},

35 R¹⁰, R^{10'} y R^{10''} se seleccionan, cada uno individualmente, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_nC(O)OH, -(CH₂)_nC(O)OR¹⁶, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nOR¹⁶, -CF₃, -(CH₂)_n-cycloalkyl, -(CH₂)_nC(O)NH₂, -(CH₂)_nC(O)NHR¹⁶, -(CH₂)_nC(O)NR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_nS(O)₂NH₂, -(CH₂)_nS(O)₂NHR¹⁶, -(CH₂)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_nS(O)₂R¹⁶, halógeno, -CN, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nNHR¹⁶ y -(CH₂)_nNR¹⁶R¹⁷, sustituidos opcionalmente,

40 R¹¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CF₃, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterocicloalquilo y -(CH₂)_n-heteroarilo, sustituidos opcionalmente,

45 X se selecciona de entre el grupo que consiste de CH₂, C(O), C(S), CH(OH), CH(OR¹⁶), S(O)₂, -S(O)₂-N(H)-S(O)₂-N(R¹⁶)-N(H)-S(O)₂-, -N(R¹⁶)-S(O)₂-, C(=NH), C(=N-R¹⁶), CH(NH₂), CH(NHR¹⁶), CH(NR¹⁶R¹⁷), -C(O)-N(H)-, -C(O)-N(R¹⁶)-, -N(H)-C(O)-, -N(R¹⁶)-C(O)-, N(H), N(-R¹⁶) y O,

R¹² se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, -CF₃, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-heterocicloalquilo, -(CH₂)_n-arilo, -NR¹⁶R¹⁷ y -(CH₂)_n-heteroarilo, sustituidos opcionalmente,

50 R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-arilo, -CF₃, -C(O)R¹⁸ y -S(O)₂R¹⁸, sustituidos opcionalmente,

55 R¹⁸ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo y -CF₃, sustituidos opcionalmente, y

n se selecciona, en cada caso, de entre 0, 1 y 2.

60 En el contexto del documento n° WO 2011/000566, la expresión "sustituido opcionalmente" se refiere en cada caso a 1 a 10 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituyentes que se seleccionan, en cada caso, preferentemente de manera independiente de entre el grupo que consiste de halógeno, en particular F, Cl,

Br o I, -NO₂, -CN, -OR', -NR'R", -(CO)OR', -(CO)OR"', -(CO)NR'R", -NR'COR"', -NR'COR', -NR"CONR'R", -NR"SO₂A, -COR"', -SO₂NR'R", -OOCR"', -CR"'R"'OH, -R"'OH, =O y -E,

R' y R" se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -OE, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y aralquilo o conjuntamente forman un heteroarilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido,

R"' y R"" se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heteroarilo y -NR'R", y

E se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, heterocicloalquilo, un sistema alicíclico, arilo y heteroarilo, sustituidos opcionalmente.

La resistencia generalizada a ambas clases de antivíricos de influenza autorizados (inhibidores de canales iónicos M2 (adamantanos) e inhibidores de neuraminidasa (Oseltamivir)) se produce en virus tanto pandémicos como estacionales, provocando que estos fármacos resulten de utilidad limitada en la modalidad de tratamiento.

Para los inhibidores de los canales iónicos M2, la frecuencia de resistencia vírica se ha ido incrementando desde 2003 y para la influenza A/H3N2 estacional, los adamantanos ahora ya se consideran ineficaces. Prácticamente la totalidad de las cepas H1N1 2009 y H3N2 estacionales son resistentes a los adamantanos (rimantadina y amantadina) y la mayoría de las cepas H1N1 estacionales son resistentes al Oseltamivir, el inhibidor de neuraminidasa (INA) más ampliamente prescrito. Para el Oseltamivir, la OMS ha informado de la aparición significativa de resistencia de influenza A/H1N1 desde la estación de influenza 2007/2008 y en el segundo y tercer trimestres de 2008 en el hemisferio sur. Se han publicado cifras todavía más graves para el cuarto trimestre de 2008 (hemisferio norte), en el que el 95% de todos los aislados analizados revelaron falta de susceptibilidad frente al Oseltamivir. Considerando el hecho de que ahora la mayoría de gobiernos nacionales han estado acumulando Oseltamivir como parte de su plan de preparación frente a la pandemia de influenza, resulta evidente que la demanda de nuevos fármacos eficaces está creciendo significativamente. Con el fin de satisfacer la necesidad de una terapia más eficaz, se han llevado a cabo estudios preliminares utilizando combinaciones dobles e incluso triples de fármacos antivíricos con diferentes mecanismos de acción. Los adamantanos y los inhibidores de neuraminidasa en combinación han sido analizados in vitro e in vivo y se ha encontrado que actúan de manera altamente sinérgica. Sin embargo, es conocido que para ambos tipos de antivíricos surgen virus resistentes con bastante rapidez y este problema no se resuelve combinando estos fármacos antivíricos establecidos. Los inhibidores de polimerasa del virus influenza son nuevos fármacos con diana en la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión de caperuza y de endonucleasa de la polimerasa vírica atenúan severamente la infección vírica deteniendo el ciclo reproductivo del virus. Dichas dos dianas se localizan dentro de subunidades diferentes del complejo de la polimerasa y, de esta manera, representan dianas de fármaco únicas. Debido al hecho de que resultan necesarias ambas funcionales para el mecanismo denominado de "robo de caperuza" necesario para la transcripción vírica, se espera que la inhibición concurrente de ambas funciones actúe de manera altamente sinérgica. Esta combinación de fármacos altamente eficiente resultaría en concentraciones de sustancia más bajas y, por lo tanto, en relaciones dosis-respuesta mejores y en mejores perfiles de efectos secundarios. Ambos sitios activos están compuestos de residuos idénticos en todas las cepas de influenza A (por ejemplo aviar y humana) y, por lo tanto, este grado de conservación de las secuencias sustenta la precepción de que no es probable que estas dianas desencadenen una rápida generación de virus resistentes. De esta manera, la endonucleasa y los inhibidores de unión a caperuza individualmente y en combinación son candidatos de fármaco ideales para combatir la influenza tanto estacional como pandémica, con independencia de la cepa del virus.

La combinación de un inhibidor de endonucleasa y un inhibidor de unión de caperuza o un doble inhibidor de polimerasa específico con diana tanto en el sitio activo de endonucleasa como el dominio de unión a caperuza resultarían eficaces contra cepas víricas resistentes contra adamantanos e inhibidores de neuraminidasa y, además, combinan la ventaja de una baja susceptibilidad a la generación de resistencia y la actividad contra un amplio abanico de cepas víricas.

(ii) La combinación de inhibidores de diferentes dianas antivíricas (particularmente con diana en el virus influenza) centrada en la combinación con inhibidores de polimerasa (preferentemente del virus influenza) como terapia de combinación doble o múltiple. Los inhibidores de polimerasa del virus influenza son nuevos fármacos con diana en la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión de caperuza y de endonucleasa de la polimerasa vírica atenúan severamente la infección vírica deteniendo el ciclo reproductivo del virus. Se espera que actúan de manera altamente sinérgica la combinación de un inhibidor de polimerasa dirigido específicamente a una diana intracelular vírica y un inhibidor de una diana antivírica diferente. Lo anterior se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármaco antivírico muestran mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antivírica de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficiente resultaría en concentraciones de sustancia más bajas y, por lo tanto, en relaciones dosis-respuesta mejores y en mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas indicadas en (i) para los inhibidores de polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivíricas con inhibidores de polimerasa. Típicamente, se combina por lo menos un compuesto seleccionado del primer grupo de inhibidores de polimerasa y por lo menos un compuesto seleccionado del segundo grupo de inhibidores de polimerasa.

El primer grupo de inhibidores de polimerasa que pueden utilizarse en dicho tipo de terapia de combinación incluye, aunque sin limitarse a ellos, compuestos que presentan la fórmula (A) o (C).

El segundo grupo de inhibidores de polimerasa que pueden utilizarse en este tipo de terapia de combinación incluye, aunque sin limitarse a ellos, compuestos que presentan la fórmula general (I), los compuestos que presentan la fórmula general (II), los compuestos dados a conocer en los documentos nº WO 2011/000566, nº WO 2010/110231, nº WO 20107110409, nº WO 2006/030807 o nº US 5.475.109, así como flutimida y análogos, favipiravir y análogos, galato de epigalocatequina y análogos, así como análogos de nucleósido, tales como ribavirina.

(iii) La combinación de inhibidores de polimerasa con inhibidores de neuraminidasa

Los inhibidores de polimerasa del virus influenza son nuevos fármacos con diana en la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión de caperuza y de endonucleasa de la polimerasa vírica atenúan severamente la infección vírica deteniendo el ciclo reproductivo del virus. Se espera que actúan de manera altamente sinérgica la combinación de un inhibidor de polimerasa dirigido específicamente a una diana intracelular vírica y un inhibidor de una diana antivírica diferente, especialmente la neuraminidasa (por ejemplo vírica). Lo anterior se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármaco antivírico muestran mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antivírica de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficiente resultaría en concentraciones de sustancia más bajas y, por lo tanto, en relaciones dosis-respuesta mejores y en mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas indicadas en (i) para los inhibidores de polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivíricas con inhibidores de polimerasa.

Típicamente, se combina por lo menos un compuesto seleccionado del primer grupo de inhibidores de polimerasa anteriormente indicado, y por lo menos un inhibidor de neuraminidasa.

El inhibidor de neuraminidasa (particularmente el inhibidor de neuraminidasa de influenza) no se encuentra específicamente limitado. Entre los ejemplos se incluyen zanamivir, oseltamivir, peramivir, KDN DANA, FANA y derivados de ciclopentano.

(iv) La combinación de inhibidores de polimerasa con inhibidores de canales M2

Los inhibidores de polimerasa del virus influenza son nuevos fármacos con diana en la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión de caperuza y de endonucleasa de la polimerasa vírica atenúan severamente la infección vírica deteniendo el ciclo reproductivo del virus. Se espera que actúan de manera altamente sinérgica la combinación de un inhibidor de polimerasa dirigido específicamente a una diana intracelular vírica y un inhibidor de una diana antivírica extracelular y citoplasmática diferentes, especialmente el canal iónico M2 vírico. Lo anterior se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármaco antivírico muestran mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antivírica de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficiente resultaría en concentraciones de sustancia más bajas y, por lo tanto, en relaciones dosis-respuesta mejores y en mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas indicadas en (i) para los inhibidores de polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivíricas con inhibidores de polimerasa.

Típicamente, se combina por lo menos un compuesto seleccionado del primer grupo de inhibidores de polimerasa anteriormente indicado, y por lo menos un inhibidor del canal M2.

El inhibidor del canal M2 (particularmente el inhibidor del canal M2 del virus influenza) no se encuentra específicamente limitado. Entre los ejemplos se incluyen amantadina y rimantadina.

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

Los inhibidores de polimerasa del virus influenza son nuevos fármacos con diana en la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión de caperuza y de endonucleasa de la polimerasa vírica atenúan severamente la infección vírica deteniendo el ciclo reproductivo del virus. Se espera que la combinación de un inhibidor de polimerasa dirigido específicamente a una diana intracelular vírica y un inhibidor de una diana extracelular diferente, especialmente la alfa-glucosidasa, actúe de manera altamente sinérgica. Lo anterior se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármaco antivírico muestran mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antivírica de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficiente resultaría en concentraciones de sustancia más bajas y, por lo tanto, en relaciones dosis-respuesta mejores y en mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas indicadas en (i) para los inhibidores de polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivíricas con inhibidores de polimerasa.

Típicamente, se combina por lo menos un compuesto seleccionado del primer grupo de inhibidores de polimerasa anteriormente indicado, y por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasa.

El inhibidor de alfa-glucosidasa (particularmente el inhibidor de alfa-flucosidasa del virus influenza) no se encuentra específicamente limitado. Entre los ejemplos se incluyen los compuestos indicados en Chang et al., Antiviral Research 89:26-34, 2011.

(vi) La combinación de inhibidores de polimerasa con ligandos de otras dianas del virus influenza

Los inhibidores de polimerasa del virus influenza son nuevos fármacos con diana en la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión de caperuza y de endonucleasa de la polimerasa vírica atenúan severamente la infección vírica deteniendo el ciclo reproductivo del virus. Se espera que la combinación de un inhibidor de polimerasa dirigido específicamente a una diana intracelular vírica y un

inhibidor de dianas antivíricas extracelular, citoplasmática o nucleica diferentes actúe de manera altamente sinérgica. Lo anterior se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármaco antivírico muestran mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antivírica de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficiente resultaría en concentraciones de sustancia más bajas y, por lo tanto, en relaciones dosis-respuesta mejores y en mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas indicadas en (i) para los inhibidores de polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivíricas con inhibidores de polimerasa.

Típicamente, se combina por lo menos un compuesto seleccionado del primer grupo de inhibidores de polimerasa anteriormente indicado, y por lo menos un ligando de otras diana del virus influenza.

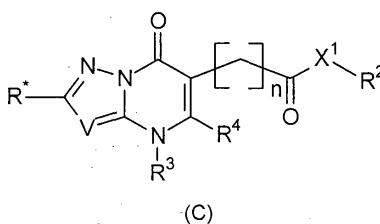
El ligando de otra diana del virus influenza no se encuentra específicamente limitado. Entre los ejemplos se incluyen compuestos que actúan sobre la proteína de fusión de sialidasa, por ejemplo fludasa (DAS181), ARNip y oligonucleótidos fosforotioato, inhibidores de la transducción de señales (tirosina quinasa ErbB, familia de quininas Abl, quininas MAP, activación mediada por PKCa de la señalización de ERK, así como el interferón (inductores).

(vii) La combinación de inhibidores de polimerasa (preferentemente del virus influenza) y un compuesto utilizado como adyuvante para minimizar los síntomas de la enfermedad (antibióticos, agentes antiinflamatorios como los inhibidores de COX (por ejemplo los inhibidores de COX-1/COX-2 y los inhibidores selectivos de COX-2), los inhibidores de lipooxigenasa, los ligandos de EP (en particular los ligandos de EP4), los ligandos de bradiquinina y/o los ligandos de canabinoide (por ejemplo los agonistas de CB2). Los inhibidores de polimerasa del virus influenza son nuevos fármacos con diana en la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión de caperuza y de endonucleasa de la polimerasa vírica atenúan severamente la infección vírica deteniendo el ciclo reproductivo del virus. La combinación de un inhibidor de polimerasa que dirige específicamente a una diana vírica intracelular un compuesto utilizado como adyuvante para minimizar los síntomas de la enfermedad resuelve las consecuencias patológicas causativas y sintomáticas de la infección vírica. Se espera que dicha combinación actúe sinérgicamente debido a que dichos tipos diferentes de fármaco muestran mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antivírica de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficiente resultaría en concentraciones de sustancia más bajas y, por lo tanto, en relaciones dosis-respuesta mejores y en mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas indicadas en (i) para los inhibidores de polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivíricas con inhibidores de polimerasa.

Compuestos que presentan la fórmula general (C)

Los compuestos que presentan la fórmula general (C) se identifican a continuación.



Se entiende que durante la totalidad de la presente memoria, la expresión "un compuesto que presenta la fórmula general (C)" comprende sales, solvatos, polimorfos, profármacos, tautómeros, racematos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos, a menos que se indique lo contrario.

Las definiciones siguientes resultan de aplicación a los compuestos que presentan la fórmula general (C).

- V es N o CR⁶.
X¹ es O, S o NR⁸, preferentemente X¹ es O.
X² es NR⁵, N(R⁵)C(O), C(O)NR⁵, O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, SO₂, SO₂N(R⁵) o N(R⁵)SO₂. Preferentemente X² es NR⁵ o N(R⁵)SO₂.
R* es -H, -Hal, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(grupo mono- o poli-cíclico sustituido opcionalmente que contiene 3 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S), -alquil C₁₋₄-(grupo mono- o poli-cíclico sustituido opcionalmente que contiene 3 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S), o -X²-R¹. Preferentemente R* es H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o -X²-R¹.
R¹ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(grupo mono- o poli-cíclico sustituido opcionalmente que contiene 3 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S), -alquil C₁₋₄-(grupo mono- o poli-cíclico sustituido opcionalmente que contiene 3 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S). Preferentemente R¹ es -alquil C₁₋₄-(grupo mono- o poli-cíclico sustituido opcionalmente que contiene 3 a 20 átomos de carbono y

- opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S).
- R² es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X¹ sea NR', R² también puede ser -OH. Preferentemente, R² es -H o alquilo C₁₋₆.
- R³ es -H, -R⁷ o -X²-R⁷. Preferentemente R³ es -H, -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o -SO₂-R⁵. Preferentemente R³ es -H.
- R⁴ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente). Preferentemente, R⁴ es -H o -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente).
- R⁵ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente). Preferentemente R⁵ es -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente).
- R⁶ H, alquilo C₁₋₆, arilo, halógeno o CN. Preferentemente, R⁶ es H o -arilo.
- R⁷ es -(grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente que contiene 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S y que contiene por lo menos un anillo). Preferentemente, R⁷ es -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente).
- R⁸ es -H, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente). Preferentemente, R⁸ es alquilo C₁₋₆ o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente).
- n es un valor entre 0 y 4, preferentemente 0 ó 1.

El sustituyente opcional del grupo alquilo puede seleccionarse de entre el grupo que consiste de halógeno, -CN, -NR⁶R⁶, -OH, y -O-alquilo C₁₋₆.

- 5 El sustituyente opcional del grupo cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo mono- o poli-cíclico o el grupo hidrocarburo pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CF₃, -CN, -X¹-alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-arilo.

10 Diversas modificaciones y variaciones de la invención resultarán evidentes para el experto en la materia sin apartarse del alcance de la invención. Aunque la invención ha sido descrita en relación a realizaciones preferentes específicas, debe entenderse que la invención según las reivindicaciones no debe considerarse indebidamente limitada a dichas realizaciones específicas. En efecto, diversas modificaciones de los modos indicados para llevar a cabo la invención que resultan evidentes para el experto en los campos relevantes se pretende que se encuentren cubiertos por la presente invención.

15 Los ejemplos siguientes son meramente ilustrativos de la presente invención y no debe interpretarse que limitan en modo alguno el alcance de la invención según las reivindicaciones adjuntas.

20 Ejemplos

Ensayo FRET de actividad de endonucleasa

25 El fragmento PA-Nter del virus influenza A (VIA) (aminoácidos 1 a 209) que incluye la actividad de endonucleasa del virus influenza se generó y purificó tla como se indica en Dias et al., Nature 458(7240):914-918, 16 de abril de 2009. Se disolvió la proteína en tampón que contenía Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 100 mM y β-mercaptoetanol 10 mM y se almacenaron alícuotas a -20°C.

30 Se utilizó un oligo de ARN con doble marcaje de 20 bases con fluoróforo 5'-FAM e inhibidor 3'-BHQ1 como sustrato para ser cortado por la actividad de endonucleasa del fragmento PA-Nter. El corte del sustrato de ARN libera el fluoróforo del inhibidor, resultando en un incremento de la señal fluorescente.

35 Todos los componentes del ensayo se diluyeron en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, MnCl₂ 1 mM, MgCl₂ 10 mM y β-mercaptoetanol 10 mM. La concentración final de PA-Nter era de 0,5 μM y del sustrato de ARN era de 1,6 μM. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y generalmente se sometieron a ensayo a dos concentraciones o en una serie de concentraciones, resultando en una concentración en DMSO en pocillo de placa de 0,5%. En aquellos casos en que los compuestos no eran solubles a dicha concentración, se sometieron a ensayo a la concentración soluble más alta. Se utilizó SAV-6004 como referencia en el ensayo a una concentración de 0,1 μM.

40 Se introdujeron 5 μl de cada dilución de compuesto en los pocillos de placas de microtitulación blancas de 384 pocillos (PerkinElmer) en ocho réplicas. Tras la adición de dilución de PA-Nter, las placas se sellaron y se incubaron durante 30 min. a temperatura ambiente antes de la adición de sustrato de ARN 1,6 μM diluido en tampón de ensayo. A continuación, la señal de fluorescencia creciente del ARN cortado se midió en un lector de microplacas (Synergy HT, Biotek) a una longitud de onda de excitación de 485 nm y de emisión de 535 nm. El intervalo de lectura cinético era de 35 s a una sensibilidad de 35. Se utilizaron los datos de señales de fluorescencia durante un periodo

de 20 min. para calcular la velocidad inicial (v_0) de corte del sustrato. La lectura final era el % de reducción de la v_0 de las muestras tratadas con compuesto en comparación con las no tratadas. La concentración inhibidora semimáxima (IC_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica y se ha calculado a partir de las velocidades de reacción iniciales (v_0) en una serie de concentraciones dada comprendida entre un máximo de 100 μM y por lo menos 2 nM.

Ensayo de efecto citopático (ECP)

El virus influenza A (VIA) se obtuvo de la American Tissue Culture Collection (A/Aichi/2/68 (H3N2); VR-547). Las soluciones madre de virus se prepararon mediante propagación del virus en células renales caninas Mardin-Darby (MDCK, ATCC nº CCL-34) y se determinaron los títulos infecciosos de las soluciones madre víricas mediante el análisis de la dosis infecciosa al 50% en cultivo de tejido ($TCID_{50}$) tal como indican Reed L.J. y H. Muench, Am. J. Hyg. 27:493-497, 1938.

Se sembraron células MDCK en placas de 96 pocillos a razón de 2×10^4 células/pocillo utilizando medio DME/F12 de Ham (1:1) que contenía suero de feto bovino (SFB) al 10%, L-glutamina 2 mM y antibióticos al 1% (todos de PAA). Hasta la infección las células se incubaron durante 5 h a 37°C, con 5,0% de CO_2 , formando una monocapa confluyente al ~80% sobre el fondo del pocillo. Cada compuesto de ensayo se disolvió en DMSO y generalmente se sometió a ensayo a 25 μM y a 250 μM . En aquellos casos en que los compuestos no eran solubles a dicha concentración, se sometieron a ensayo a la concentración soluble más alta. Los compuestos se diluyeron en medio de infección (DMEM/F-12 de Ham (1:1) que contenía 5 $\mu g/ml$ de tripsina y antibióticos al 1%) para una concentración final en DMSO de pocillo de placa de 1%. La solución madre vírica se diluyó en medio de infección (DMEM/F-12 de Ham (1:1) que contenía 5 $\mu g/ml$ de tripsina, DMSO al 1% y antibióticos al 1%) para una multiplicidad de infección (MDI) teórica de 0,05.

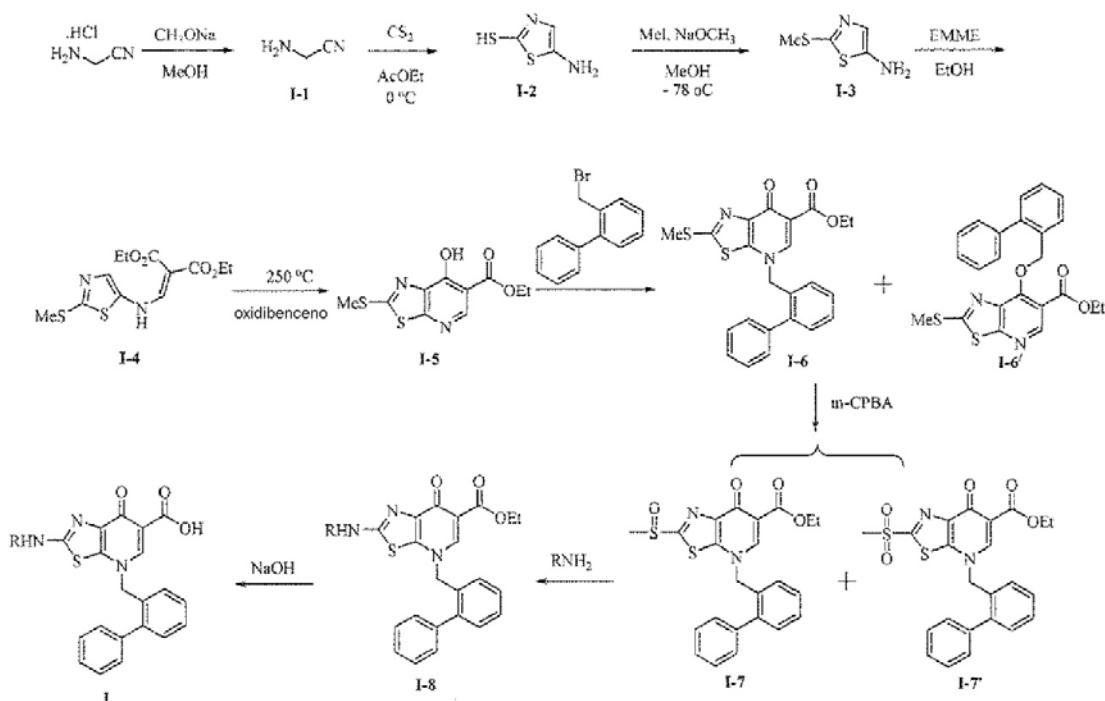
Tras eliminar el medio de cultivo y tras una etapa de lavado con PBS, se añadieron conjuntamente a las células el virus y el compuesto. En los pocillos utilizados para la determinación de citotoxicidad (es decir, en ausencia de infección vírica), no se añadió suspensión de virus. Por el contrario, se añadió medio de infección. Se llevó a cabo cada tratamiento en dos réplicas. Tras la incubación a 37°C y 5% de CO_2 durante 48 h, se observó cada pocillo microscópicamente para citotoxicidad aparente, formación de precipitados u otras anomalías notables. A continuación, se determinó la viabilidad celular utilizando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega). Se eliminó el sobrenadante cuidadosamente y se añadieron 65 μl del reactivo reconstituido a cada pocillo y se incubó bajo agitación suave durante 15 min. a temperatura ambiente. A continuación, se transfirieron 60 μl de la solución a una placa opaca y se midió la luminiscencia (URL) utilizando un lector de placas Synergy HT (Biotek).

Se utilizaron los valores de viabilidad celular relativa de las células no infectadas-tratadas vs. las células no infectadas-no tratadas para evaluar la citotoxicidad de los compuestos. Las sustancias con una viabilidad relativa inferior a 80% a la concentración sometida a ensayo se consideraron citotóxicas y se sometieron a ensayo nuevamente a concentraciones inferiores.

A este respecto, la reducción del efecto citopático (ECP) mediado por virus tras el tratamiento con los compuestos se calculó de la manera siguiente: La respuesta (URL) de las muestras infectadas-no tratadas se restó de la respuesta (URL) de las muestras infectadas-tratadas y después se normalizó respecto a la viabilidad de la muestra no infectada correspondiente, resultando en un % de reducción del ECP. La concentración inhibidora semimáxima (IC_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica y se ha calculado a partir de respuesta de URL en una serie de concentraciones dada comprendida entre un máximo de 100 μM y por lo menos 100 nM.

Compuestos que presentan la fórmula general (A)

Serie del Esquema I:

Procedimiento general:

5

Síntesis de 2-aminoacetonitrilo (I-1) y 5-aminotiazol-2-tiol (I-2)

10

Se añadió una solución de metóxido sódico, preparada a partir de sodio (23 g, 1,0 mol) en metanol seco (500 ml), gota a gota bajo enfriamiento con hielo a una suspensión bajo agitación de hidrocloreuro de aminoacetonitrilo (100 g, 1,08 moles) en metanol seco (100 mL). Dicha mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (t.a.), después se concentró la mezcla al vacío, se disolvió el residuo en acetato de etilo seco (500 ml), se filtró la mezcla y el filtrado se añadió gota a gota a la solución de disulfuro de carbono (136 g, 1,79 moles) en acetato de etilo seco (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, incrementando simultáneamente la temperatura de 0°C hasta la temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, proporcionando el producto en bruto I-2 en forma de sólido amarillo, 107,4 g, rendimiento: 75,6%.

15

Síntesis de 2-aminoacetonitrilo (I-3)

20

Una solución de metóxido sódico, preparada a partir de sodio (18,7 g, 0,814 moles) en metanol seco (600 ml), se enfrió a -78°C, se añadió compuesto I-2 a -78°C. A dicha solución rojo-marrón, se añadió gota a gota yoduro de metilo (115 g, 0,814 mmoles) a -78°C. Dicha mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78°C. Se eliminó el metanol al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (AE) y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto I-3 en forma de aceite marrón, 117 g, rendimiento: 98%.

25

Síntesis de 2-aminoacetonitrilo (I-4)

30

Se disolvió el compuesto I-3 (117 g, 0,801 mmoles) en etanol (400 ml) y se añadió etoximetilén-malonato de dietilo. Dicha mezcla de reacción se agitó a durante 3 h bajo reflujo. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la t.a. Se filtró el precipitado, proporcionando el producto I-4 en forma de sólido marrón, 163 g, rendimiento: 64%.

35

Síntesis de 2-aminoacetonitrilo (I-5)

Se añadió el compuesto I-4 (20 g, 63,6 mmoles) a éter difenílico (150 ml). La mezcla se calentó a 250°C durante 40 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la t.a. y se añadió a éter de petróleo (EP). Se filtró el precipitado, proporcionando el producto I-5 en forma de sólido marrón, 16 g, rendimiento: 94%.

Síntesis de 2-aminoacetonitrilo (I-6)

Se añadió el compuesto I-5 (6,5 g, 24,07 mmoles), 2-(bromometil)bifenilo (6,5 g, 26,48 mmoles) y carbonato potásico (6,6 g, 48,14 mmoles) a metilsulfonilmetano (60 ml). Dicha mezcla de reacción se agitó durante la noche a t.a. La mezcla se extrajo con AE y agua, se concentró la fase orgánica al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con AE, proporcionando el producto I-6 en forma de sólido marrón, 7,4 g, rendimiento: 70,5%.

Síntesis de 2-aminoacetoniitrilo (I-7)

El compuesto I-6 (3,1 g, 0,711 mmoles) y m-CPBA (3,0 g, 17,775 mmoles) se añadieron a diclorometano (DCM) (20 ml). Dicha mezcla de reacción se agitó durante 5 h a t.a. La mezcla se extrajo con DCM y una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto I-7 en forma de sólido amarillo, 3,2 g, rendimiento: 97%.

Método sintético representativo de 2-aminoacetoniitrilo (I₄-8)

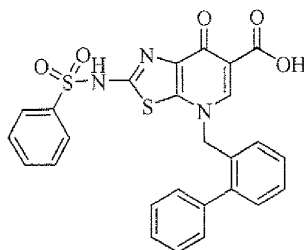
Se añadió el compuesto I-7 (200 mg, 0,427 mmoles), fenilmetanamina (183 mg, 1,709 mmoles) y carbonato potásico (118 mg, 0,854 mmoles) a dimetilsulfóxido (DMSO) (3 ml). Dicha mezcla de reacción se agitó durante la noche a t.a. Dicha mezcla se extrajo con DCM y agua, se concentró la fase orgánica al vacío, proporcionando el producto en bruto I-8 en forma de aceite marrón, 180 mg, rendimiento: 85%.

Método sintético representativo de 2-aminoacetoniitrilo (I₄)

Se disolvió el compuesto I₄-8 (62 mg, 0,125 mmoles) en EtOH (6 ml) y después se añadió hidrato de hidróxido de litio (21 mg, 0,501 mmoles). Dicha mezcla de reacción se agitó durante 4 h a t.a. La mezcla se ajustó a pH=5 con HCl, se filtró el precipitado, proporcionando el producto I₄ en forma de sólido blanco pálido, 32 mg, rendimiento: 55%.

Ejemplo 1

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-2-(fenilsulfonamido)-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (F4)



Se trató I-7 (I-7') con fenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto F4 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

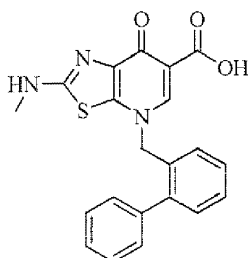
EM (IEP): 518 (M+H⁺), 105.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 Hz):

δ 8,46 (br, s, 1H), 7,34-7,73 (m, 14H), 5,35 (s, 2H)

Ejemplo 2

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(metilamino)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I1)



Se trató I-7 (I-7') con metanamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I1 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

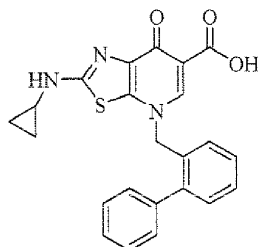
EM (IEP): 392 (M+H⁺), 157.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 Hz):

δ 8,39 (s, 1 H), 8,06-8,07 (br, s, 1 H), 7,23-7,51 (m, 9H), 5,58 (s, 2H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H)

Ejemplo 3

5 Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(ciclopropilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I2)



10 Se trató I-7 (I-7') con aminociclopropano según el método representativo, obteniendo el compuesto I2 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

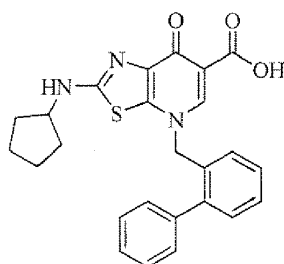
EM (IEP): 418 ($M+H^+$)⁺

RMN-¹H (DMSO- d_6 , 300 MHz):

15 δ 8,59 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,49-7,25 (m, 9H), 5,59 (s, 2H), 2,57 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 0,72 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).

Ejemplo 4

20 Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(ciclopentilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I3)



20 Se trató I-7 (I-7') con aminociclopentano según el método representativo, obteniendo el compuesto I3 en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 5%

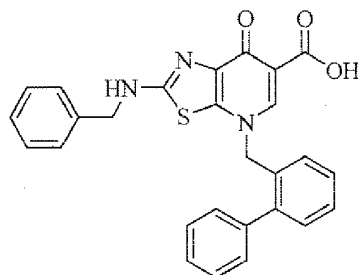
25 EM (IEP): 446 ($M+H^+$)⁺, 407.

RMN-¹H (DMSO- d_6 , 300 MHz):

25 δ 8,42 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,48-7,24 (m, 10H), 5,57 (s, 2H), 4,03 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,63-1,41 (m, 7H)

30 Ejemplo 5

Ácido 2-(bencilamino)-4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I4)



35 Se trató I-7 (I-7') con bencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I4 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

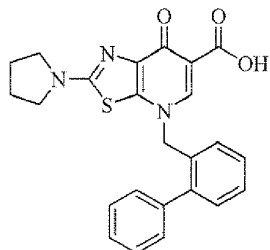
EM (IEP): 468 ($M+H^+$)⁺

40 RMN-¹H (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ 8,60 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,48-7,25 (m, 14H), 5,57 (s, 2H), 4,49 (d, J = 4,5 Hz, 2H)

Ejemplo 6

5 Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-2-(pirrolidín-1-il)-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (15)



Se trató 1-7 (1-7') con pirrolidina según el método representativo, obteniendo el compuesto 15 en forma de un sólido blanco pálido.

10 Rendimiento: 5%

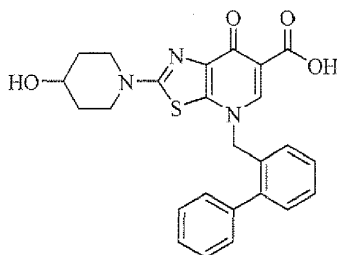
EM (IEP): 433 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,43 (s, 1H), 7,50-7,269 (m, 9H), 5,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 5H), 1,95 (s, 4H)

15 Ejemplo 7

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (16)



20 Se trató 1-7 (1-7') con piperidín-4-ol según el método representativo, obteniendo el compuesto 16 en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 3%

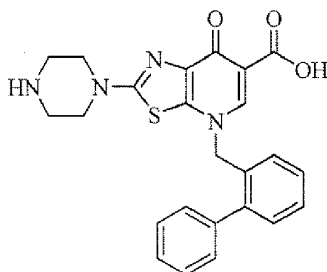
EM (IEP): 462 (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 16,20 (br, s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51-7,23 (m, 10H), 5,55 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,76-3,21 (m, 7H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H)

30 Ejemplo 8

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-2-(piperazín-1-il)-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (17)



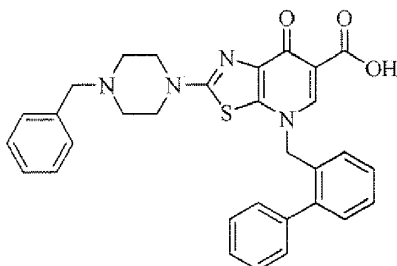
35 Se trató 1-1 (1-1') con piperazina según el método representativo, obteniendo el compuesto 17 en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 3%

EM (IEP): 447 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

40 δ 9,07 (s, 2H), 8,52 (s, 1 H), 7,49-7,23 (m, 10H), 5,61 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,22 (s, 4H)

Ejemplo 9Ácido 2-(4-bencilpiperazín-1-il)-4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (18)

5

Se trató 1-7 (1-7') con 1-bencilpiperazina según el método representativo, obteniendo el compuesto 18 en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 5%

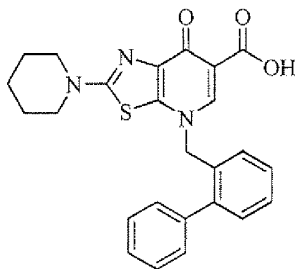
10 EM (IEP): 537 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,55 (s, 1H), 7,49-7,22 (m, 14H), 5,61 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,16-3,39 (m, 8H)

Ejemplo 10

15

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-2-(piperidín-1-il)-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (19)

20 Se trató 1-7 (1-7') con piperidina según el método representativo, obteniendo el compuesto 19 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

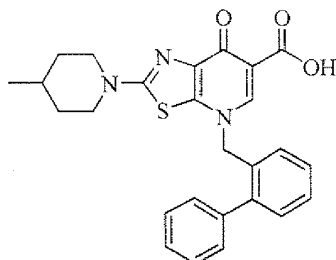
EM (IEP): 446 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

25 δ 16,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,49-7,24 (m, 9H), 5,58 (s, 2H), 3,41-3,42 (m, 4H), 1,57 (s, 6H)

Ejemplo 11

30

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(4-metilpiperidín-1-il)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (110)

Se trató 1-7 (1-7') con 4-metilpiperidina según el método representativo, obteniendo el compuesto 110 en forma de un sólido blanco pálido.

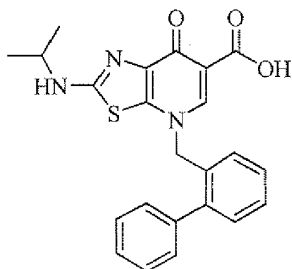
35 Rendimiento: 5%

EM (IEP): 460 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,44 (s, 1 H), 7,25-7,51 (m, 9H), 5,58 (s, 2H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,02-3,10 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,57-1,70 (m, 3H)
1,11-1,17 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

40

Ejemplo 12Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(isopropilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I11)

5

Se trató I-7 (I-7') con 2-aminopropano según el método representativo, obteniendo el compuesto I11 en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 5%

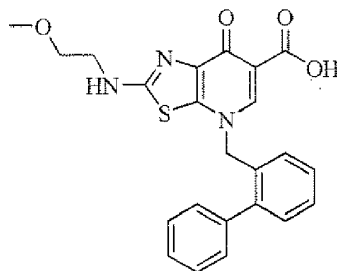
10 EM (IEP): 420 (M+H⁺), 105.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,2Hz, 1 H), 7,23-7,51 (m, 9H), 5,56 (s, 2H), 3,85-3,91 (m, 1 H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ejemplo 13

15

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(metoxietilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I12)

20 Se trató I-7 (I-7') con 2-metoxietanamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I12 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

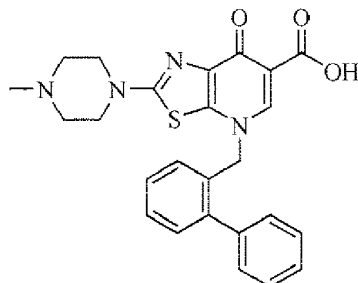
EM (IEP): 436 (M+H⁺).

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

25 δ 8,43 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,23-7,51 (m, 9H), 5,57 (s, 2H), 3,45-3,50 (m, 4H), 3,25 (s, 3H)

Ejemplo 14

30

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(4-metilpiperazín-1-il)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I14)

Se trató I-7 (I-7') con 1-metilpiperazina según el método representativo, obteniendo el compuesto I14 en forma de un sólido amarillo.

35 Rendimiento: 2%

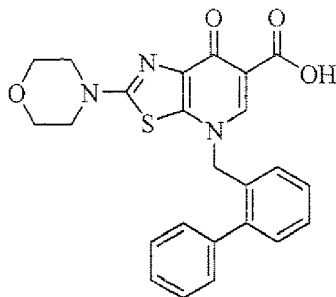
EM (IEP): 461 (M+H⁺), 157, 231

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 9,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,21-7,49 (m, 9H), 5,62 (s, 2H), 3,94-3,97 (br, 2H), 3,33-3,48 (m, 4H), 3,12-3,17 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

Ejemplo 15

5 Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-morfolino-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I15)



Se trató I-7 (I-7') con morfolina según el método representativo, obteniendo el compuesto I15 en forma de un sólido amarillo.

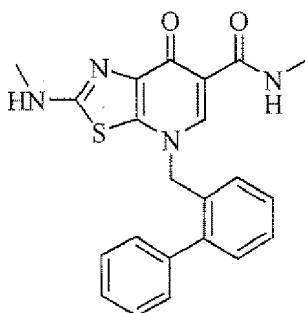
10 Rendimiento: 2%

EM (IEP): 448 (M+H⁺), 157.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,24-7,48 (m, 9H), 5,59 (s, 2H), 3,66-3,68 (m, 4H), 3,40-3,41 (m, 4H)

Ejemplo 16

15 Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-N-metil-2-(metilamino)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxamida (I16)



20 Se trató I-1 (I-7') con metanamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I16 en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 5%

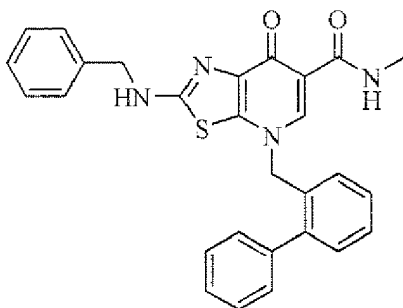
EM (IEP): 405 (M+H⁺)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

25 δ 10,16 (br, s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,84 (br, s, 1H), 7,29-7,48 (m, 8H), 7,08-7,10 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,43 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 (s, 3H)

Ejemplo 17

30 Ácido 2-(bencilamino)-4-(bifenil-2-ilmetil)-N-metil-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxamida (I17)



35 El precursor etil-éster de I4 se trató con metanamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I17 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

EM (IEP): 481 (M+H)⁺.

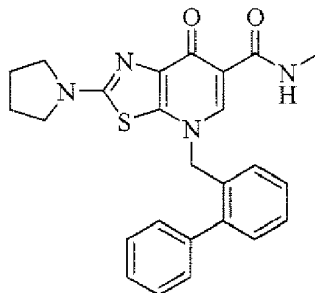
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 10,15 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,28-7,48 (m, 13H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,45 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,2 Hz, 3H)

5

Ejemplo 18

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-N-metil-7-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxamida (I18)



10

El precursor etil-éster de I5 se trató con metanamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I18 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

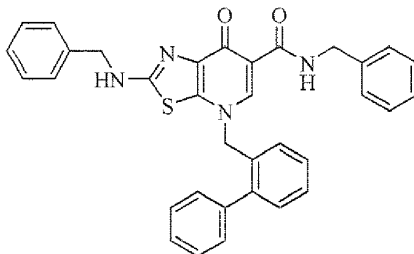
EM (IEP): 445 (M+H)⁺, 157.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 0,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,22-7,46 (m, 8H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,02 (s, 4H)

Ejemplo 19

N-Bencil-2-(bencilamino)-4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxamida (I19)



25

Se trató 14 con bencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I19 en forma de un sólido marrón.

Rendimiento: 2%

EM (IEP): 557 (M+H)⁺, 105.

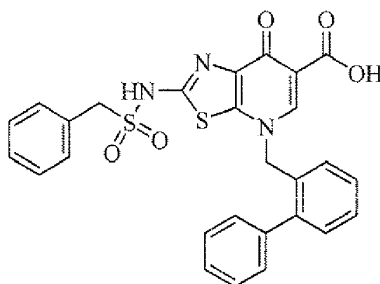
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 10,75 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,25-7,46 (m, 18H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H)

Ejemplo 20

35

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-2-(fenilmetilsulfonamido)-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I20)



Se trató 1-7 (1-7') con bencilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto 120 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

5 EM (IEP): 532 (M+H)⁺.

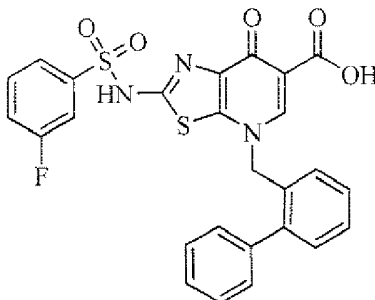
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,51 (s, 1H), 7,20-7,54 (m, 14H), 5,53 (s, 2H), 4,36 (s, 2H)

Ejemplo 21

10

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(3-fluorofenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (121)



15 Se trató 1-7 (1-7') con 3-fluorobencilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto 121 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

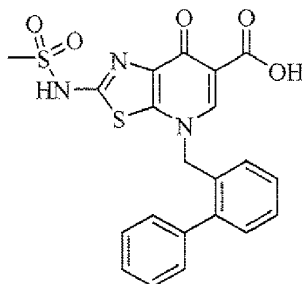
EM (IEP): 286 (M+H)⁺, 157, 105. RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,53 (s, 1H), 7,24-7,57 (m, 13H), 5,63 (s, 2H)

20

Ejemplo 22

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(metilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (122)



25

Se trató 1-7 (1-7') con metilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto 122 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

30 EM (IEP): 456 (M+H)⁺.

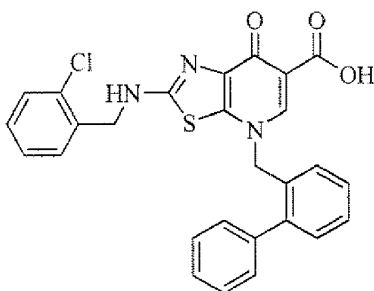
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,55 (s, 1H), 7,26-7,50 (m, 9H), 5,60 (s, 2H), 2,96 (s, 3H)

Ejemplo 23

35

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(2-clorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (11A)



Se trató 1-7 (1-7') con 2-clorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 11A en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 4 %

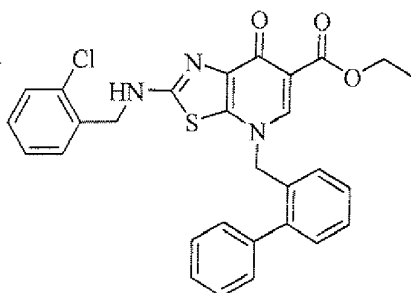
EM (IEP): 502 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 Hz):

δ 8,62 (br, s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,24-7,49 (m, 13H), 5,59 (s, 2H), 4,57 (d, J = 3,9 Hz, 2H)

Ejemplo 24

Etil-4-(bifenil-2-ylmetil)-2-(2-clorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-1H-tiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato (11A-h)



Se trató 1-7 (1-7') con 2-clorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 11A-h en forma de un sólido blanco pálido.

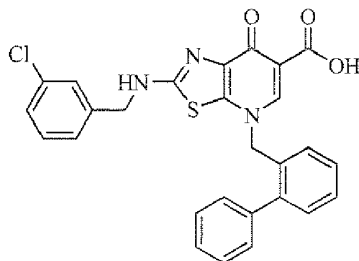
Rendimiento: 4 %

EM (IEP): 531 (M+H)⁺, 169. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 Hz):

δ 8,31 (br, s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,20-7,46 (m, 13H), 5,36 (s, 2H), 4,51 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 25

Ácido 4-(bifenil-2-ylmetil)-2-(3-clorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-1H-tiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (12A)



Se trató 1-7 (1-7') con 3-clorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 12A en forma de un sólido blanco pálido.

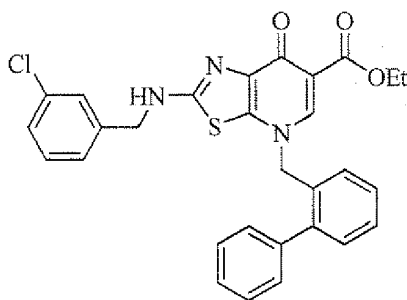
Rendimiento: 3%

EM (IEP): 502 (M+H)⁺, 405. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 13H), 5,59 (s, 2H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

Ejemplo 26

4-(Bifenil-2-ylmetil)-2-(3-clorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-1H-tiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (12A-h)



5 Se trató 1-7 (1-7') con 3-clorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 12A-h en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 4%

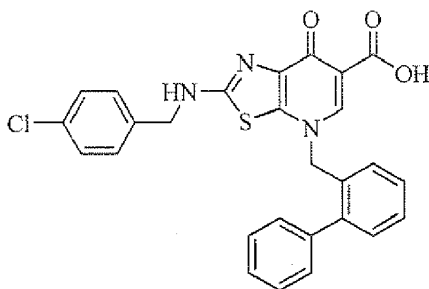
EM (IEP): 530 (M+H)⁺.RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1 H), 7,48-7,21 (m, 13H), 5,39 (s, 2H), 4,47 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H)

10

Ejemplo 27

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(4-clorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (13A)



15

Se trató 1-7 (1-7') con 4-clorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 13A en forma de un sólido blanco pálido.

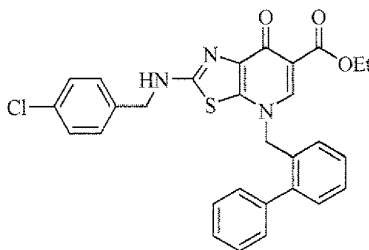
Rendimiento: 3%

20 EM (IEP): 502 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1 H), 7,48-7,23 (m, 13H), 5,58 (s, 2H), 4,48 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Ejemplo 28

25 4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-clorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (13A-h)



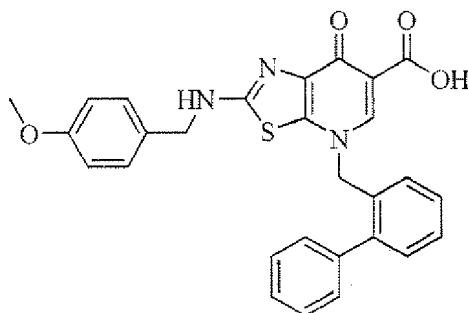
30 Se trató 1-7 (1-7') con 4-clorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 13A-h en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 3%, EM (IEP): 531 (M+H)⁺.

RMN-¹H (d₆-DMSO, 400 MHz), 58,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1 H), 7,48-7,16 (m, 13H), 5,35 (s, 2H), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 29

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(metoxibencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (14A)



Se trató 1-7 (1-7') con 4-metoxibencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 1_4A en forma de un sólido blanco pálido.

5 Rendimiento: 11%

EM (IEP): 498 (M+H⁺), 405.

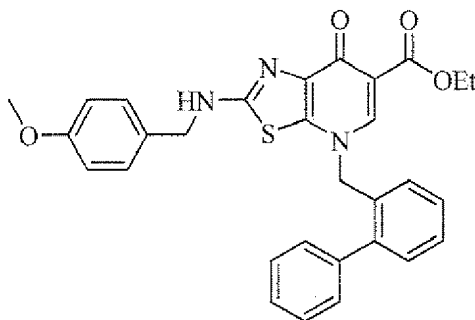
RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 16,38 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,42-7,23 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H)

10

Ejemplo 30

4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (1_4A-h)



15

Se trató 1-7 (1-7') con 4-metoxibencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 1_4A-h en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

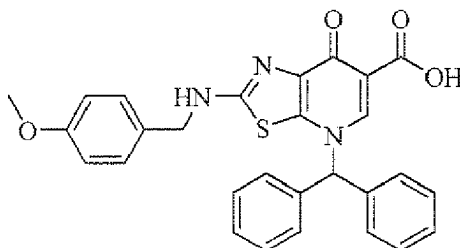
20 EM (IEP): 526 (M+H⁺), 405. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,47-7,18 (m, 11H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H)

25

Ejemplo 31

Ácido 4-benzhidril-2-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (1_4D)



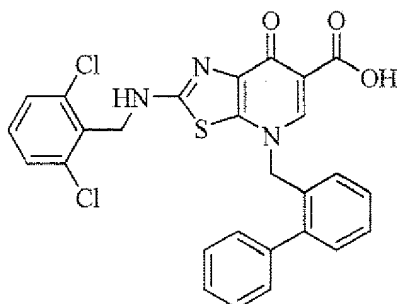
30 Se trató el análogo de 1-7 (1-7') con sustitución difenilmetilo con 4-metoxibencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto 1_4D en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

EM (IEP): 498 (M+H⁺). RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

35 δ 8,63 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,47-7,49 (m, 6H), 7,25-7,29 (m, 6H), 7,11 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H)

Ejemplo 32

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(2,6-diclorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{5A})

5 Se trató I-7 (I-7') con 2,5-diclorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{5A} en forma de un sólido rosa.

Rendimiento: 2%

EM (IEP): 536 (M+H)⁺, 405. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

10 δ 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,21-7,53 (m, 12H), 5,58 (s, 2H), 4,70 (d, J = 4,0 Hz, 2H)

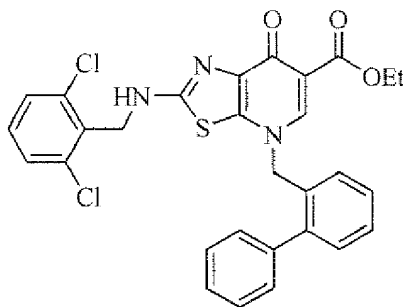
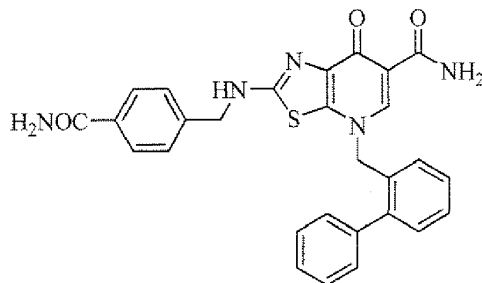
Ejemplo 334-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(2,6-diclorobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{5A-h})

15 Se trató I-7 (I-7') con 2,5-diclorobencilamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{5A-h} en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 2%

EM (IEP): 564 (M+H)⁺. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

20 δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,21-7,53 (m, 12H), 5,40 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,20 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 344-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-carbamoilbencilamino)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxamida (I_{6A-h'})

30 Se trató I-7 (I-7') con 4-(aminometil)benzoato según el método representativo y después amonio, obteniendo el compuesto I_{6A-h'} en forma de un sólido blanco pálido.

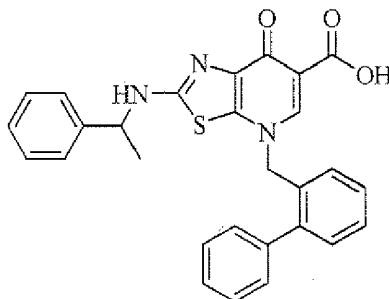
Rendimiento: 1%

EM (IEP): 510 (M+H)⁺. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

35 δ 12,99 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,39-8,44 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 12H), 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,54 (s, 2H)

Ejemplo 35

5 Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-2-(1-feniletilamino)-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{7A})



10 Se trató I-7 (I-7') con 1-feniletanamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{7A} en forma de un sólido blanco pálido.

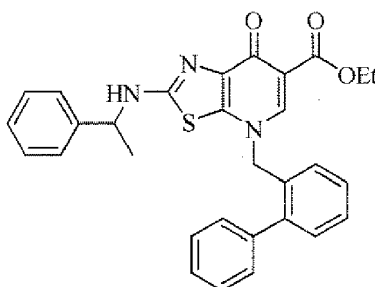
Rendimiento: 3%, EM (IEP): 482 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,68 (d, J = 7,2Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,23-7,50 (m, 14H), 5,56 (s, 2H), 4,89-4,92 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H)

Ejemplo 36

15 4-(Bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-2-(1-feniletilamino)-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{7A-h})



20 Se trató I-7 (I-7') con 1-feniletanamina según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{7A-h} en forma de un sólido rosa.

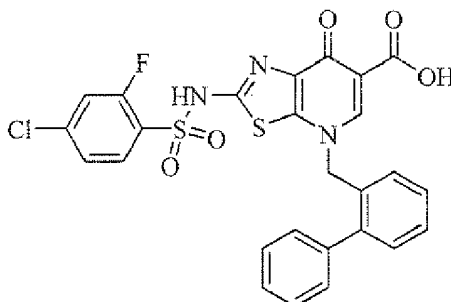
Rendimiento: 1%, EM (IEP): 510 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

25 δ 8,38 (d, J = 6,8Hz, 1 H), 8,07 (s, 1H), 7,16-7,46 (m, 14H), 5,38 (s, 2H), 4,83-4,84 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,0Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 37

30 Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(4-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrothiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{9A})



35 Se trató I-7 (I-7') con 2-fluoro-4-clorofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{9A} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 2%

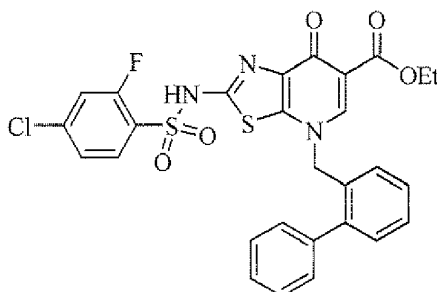
EM (IEP): 571 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,57 (s, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,25-7,55 (m, 10H), 5,65 (s, 2H)

Ejemplo 38

5 4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{9A-h})



10 Se trató I-7 (I-7') con 2-fluoro-4-clorofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{9A-h} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 7%

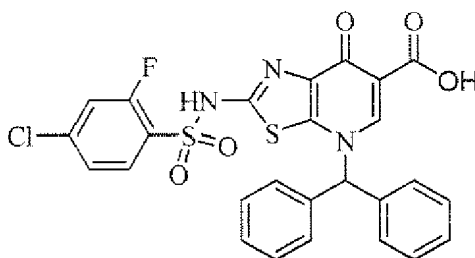
EM (IEP): 599 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

15 δ 8,21 (s, 1 H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,26-7,54 (m, 10H), 5,48 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 39

20 Ácido 4-benzhidril-2-(4-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{9D})



Se trató el análogo de I-7 (I-7') con sustitución difenilmetilo con 2-fluoro-4-clorofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{9D} en forma de un sólido blanco pálido.

25 Rendimiento: 1%

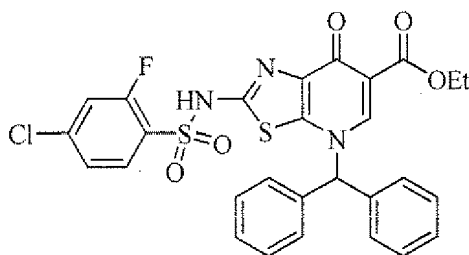
EM (IEP): 570 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,14 (s, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 7H), 7,27-7,30 (m, 5H)

30 Ejemplo 40

4-Benzhidril-2-(4-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{9D-h})



35 Se trató el análogo de I-7 (I-7') con sustitución difenilmetilo con 2-fluoro-4-clorofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{9D-h} en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 5%

EM (IEP): 598 (M+H)⁺.

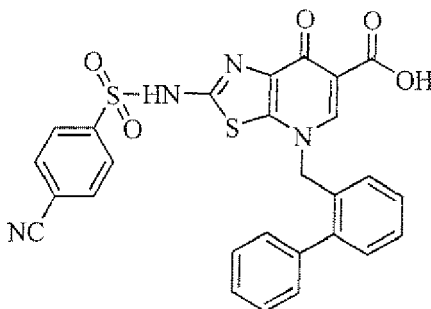
40 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,01 (s, 1 H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 7H), 7,29 (s, 4H), 7,12 (s, 1H), 4,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)

Ejemplo 41

5

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(4-cianofenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{10A})



10 Se trató I-7 (I-7') con 4-cianofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{10A} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 9%

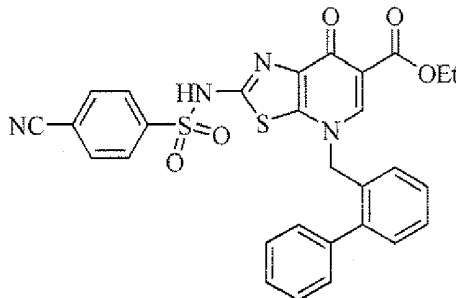
EM (IEP): 543 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

15 δ 8,54 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,46-7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,64 (s, 2H),

Ejemplo 42

20 4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-cianofenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{10A-h})



25 Se trató I-7 (I-7') con 4-cianofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{10A-h} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 2%

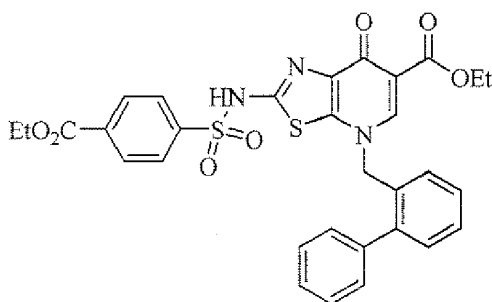
EM (IEP): 571 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

30 δ 8,20 (s, 1 H), 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26-7,55 (m, 9H), 5,49 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Ejemplo 43

35 4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-(etoxicarbonil)fenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{10A-h'})



Se trató I-7 (I-7') con 4-sulfamoilbenzoato según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{10A-h} en forma de un sólido blanco pálido.

5 Rendimiento: 2%

EM (IEP): 618 (M+H)⁺.

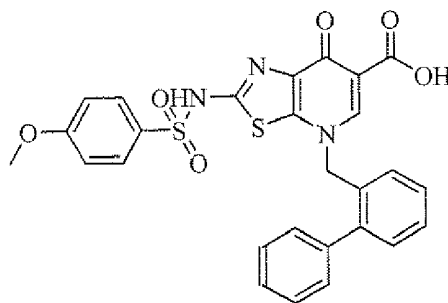
RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,19 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53-7,27 (m, 9H), 5,47 (s, 2H), 4,34 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

10

Ejemplo 44

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(4-metoxifenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{11A})



15

Se trató I-7 (I-7') con 4-metoxifenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{11A} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 7%

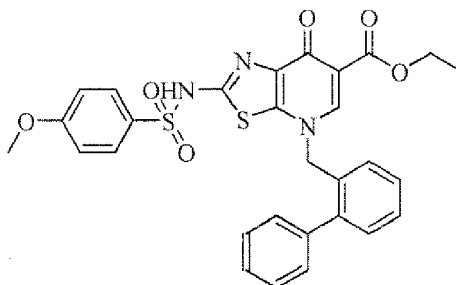
20 EM (IEP): 548 (M+H)⁺.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,56 (s, 1 H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,29-7,49 (m, 4H), 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)

25 Ejemplo 45

4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-metoxifenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{11A-h})



30

Se trató I-7 (I-7') con 4-metoxifenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{11A-h} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 3%

EM (IEP): 576 (M+H)⁺, 169.

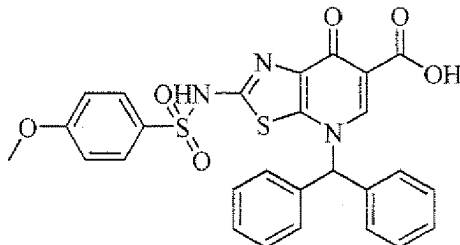
35 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,19 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 5H), 7,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), δ 3,82 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 46

Ácido 4-benzhidril-2-(4-metoxifenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{11D})

5



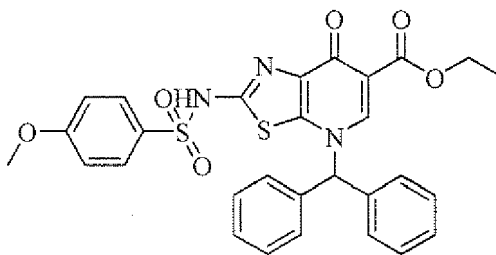
Se trató el análogo de I-7 (I-7') con sustitución difenilmetilo con 4-metoxifenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{11D} en forma de un sólido blanco pálido.

10 Rendimiento: 1%
EM (IEP): 548 (M+H⁺), 169.
RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):
δ 8,12 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (br, s, 6H), 7,32 (br, s, 4H), 7,26 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H)

15

Ejemplo 47

4-Benzhidril-2-(4-metoxifenilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{11D-h})



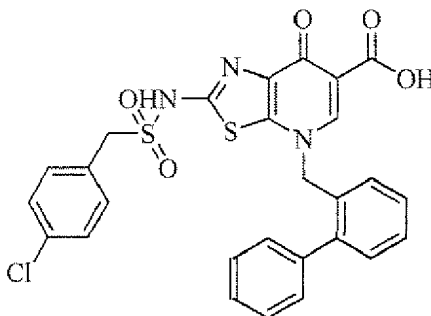
20

Se trató el análogo de I-7 (I-7') con sustitución difenilmetilo con 4-metoxifenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{11D-h} en forma de un sólido blanco pálido.

25 Rendimiento: 2%
EM (IEP): 576 (M+H⁺), 169.
RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):
δ 7,98 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (br, s, 6H), 7,30 (br, s, 4H), 7,11 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 48

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-((4-clorofenil)metilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I_{12A})



35

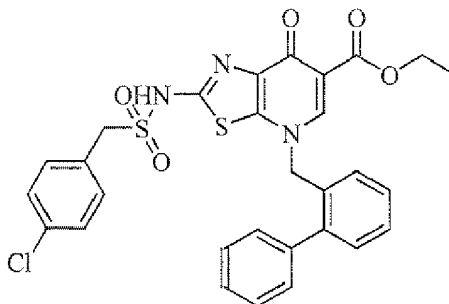
Se trató I-7 (I-7') con 4-clorofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{12A} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 1%
EM (IEP): 566 (M+H⁺), 157.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):
 δ 8,51 (s, 1 H), 7,19-7,54 (m, 13H), 5,57 (s, 2H), 4,39 (s, 2H)

Ejemplo 49

5 4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(4-(clorofenil)metilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{12A-h})



10 Se trató I-7 (I-7') con 4-clorofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{12A-h} en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 2%

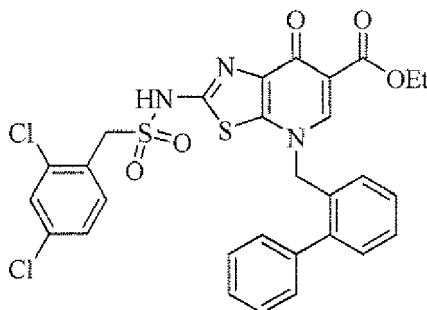
EM (IEP): 594 (M+H)⁺.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,24 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,25-7,50 (m, 13H), 5,36 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 50

20 4-(Bifenil-2-ilmetil)-2-((2,4-diclorofenil)metilsulfonamido)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{13A-h})



25 Se trató I-7 (I-7') con 2,4-diclorofenilsulfonamida según el método representativo, obteniendo el compuesto I_{13A-h} en forma de un sólido blanco pálido.

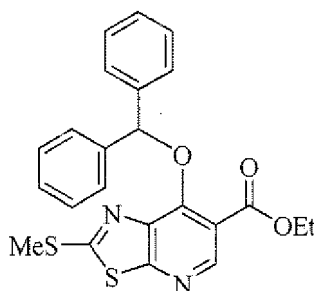
Rendimiento: 1%

EM (IEP): 628 (M+H)⁺, 169. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

30 δ 8,16 (s, 1H), 7,23-7,57 (m, 12H), 5,41(s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 51

35 7-(Benzhidriloxi)-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I_{d-f})



Se trató I-5 con (bromometilén)dibenceno según el método representativo, obteniendo el compuesto I_g-f en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 1%

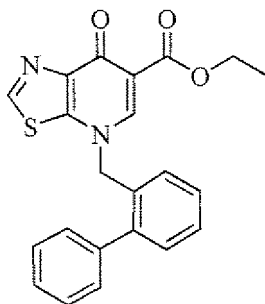
5 EM (IEP): 437 (M+H⁺), 105.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 8,66 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,57-7,59 (m, 4H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,23-7,26 (m, 2H), 4,42 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,35-1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

10 Ejemplo 52

4-(Bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxilato de etilo (I-f-a)



15 Se trató I-6 con cinc en ácido acético, obteniendo el compuesto I-f-a en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 5%

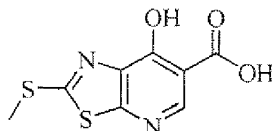
EM (IEP): 391 (M+H⁺), 130, 105

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃):

20 δ 8,57 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,32-7,50 (m, 7H), 7,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 53

25 Ácido 7-hidroxi-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I-e-1)



30 Se trató I-5 con LiOH en etanol y agua, obteniendo el compuesto I-e-1 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

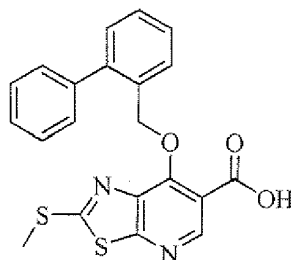
EM (IEP): 243 (M+H⁺), 157.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 8,77 (s, 1H), 2,79 (s, 3H)

35 Ejemplo 54

Ácido 7-(bifenil-2-ilmetoi)-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I-f-1)



40 Se trató I-5 con 2-(bromometil)bifenilo y después con LiOH, obteniendo el compuesto I-f-1 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

EM (IEP): 409 (M+H⁺), 157.

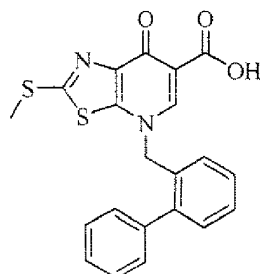
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 13,24 (br,s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,28-7,46 (m, 8H), 5,92 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)

Ejemplo 55

5

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-(metiltio)-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I-f-2)



10 Se trató I-5 con 2-(bromometil)bifenilo y después con LiOH, obteniendo el compuesto I-f-2 en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 5%

EM (IEP): 409 (M+H⁺), 157.

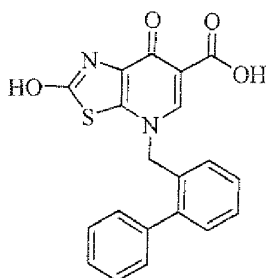
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

15 δ 15,46 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,21-7,50 (m, 9H), 5,67 (s, 2H), 2,69 (s, 3H)

Ejemplo 56

20

Ácido 4-(bifenil-2-ilmetil)-2-hidroxi-7-oxo-4,7-dihidrotiazolo[5,4-b]piridín-6-carboxílico (I-h')



Se trató I-6 con hidróxido sódico, obteniendo el compuesto I-h' en forma de un sólido blanco pálido.

Rendimiento: 2%

25 EM (IEP): 379 (M+H⁺).

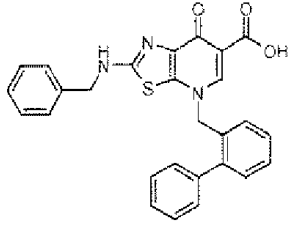
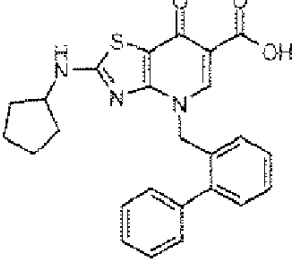
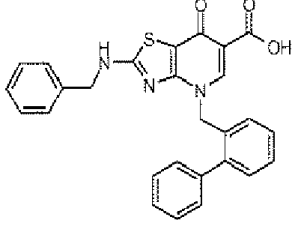
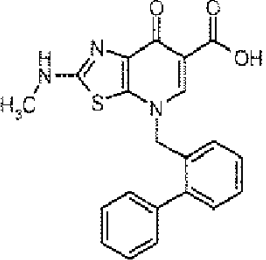
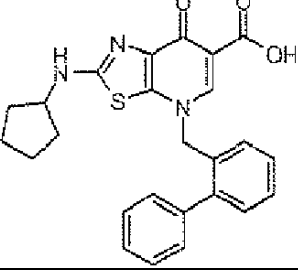
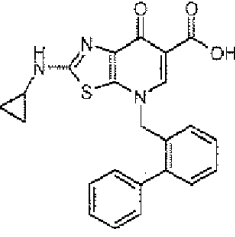
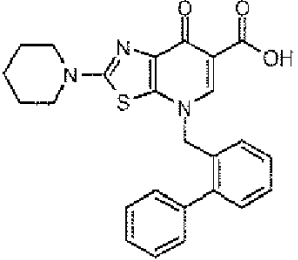
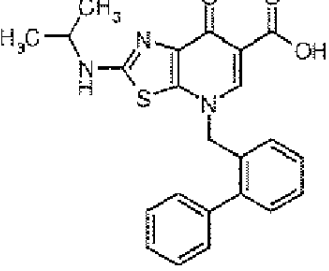
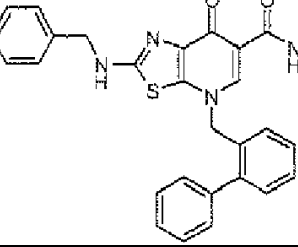
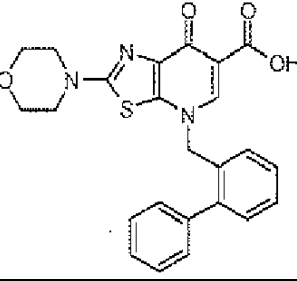
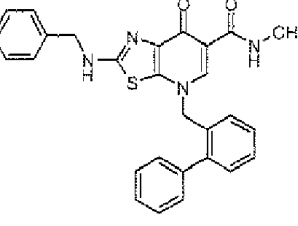
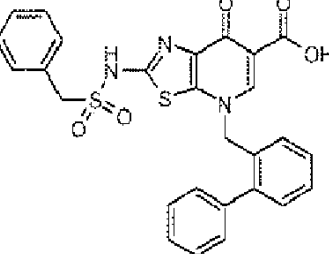
RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):

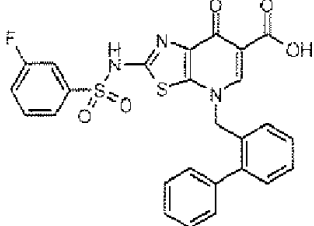
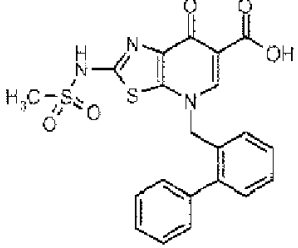
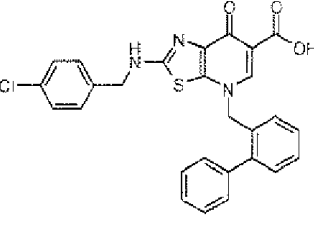
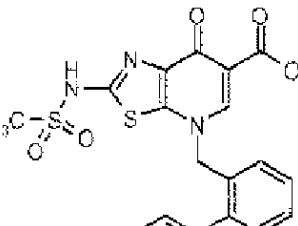
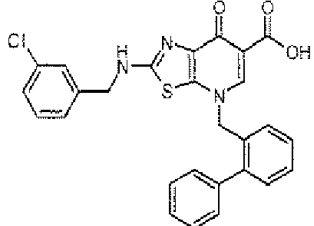
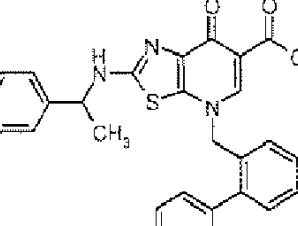
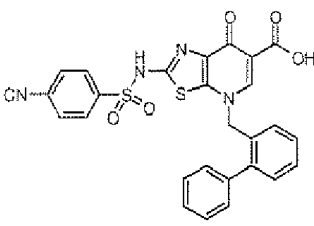
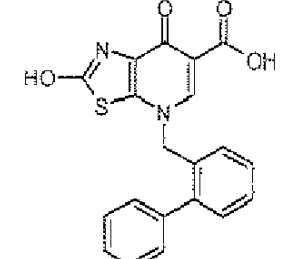
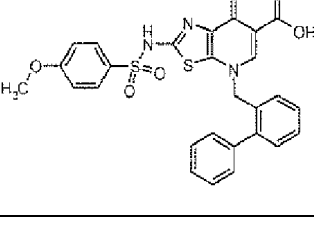
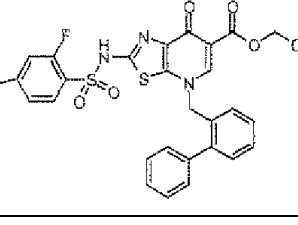
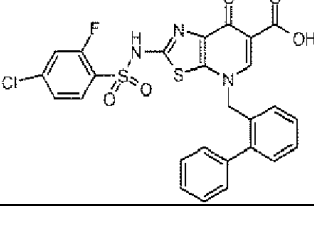
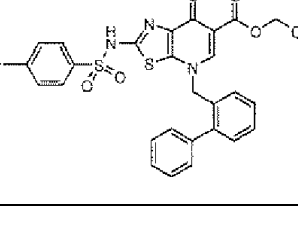
δ 15,23 (s, 1H), 12,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,26-7,51 (m, 9H), 5,55 (s, 2H)

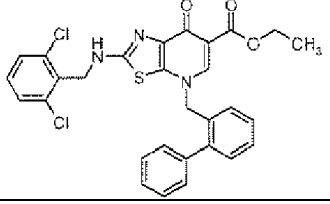
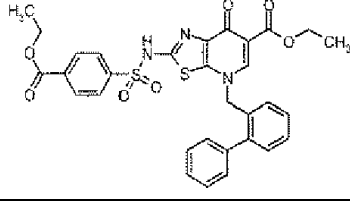
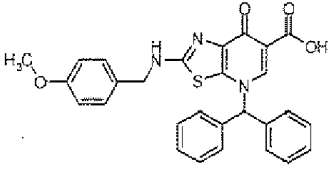
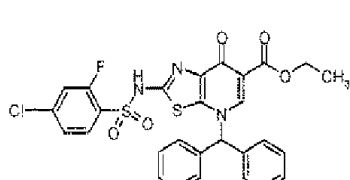
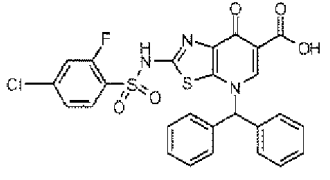
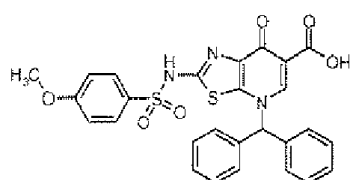
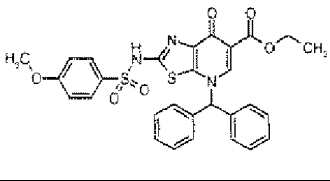
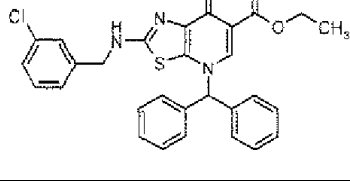
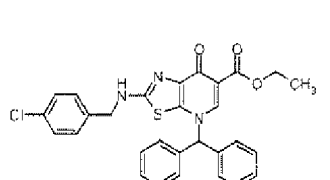
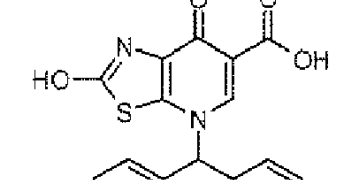
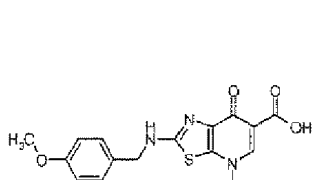
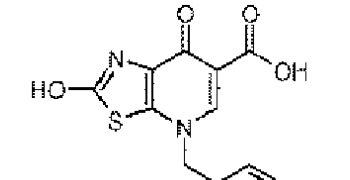
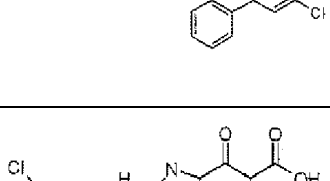
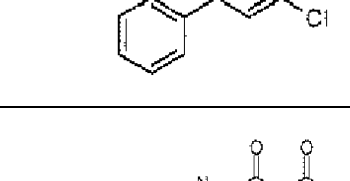
30 Todos los compuestos listados en la tabla a continuación han sido preparados tal como se ha indicado anteriormente o mediante métodos análogos.

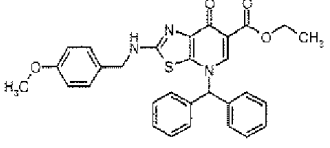
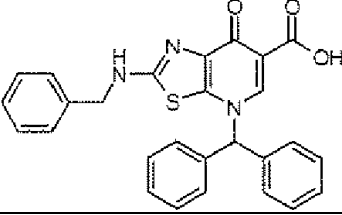
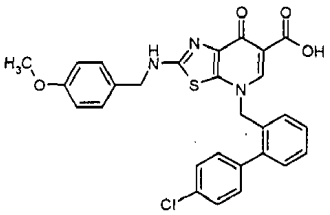
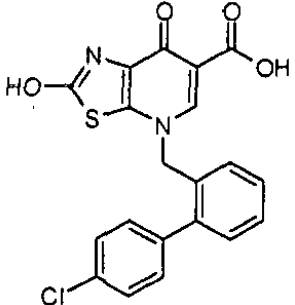
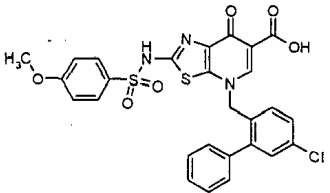
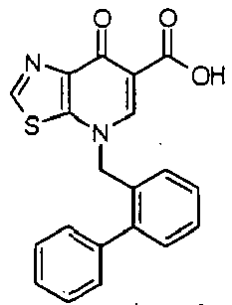
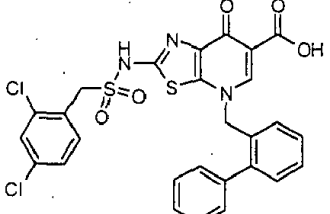
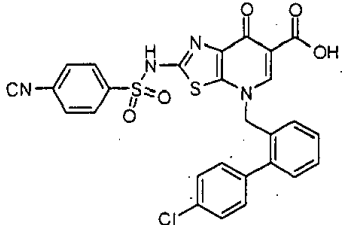
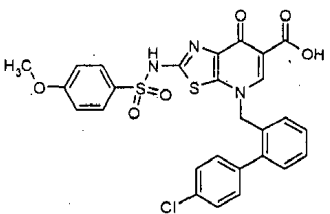
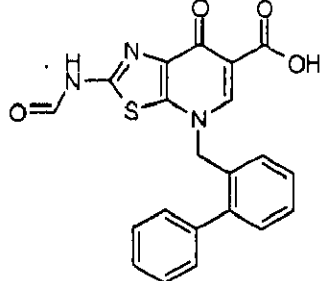
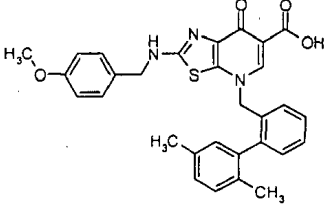
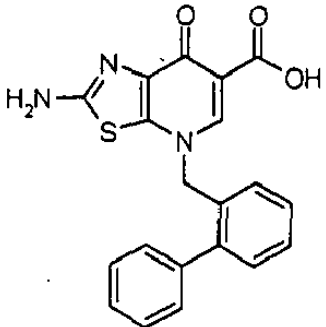
Datos de actividad para los compuestos que presentan la fórmula general (A)

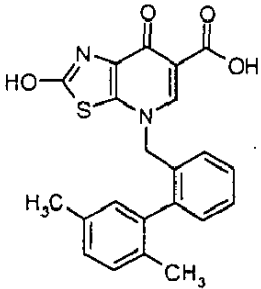
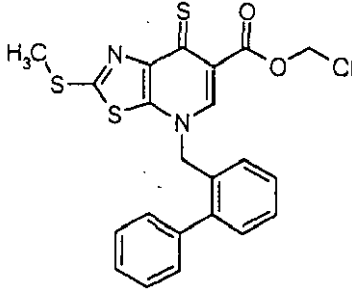
Estructura	FRET	ECP	Estructura	FRET	ECP
	IC ₅₀ = 12 μM	inactivo; tóxico a 50 μM		IC ₅₀ = 6,5 μM	IC ₅₀ = 17 μM

Estructura	FRET	ECP	Estructura	FRET	ECP
	IC ₅₀ = 3,2 μM	IC ₅₀ = 19 μM		inactivo	Reducción de 70% a 50 μM
	inactivo	Reducción de 68% a 50 μM		IC ₅₀ = 2,8 μM	inactivo
	IC ₅₀ = 5,5 μM	inactivo; tóxico a 50 μM		IC ₅₀ = 2,5 μM	IC ₅₀ = 31 μM
	inactivo	Reducción de 83% a 50 μM		IC ₅₀ = 14 μM	inactivo
	IC ₅₀ = 9 μM	inactivo		IC ₅₀ = 0,78 μM	inactivo
	inactivo	41% a 50 μM		IC ₅₀ = 7,3 μM	n.d.

Estructura	FRET	ECP	Estructura	FRET	ECP
	IC ₅₀ = 6,7 μM	IC ₅₀ = 19 μM		IC ₅₀ = 8,1 μM	inactivo
	IC ₅₀ = 2,3 μM	IC ₅₀ = 9,3 μM		IC ₅₀ = 2,9 μM	IC ₅₀ = 11 μM
	IC ₅₀ = 5,2 μM	IC ₅₀ = 12 μM		IC ₅₀ = 5,8 μM	IC ₅₀ = 24 μM
	IC ₅₀ = 2,2 μM	IC ₅₀ = 18 μM		IC ₅₀ = 0,16 μM	IC ₅₀ = 33 μM
	IC ₅₀ = 2,7 μM	IC ₅₀ = 15 μM		inactivo	IC ₅₀ = 39 μM
	IC ₅₀ = 5,7 μM	IC ₅₀ = 11 μM		6,2% a 1 μM	IC ₅₀ = 23 μM
	IC ₅₀ = 6,3 μM	n.d.		8,1% a 1 μM	n.d.

Estructura	FRET	ECP	Estructura	FRET	ECP
					
	21,5% a 10 μ M	n.d.		5,6% a 1 μ M	n.d.
	2% a 1 μ M	IC ₅₀ = 26 μ M		7,8% a 1 μ M	IC ₅₀ = 31 μ M
	25% a 1 μ M	IC ₅₀ = 36 μ M		n.d.	IC ₅₀ = 27 μ M
	n.d.	IC ₅₀ = 45 μ M		IC ₅₀ = 0,78 μ M	IC ₅₀ = 47 μ M
	IC ₅₀ = 3,8 μ M	IC ₅₀ = 22 μ M		IC ₅₀ = 0,87 μ M	IC ₅₀ = 18 μ M
	n.d.	IC ₅₀ = 32 μ M		n.d.	n.d.
	n.d.	n.d.		n.d.	IC ₅₀ = 14 μ M

Estructura	FRET	ECP	Estructura	FRET	ECP
					
	n.d.	n.d.		n.d.	63% a 50 μ M
	n.d.	67% a 50 μ M		64% a 10 μ M	inactivo
	IC ₅₀ = 7 μ M	IC ₅₀ = 20 μ M		IC ₅₀ = 2,5 μ M	IC ₅₀ = 14 μ M
	IC ₅₀ = 7,2 μ M	IC ₅₀ = 8,9 μ M		IC ₅₀ = 4,7 μ M	inactivo
	IC ₅₀ = 2,1 μ M	n.d.		IC ₅₀ = 0,94 μ M	inactivo

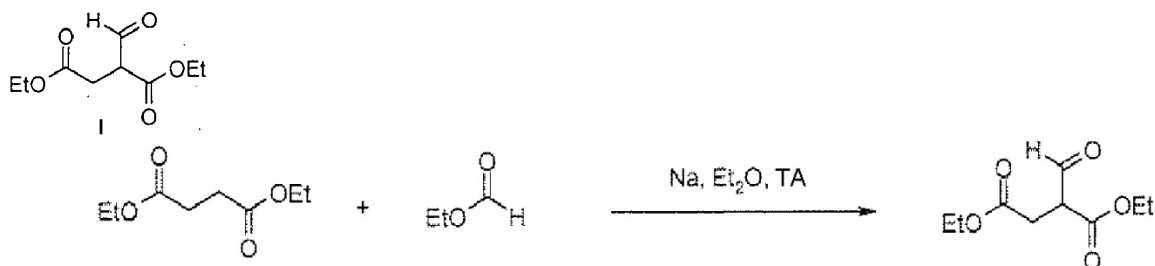
Estructura	FRET	ECP	Estructura	FRET	ECP
	$IC_{50} = 0,25 \mu M$	n.d.		inactivo	35% a 50 μM

Compuestos que presentan la fórmula general (C) (compuestos de referencia)

Intermediario clave I

5

Dietil-éster de ácido 2-formil-succínico



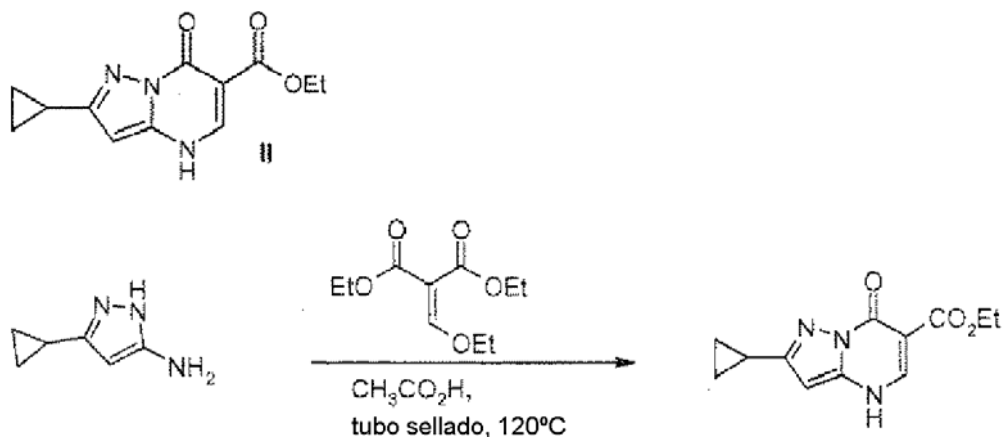
10

A una suspensión de sodio (333 mg, 14 mmoles, 1,2 eq.) en éter dietílico (7 ml) se añadió dietil-éster de ácido succínico (2,1 g, 12 mmoles, 1 eq.) y etil-éster de ácido fórmico (1,7 ml, 20 mmoles, 1,7 eq.). La mezcla se agitó a 40°C durante 5 h. Se añadió agua (10 ml) y la capa acuosa se mezcló con éter dietílico (2x10 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó con una solución 6 N de ácido clorhídrico y se extrajo con éter dietílico (3x10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto esperado en forma de aceite naranja (2,6 g, rendimiento cuant.).

15

Intermediario clave II

20 Etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



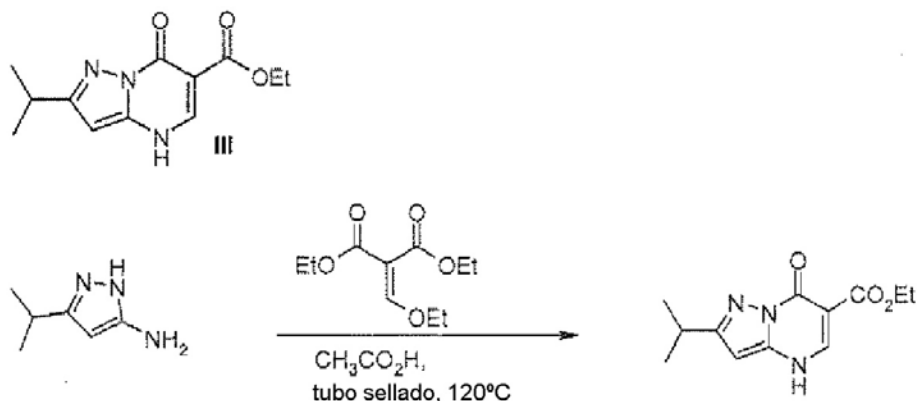
25

A una solución de 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-ilamina (280 mg, 2,3 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (3 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-etoximetilén-malónico (500 μl , 2,5 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 120°C durante 2 h en un tubo sellado. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se lavó con etanol, proporcionando el compuesto esperado en forma de polvos blancos (420 mg, rendimiento: 75%).

Intermediario clave III

30

Etil-éster de ácido 2-isopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

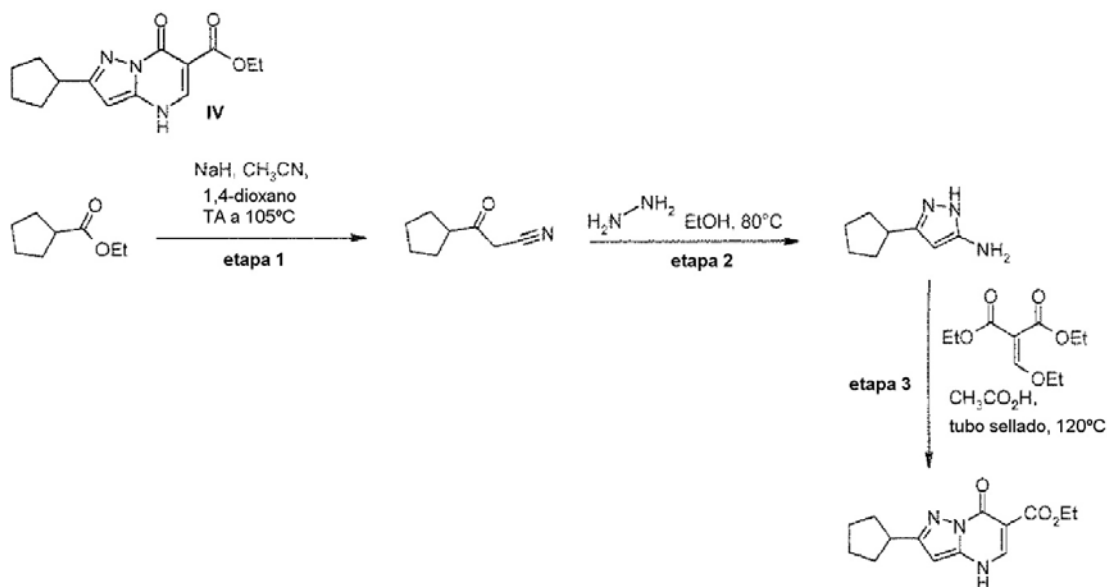


5 A una solución de 5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina (2,5 g, 20 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (20 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-etoximetilén-malónico (4,4 ml, 22 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 120°C durante 3 h en un tubo sellado. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se lavó con etanol, proporcionando el compuesto esperado en forma de polvos de color beige (3,2 g, rendimiento: 65%).

Intermediario clave IV

10

Etil-éster de ácido 2-ciclopentil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



15 Etapa 1:

A una suspensión de hidruro sódico (350 mg, 8,8 mmoles, 1,2 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió acetonitrilo (450 μ l, 8,8 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió etil-éster de ácido ciclopentanocarboxílico (660 μ l, 7,3 mmoles, 1 eq.). Tras agitar durante 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 105°C durante 16 h. Tras enfriar, el solvente se evaporó a sequedad y se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x30 ml) para eliminar la materia prima y se acidificó la fase acuosa con una solución 1 N de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se secaron al vacío, proporcionando 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo en forma de aceite amarillo muy volátil (1,0 g, rendimiento cuant.).

25

Etapa 2:

A una solución de 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo (1,0 g, 7,3 mmoles, 1 eq.) en etanol (10 ml) se añadió una solución al 64% en peso de hidrato de hidrazina (1,1 ml, 14,6 mmoles, 2 eq.). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 h y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol (100/0 a 90/10), proporcionando 5-ciclopentil-2H-pirazol-3-ilamina en forma de aceite amarillo (510 mg, rendimiento: 46%).

30

Etapa 3:

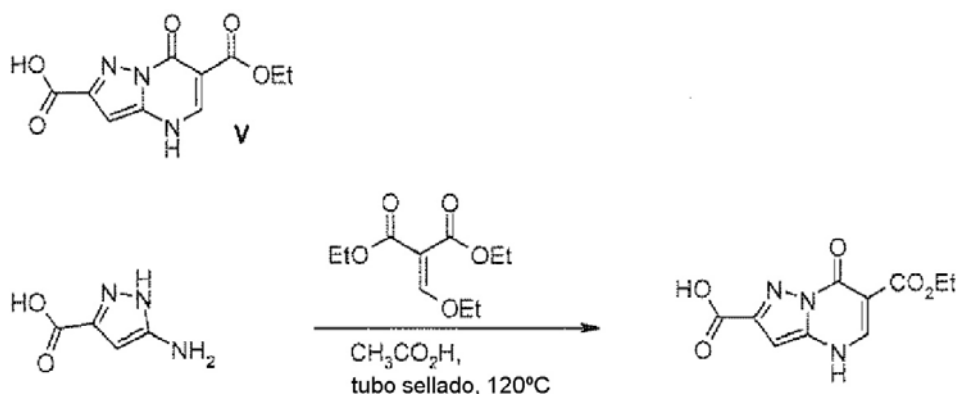
5 A una solución de 5-ciclopentil-2H-pirazol-3-ilamina (510 mg, 3,4 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (4,8 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-etoximetilén-malónico (750 μ l, 3,7 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 120°C durante 3 h en un tubo sellado. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se lavó con etanol y éter dietílico, y se recrystalizó a partir de metanol, proporcionando el compuesto esperado en forma de polvos blancos (657 mg, rendimiento: 71%).

EM: 276.1

Pf: descomposición a 300°C.

10 Intermediario clave V

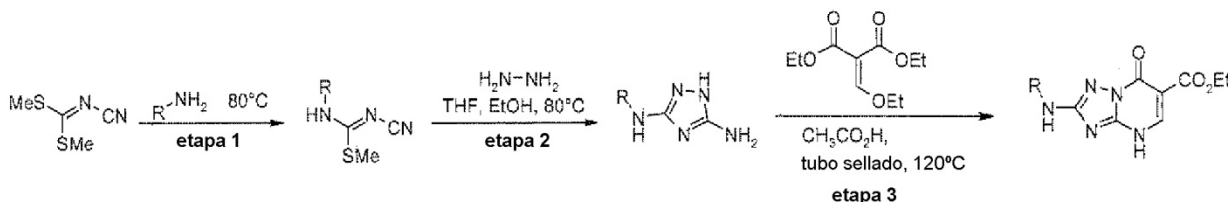
Etil-éster de ácido 7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-2,6-dicarboxílico



20 A una solución de 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (600 mg, 4,7 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (30 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-etoximetilén-malónico (1,1 g, 5,2 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 120°C durante 4 h en un tubo sellado. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se lavó con etanol, proporcionando el compuesto esperado en forma de polvos grises (353 mg, rendimiento: 30%).

20

Procedimiento general A:



Etapa 1:

30 A una solución de la amina apropiada (4,3 mmoles, 1 eq.) en etanol (10 ml) se añadió N-cianoditioimino carbonato de dimetilo (1,0 g, 6,8 mmoles, 1,6 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 20 h. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se enjuagó con etanol, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 25% a 70%).

30

Etapa 2:

35 A una solución del compuesto de la etapa 1 (1,1 mmoles, 1 eq.) en etanol (10 ml) se añadió una solución 1 M de hidrazina en tetrahidrofurano (2,3 ml, 2,3 mmoles, 2 eq.). La mezcla se calentó a 80°C durante 20 h y se evaporó a sequedad. A continuación, el producto se trituró con éter dietílico, se filtró y se lavó con éter dietílico, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 75% a 85%).

35

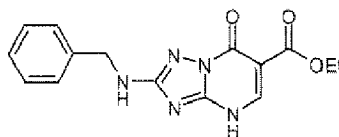
Etapa 3:

40 A una solución del compuesto de la etapa 2 (0,86 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (4 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-etoximetilén-malónico (190 μ l, 0,94 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 h en un tubo sellado. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se lavó con etanol, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 25% a 65%).

40

45 Ejemplo 58

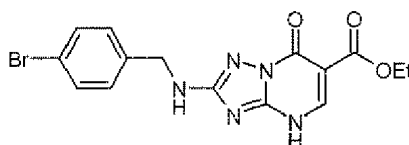
Etil-éster de ácido 2-bencilamino-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general A utilizando bencilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 314.1
Pf: 275°C a 278°C

10 Ejemplo 59

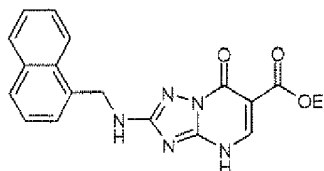
Etil-éster de ácido 2-(4-bromobencilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general A utilizando 4-bromo-bencilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 392.2
Pf: 286°C. -287°C

20 Ejemplo 60

Etil-éster de ácido 2-[(naftalén-1-ilmetil)-amino]-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 25 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general A utilizando C-(2,3-dihidro-naftalén-1-il)-metilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 364.2
Pf: 273°C a 275°C

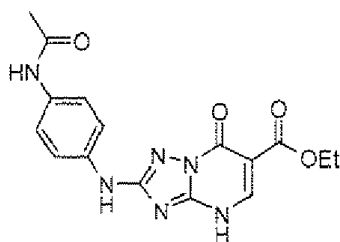
Ejemplo 61

Etil-éster de ácido 2-(4-isopropoxi-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

- 35
-
- 40 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general A utilizando 4-isopropoxi-fenilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos amarillo pálido.
EM: 358,2
Pf: descomposición a una temperatura de entre 325°C y 330°C.

Ejemplo 62

- 45 Etil-éster de ácido 2-(4-acetilamino-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

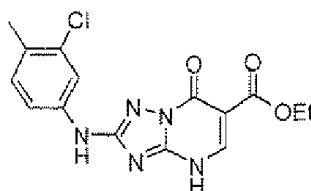


5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general A utilizando N-(4-aminofenil)-acetamida. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blanquecinos.

EM: 357.2
Pf > 330°C

10 Ejemplo 63

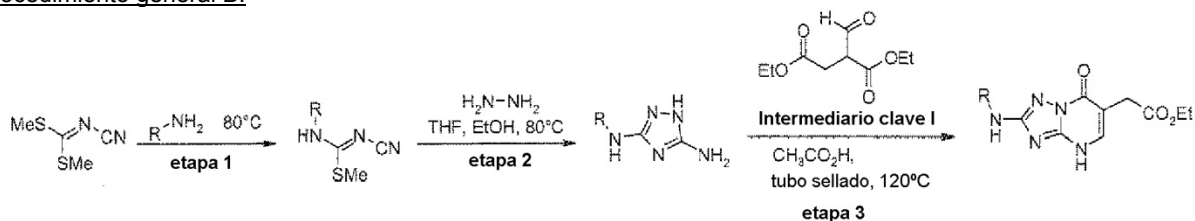
Etil-éster de ácido 2-(3-cloro-4-metil-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general A utilizando 3-cloro-4-metil-fenilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 348.1
Pf > 340°C

20 Procedimiento general B:



Etapa 1:

25 A una solución de la amina apropiada (4,3 mmoles, 1 eq.) en etanol (10 ml) se añadió N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo (1,0 g, 6,8 mmoles, 1,6 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 20 h. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se enjuagó con etanol, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 25% a 70%).

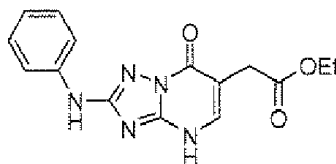
Etapa 2:

30 A una solución del compuesto de la etapa 1 (1,1 mmoles, 1 eq.) en etanol (10 ml) se añadió una solución 1 M de hidrazina en tetrahidrofurano (2,3 ml, 2,3 mmoles, 2 eq.). La mezcla se calentó a 80°C durante 20 h y se evaporó a sequedad. A continuación, el producto se trituró con éter dietílico, se filtró y se lavó con éter dietílico, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 75% a 85%).

35 Etapa 3:

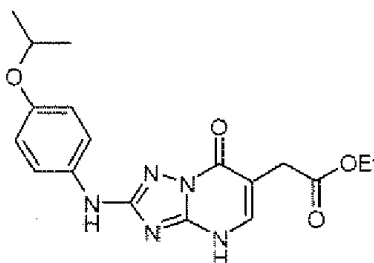
40 A una solución del compuesto de la etapa 2 (1,2 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (6 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-formil-succínico (intermediario clave I) (277 mg, 1,37 mmoles, 1,1 eq.). Se calentó la mezcla en un tubo sellado a 120°C durante 20 h. Tras enfriar, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución saturada de carbonato sódico (2x10 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. En caso necesario se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 35% a 45%).

45 Ejemplo 64

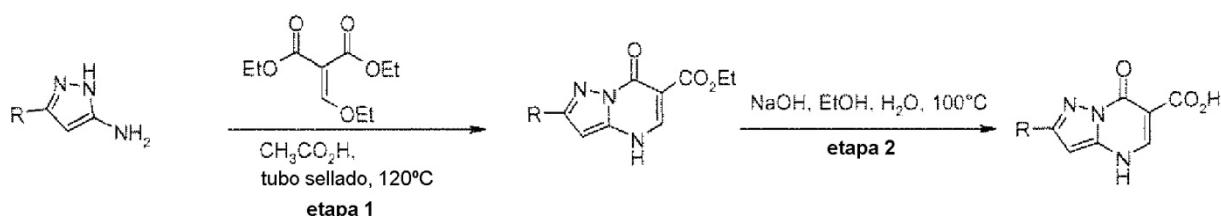
Etil-éster de ácido (7-oxo-2-fenilamino-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético

5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general B utilizando anilina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 314.2
Pf: 255°C a 257°C

10 Ejemplo 65

Etil-éster de ácido [2-(4-isopropoxi-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-il]-acético

15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general B utilizando 4-isopropoxi-fenilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos amarillo pálido.
EM: 372.2
Pf: 235°C a 240°C

Procedimiento general C

25 Etapa 1:

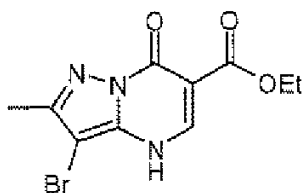
30 A una solución de 2H-pirazol-3-ilamina (2,3 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (3 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-etoximetilén-malónico (500 µl, 2,5 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 h en un tubo sellado. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se lavó con etanol, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 30% a 80%).

Etapa 2:

35 A una solución del compuesto de la etapa 1 (1,7 mmoles, 1 eq.) en etanol (2 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (170 mg, 4,24 mmoles, 2,5 eq.) y agua (2 ml). Se calentó la mezcla en un tubo sellado a 100°C durante 4 h. Tras enfriar, la mezcla se evaporó a sequedad y se añadió agua (30 ml) y ácido cítrico (980 mg, 5,1 mmoles, 3 eq.). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío, proporcionando el compuesto esperado (50% a rendimiento cuant.).

40 Ejemplo 66

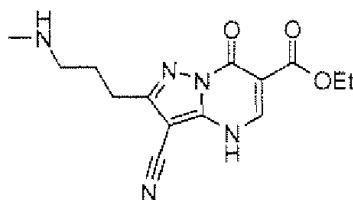
Etil-éster de ácido 3-bromo-2-metil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazol[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C, etapa 1 utilizando 4-bromo-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos amarillo pálido.
EM: 300,0
Pf: descomposición a una temperatura de entre 270°C y 275°C.

10 Ejemplo 67

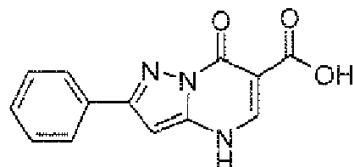
Etil-éster de ácido 3-ciano-2-(3-metilamino-propil)-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C, etapa 1 utilizando 5-imino-3-(3-metilamino-propil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-carbonitrilo. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 304.2
Pf: 285°C a 287°C

20 Ejemplo 68

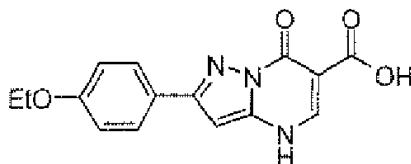
Ácido 7-oxo-2-fenil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



25 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C utilizando 5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 256.0
Pf: descomposición a una temperatura de entre 325°C y 330°C.

30 Ejemplo 69

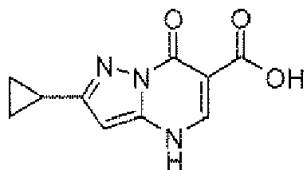
Ácido 2-(4-etoxi-fenil)-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



35 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C utilizando 5-(4-etoxifenil)-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 300.1
40 Pf: descomposición a una temperatura de entre 310°C y 315°C.

Ejemplo 70

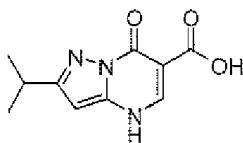
Ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C utilizando 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 220.0
Pf: 275°C a 278°C.

10 Ejemplo 71

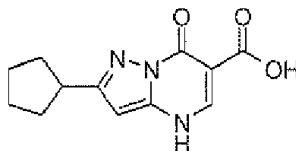
Ácido 2-isopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C utilizando 5-isopropil-2H-pirazolo-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 222.0
Pf: descomposición a una temperatura de entre 280°C y 285°C.

20 Ejemplo 72

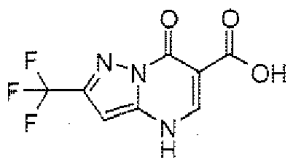
Ácido 2-ciclopentil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 25 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C utilizando 5-ciclopentil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos. EM: 248.1
Pf: descomposición a 300°C.

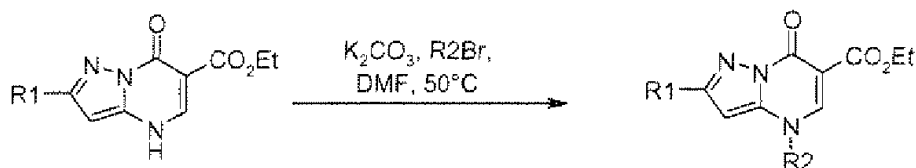
30 Ejemplo 73

Ácido 7-oxo-2-trifluorometil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 35 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general C utilizando 5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 248.0
Pf > 340°C

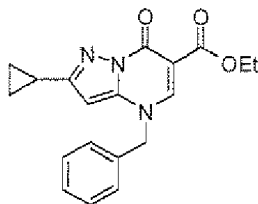
40 Procedimiento general D:



A una solución de etil-éster de ácido 7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico (0,81 mmoles, 1 eq.) en dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato de potasio (560 mg, 4 mmoles, 5 eq.) y el bromuro apropiado (3,2 mmoles, 4 eq.). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 h. Tras enfriar, la mezcla se vertió en solución hipersalina (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol (100/0 a 95/5), proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 13% a 97%).

10 Ejemplo 74

Etil-éster de ácido 4-bencil-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



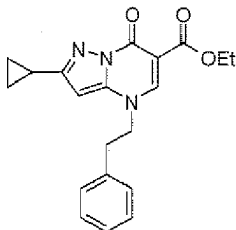
15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y bromuro de bencilo. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 338.2

Pf: 160°C a 165°C

20 Ejemplo 75

Etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-fenil-4,7-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



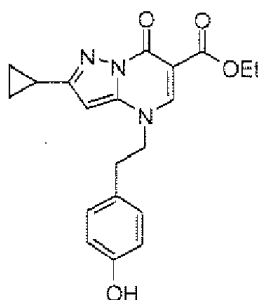
25 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y bromuro de fenilo. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 352.2

Pf: 155°C a 160°C

30 Ejemplo 76

Etil-éster de ácido 2-ciclopropil-4-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



35

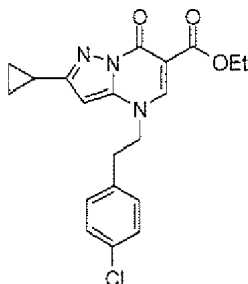
Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y 4-(2-bromo-
etil)-fenol. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 368,2

5 Pf: 95°C a 100°C

Ejemplo 77

10 Etil-éster de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



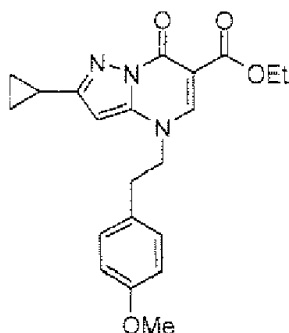
Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y 1-(2-bromo-
etil)-4-cloro-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 386,2

15 Pf: 190°C a 195°C

Ejemplo 78

20 Etil-éster de ácido 2-ciclopropil-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



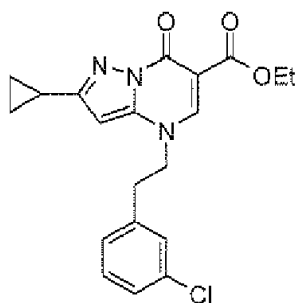
Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y 1-(2-bromo-
etil)-4-metoxi-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 382,2

25 Pf: 160°C a 165°C.

Ejemplo 79

30 Etil-éster de ácido 4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

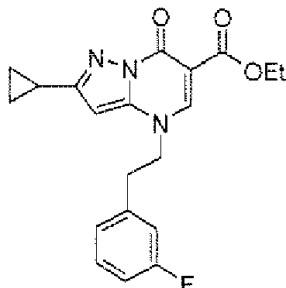


35 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y 1-(2-bromo-
etil)-3-cloro-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 386,2
 Pf: 160°C a 165°C

Ejemplo 80

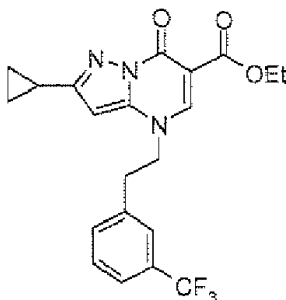
5 Etil-éster de ácido 2-ciclopropil-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



10 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y 1-(2-bromo-etil)-3-fluoro-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
 EM: 370,2
 Pf: 160°C a 165°C

15 Ejemplo 81

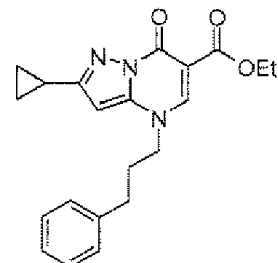
Etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



20 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y 1-(2-bromo-etil)-3-trifluorometil-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
 EM: 420,2
 Pf: 140°C a 145°C

25 Ejemplo 82

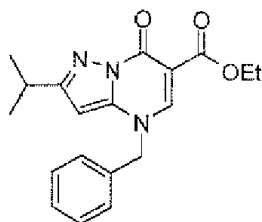
Etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-(3-fenil-propil)-4,7-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



30 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general E utilizando el intermediario clave II y (3-bromopropil)-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
 EM: 366,2
 Pf: 150°C a 55°C

Ejemplo 83

Etil-éster de ácido 4-bencil-2-isopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



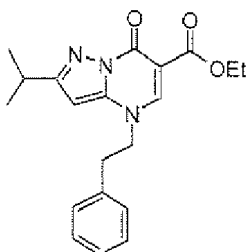
5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave III y bromuro de bencilo. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 340.2

Pf: 135°C a 140°C

10 Ejemplo 84

Etil-éster de ácido 2-isopropil-7-oxo-4-fenil-4,7-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave III y bromuro de fenetilo. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

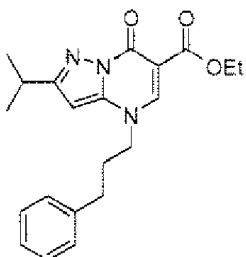
EM: 354.2

Pf: 130°C a 135°C

20

Ejemplo 85

Etil-éster de ácido 2-isopropil-7-oxo-4-(3-fenil-propil)-4,7-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



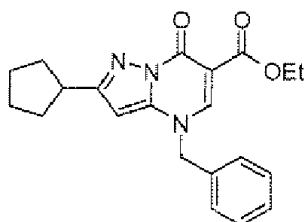
25 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave III y (3-bromopropil)-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de aceite incoloro.

EM: 368.3

30

Ejemplo 86

Etil-éster de ácido 4-bencil-2-ciclopentil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



35

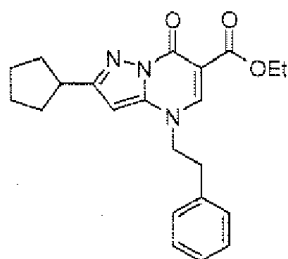
Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave IV y bromuro de bencilo. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 366.2

5 Pf: 148°C a 150°C

Ejemplo 87

10 Etil-éster de ácido 2-ciclopentil-7-oxo-4-fenetil-4,7-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

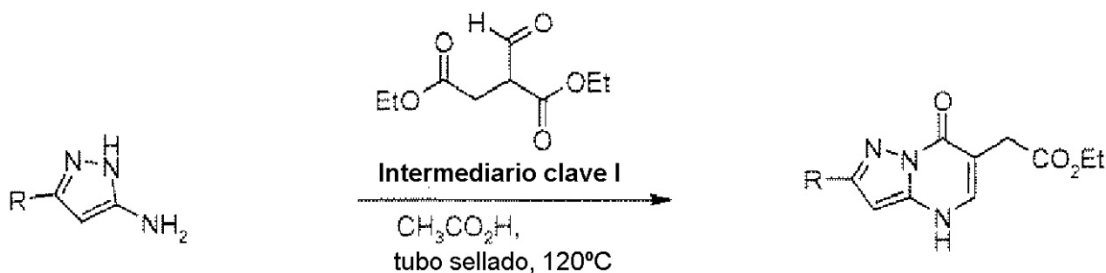


Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave IV y bromuro de fenetilo. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

15 EM: 380.3

Pf: 162°C a 164°C

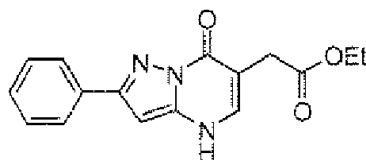
Procedimiento general E



20 A una solución de 2H-pirazol-3-ilamina (1,3 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (8 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-formil-succínico (intermediario clave I) (286 mg, 1,4 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 120°C durante 20 h. Tras enfriar, se filtró el precipitado, se enjuagó con etanol y se secó bajo vacío, proporcionando el compuesto esperado (rendimiento de 18% a 86%).

Ejemplo 88

30 Etil-éster de ácido (7-oxo-2-fenil-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



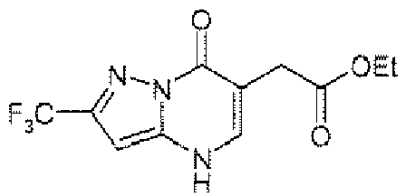
Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general E utilizando 5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

35 EM: 298.1

Pf: 245°C a 250°C

Ejemplo 89

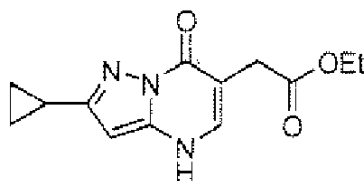
40 Etil-éster de ácido (7-oxo-2-trifluorometil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general E utilizando 5-trifluorometil--2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 290,0
Pf: 290°C a 293°C

10 Ejemplo 90

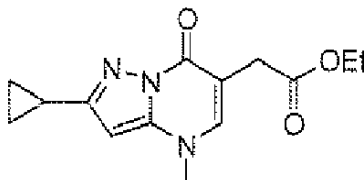
Etil-éster de ácido (2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general E utilizando 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.
EM: 262,1
Pf: 280°C a 283°C

20 Ejemplo 91

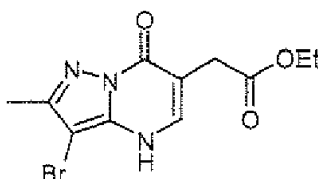
Etil-éster de ácido (2-ciclopropil-4-metil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



25 A una suspensión de etil-éster de ácido (2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético (80 mg, 0,3 mmoles, 1 eq.) indicada en el Ejemplo 90 en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro sódico (16 mg, 3,9 mmoles, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente y se añadió yoduro de metilo (30 µl, 0,5 mmoles, 1,3 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se añadió agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2x10 ml) y se secaron las fases acuosas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash utilizando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100), proporcionando el compuesto esperado en forma de polvos blancos (16 mg, rendimiento: 59%).
EM: 276.1
35 Pf: 147°C a 150°C

Ejemplo 92

40 Etil-éster de ácido (3-bromo-2-metil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general E utilizando 4-bromo-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos rosa pálido.

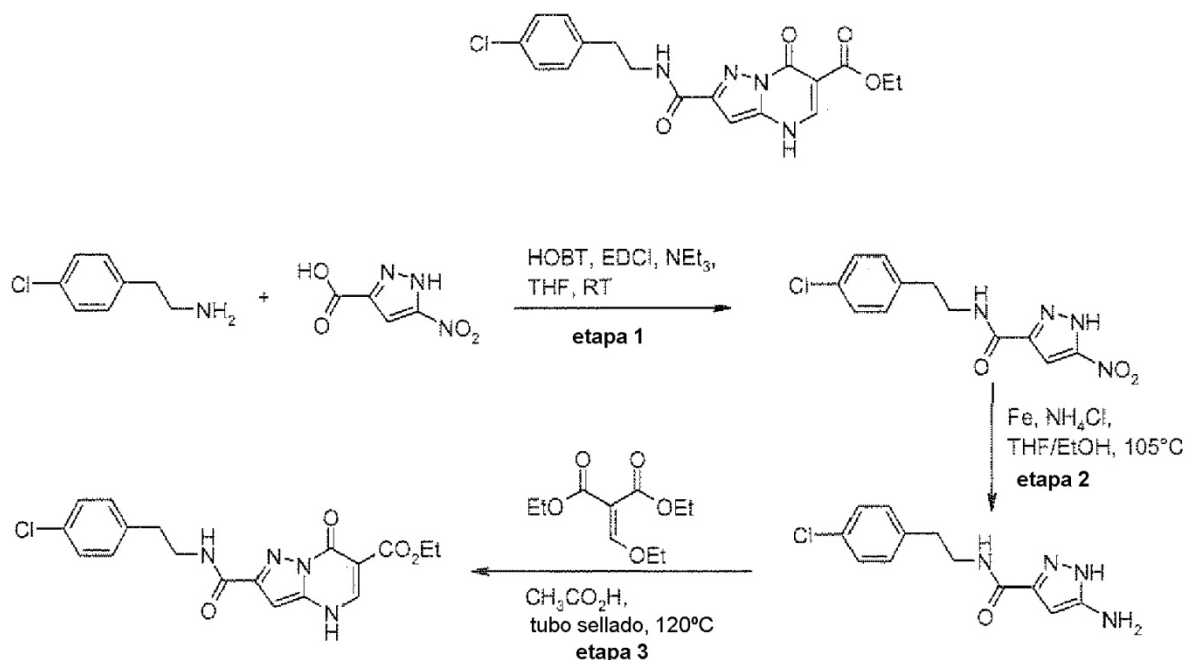
EM: 316,0

5 Pf: descomposición a una temperatura de entre 245°C y 250°C.

Ejemplo 93

Etil-éster de ácido 2-[2-(4-clorofenil)-etilcarbamoil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

10



Etapa 1:

15 A una solución de ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (200 mg, 1,3 mmoles, 1 eq.) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió trietilamina (350 µl, 1,9 mmoles, 1,5 eq.), hidroxibenzotriazol (HOBT) (257 mg, 1,27 mmoles, 1 eq.), 2-(4-clorofenil)-etilamina (180 µl, 1,27 mmoles, 1 eq.) y EDCI (364 mg, 1,9 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se mezcló con acetato de etilo (2x15 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío.

20 El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash utilizando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 50/50), proporcionando [2-(4-clorofenil)-etil]-amida de ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de sólido blanco (160 mg, rendimiento: 43%).

Etapa 2:

25 A una solución de [2-(4-clorofenil)-etil]amida de ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (160 mg, 5,42 mmoles, 1 eq.) en tetrahidrofurano y etanol (1 ml/3 ml) se añadió una solución saturada de cloruro amónico (1 ml) y hierro (97 mg, 1,73 mmoles, 3,2 eq.). La mezcla se agitó a 105°C durante 16 h. Tras enfriar, se filtró la mezcla en una almohadilla pequeña de Celite y se lavó con etanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml). Se evaporó el filtrado, se añadió agua (10 ml) y se extrajo la fase agua con diclorometano (2x15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío, proporcionando [2-(4-clorofenil)-etil]-amida de ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de polvos de color beige (100 mg, rendimiento: 70%).

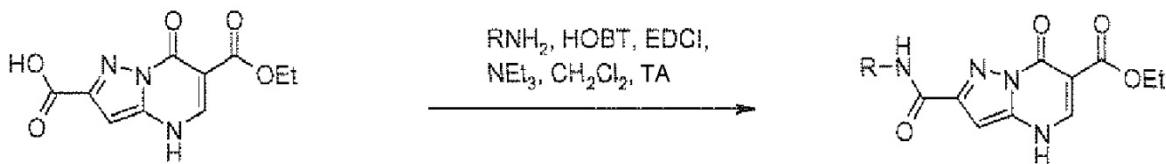
Etapa 3:

35 A una solución de [2-(4-clorofenil)-etil]amida de ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,4 mmoles, 1 eq.) en ácido acético (2 ml) se añadió dietil-éster de ácido 2-etoximetilén-malónico (80 µl, 0,44 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a 120°C durante 16 h en un tubo sellado. Tras enfriar, se filtró el precipitado y se lavó con etanol (2x10 ml), proporcionando el compuesto esperado en forma de polvos blancos (55 mg, rendimiento: 38%).

40 EM: 389,2

Pf > 300°C

Procedimiento general F

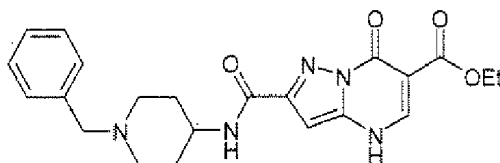


Intermediario clave V

5 A una solución de 6-etil-éster de ácido 7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-2,6-carboxílico (intermediario clave V) (176 mg, 0,7 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (195 µl, 1,4 mmol, 2 eq.), HOBT (142 mg, 1,05 mmoles, 1,5 eq.), la amina apropiada (0,8 mmoles, 1,1 eq.) y EDCI (201 mg, 1,05 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se mezcló con diclorometano (2x15 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol (100/0 a 80/20). El compuesto se introdujo en metanol y se filtró, proporcionando el compuesto esperado en forma de polvos blancos (145 mg, rendimiento: 49%).

Ejemplo 94

15 Etil-éster de ácido 2-(1-bencilpiperidín-4-ilcarbamoil)-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



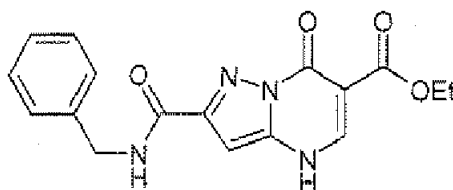
20 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general F utilizando el intermediario clave V y 1-bencilpiperidín-4-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

EM: 424.3

Pf: 264°C a 266°C

Ejemplo 95

25 Etil-éster de ácido 2-bencilcarbamoil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



30 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general F utilizando el intermediario clave V y bencilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos gris pálido.

EM: 341.2

Pf: 290°C a 292°C

35 Procedimiento general G



X= C, N

X= C, N

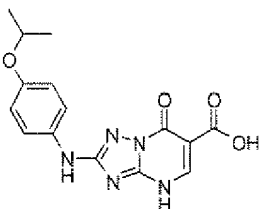
40 A una solución del éster (0,32 mmoles, 1 eq.) en etanol (6 ml) se añadió una solución 5 N de hidróxido sódico (0,5 ml). Se calentó la mezcla en un tubo sellado a 80°C durante 20 a 48 h. Tras enfriar, la mezcla se evaporó a

sequedad. A continuación, se añadió agua (5 ml) y ácido cítrico (3 ml). El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua, proporcionando el compuesto esperado (65% a rendimiento cuant.).

Ejemplo 96

5

Ácido 2-(4-isopropoxi-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



10 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-(4-isopropoxi-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos amarillos.

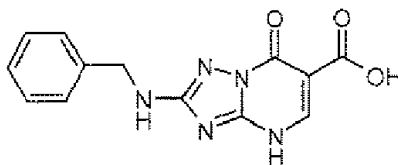
EM: 330.1

Pf: descomposición a una temperatura de entre 260°C y 265°C.

15

Ejemplo 97

Ácido 2-bencilamino-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



20

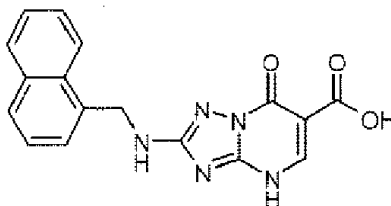
Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-bencilamino-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 58. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color amarillo pálido.

25 EM: 286.1

Pf: 240°C-245°C.

Ejemplo 98

30 Ácido 2-[(naftalén-1-ilmetil)-amino]-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



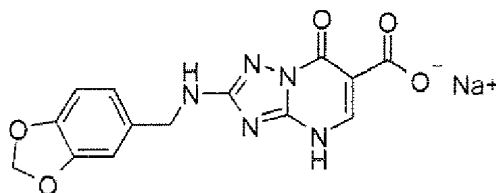
35 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-[(naftalén-1-ilmetil)-amino]-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 60. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color naranja pálido.

EM: 336.1

Pf: 245°C a 250°C.

40 Ejemplo 99

Sal sódica de ácido 2-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G, utilizando etil-éster de ácido 2-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico. Dicho material de partida se obtuvo según el procedimiento general A utilizando C-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilamina. Se aisló el ácido esperado sin tratamiento en forma de sal sódica y de polvos amarillos.

EM: 330.1

Pf: descomposición a 300°C.

Ejemplo 100

Ácido (7-oxo-2-fenilamino-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético

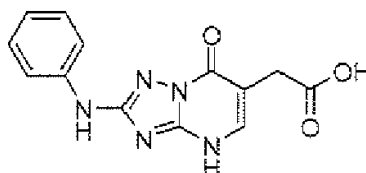
Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido (7-oxo-2-fenilamino-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético tal como se indica en el Ejemplo 64. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 286.1

Pf: 279°C a 281°C.

Ejemplo 101

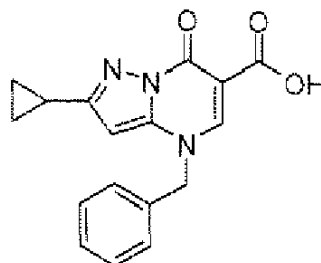
Ácido [2-(4-isopropoxi-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-il]-acético



Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido [2-(4-isopropoxi-fenilamino)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-il]-acético tal como se indica en el Ejemplo 65.

Ejemplo 102

Ácido 4-bencil-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

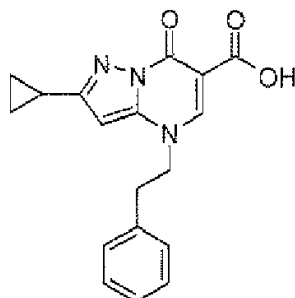


Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 4-bencil-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 74. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color beige.

EM: 310.1

Pf: 210°C a 215°C

Ejemplo 103

Ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-fenetil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

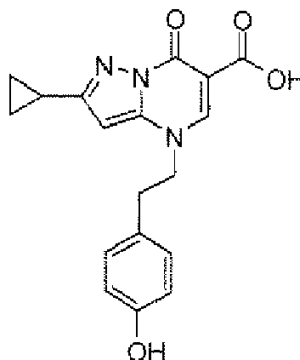
5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-fenetil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 75. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color beige.

EM: 324.1

10 Pf: 185°C a 190°C

Ejemplo 104Ácido 2-ciclopropil-4-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

15



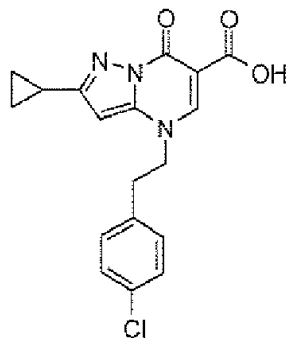
20 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopropil-4-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 76. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 340.1

Pf: 265°C a 270°C

Ejemplo 105

25

Ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

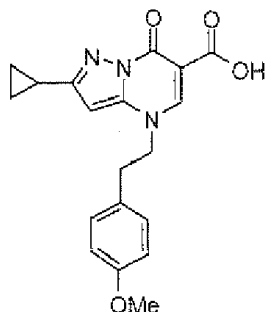
30 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 4-[2-(4-clorofenil)-etil]-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 77. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 358.1

Pf: 220°C a 225°C

Ejemplo 106

5 Ácido 2-ciclopropil-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



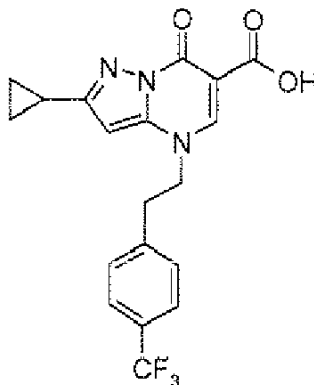
10 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopropil-4-[2-(4-metoxifenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 78. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 354.2

Pf: 145°C a 150°C

15 Ejemplo 107

Ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



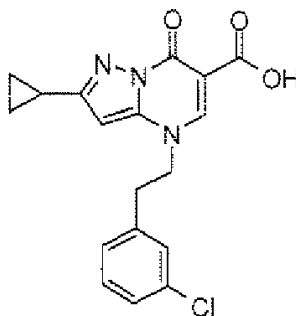
20 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G, utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico. Se obtuvo el material de partida según el procedimiento general D utilizando el intermediario clave II y 1-(2-bromo-etil)-4-trifluorometil-benceno. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos.

25 EM: 392.2

Pf: 225°C a 230°C

Ejemplo 108

30 Ácido 4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

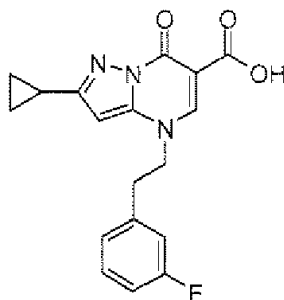


Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 4-[2-(3-clorofenil)-etil]-2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 79. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

5 EM: 358.1
Pf: 230°C a 235°C

Ejemplo 109

10 Ácido 2-ciclopropil-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

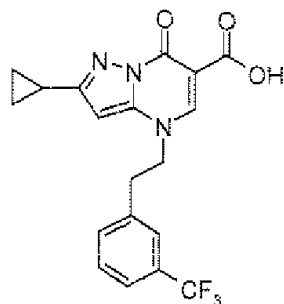


15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopropil-4-[2-(3-fluorofenil)-etil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 80. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 342.1
Pf: 220°C a 225°C

20 Ejemplo 110

Ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



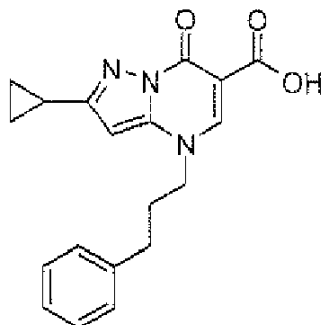
25 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 81. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 392.2
Pf: 200°C a 205°C

30

Ejemplo 111

Ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-(3-fenil-propil)-4,7-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



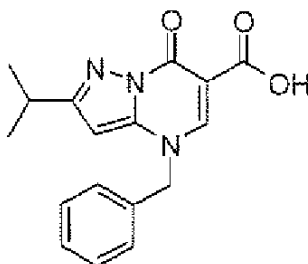
5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopropil-7-oxo-4-(3-fenil-propil)-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 82. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color beige.

EM: 338.2

Pf: 95°C a 100°C

10 Ejemplo 112

Ácido 4-bencil-2-isopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



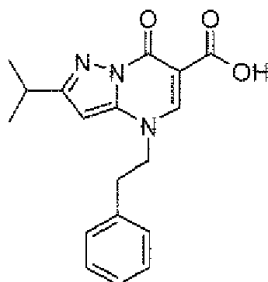
15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 4-bencil-2-isopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 83. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color beige.

EM: 312.1

20 Pf: 180°C a 185°C

Ejemplo 113

25 Ácido 2-isopropil-7-oxo-4-fenetil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



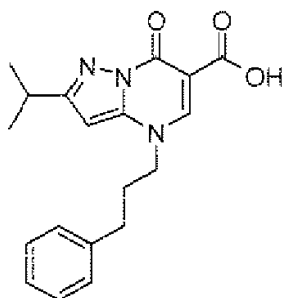
30 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-isopropil-7-oxo-4-fenetil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 84. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 326.2

Pf: 220°C a 225°C

35 Ejemplo 114

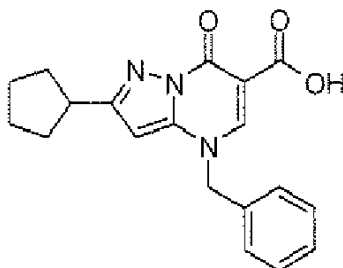
Ácido 2-isopropil-7-oxo-4-(3-fenil-propil)-4,7-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-isopropil-7-oxo-4-(3-fenil-propil)-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 85. Se aisló el compuesto esperado en forma de aceite naranja.
EM: 340.2

10 Ejemplo 115

Ácido 4-bencil-2-ciclopentil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

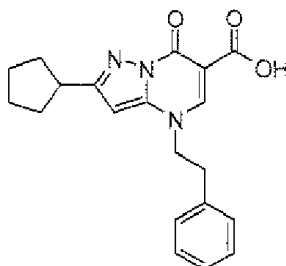


15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 4-bencil-2-ciclopentil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 86. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.
EM: 338.2
Pf: 213°C a 215°C

20

Ejemplo 116

Ácido 2-ciclopentil-7-oxo-4-fenil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

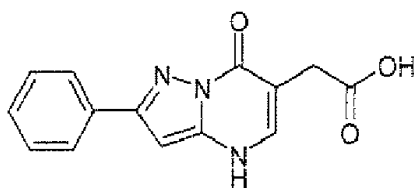


25

30 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-ciclopentil-7-oxo-4-fenil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 87. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.
EM: 352.2
Pf: 198°C a 200°C

Ejemplo 117

35 Ácido (7-oxo-2-fenil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



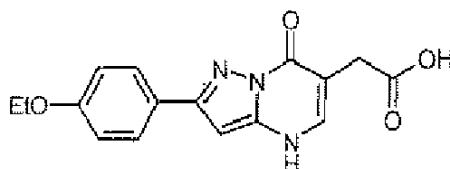
5 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido (2-fenil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético tal como se indica en el Ejemplo 88. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color beige.

EM: 270.1

Pf: descomposición a una temperatura de entre 285°C a 290°C.

10 Ejemplo 118

Ácido [2-(4-etoxi-fenil)-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il]-acético

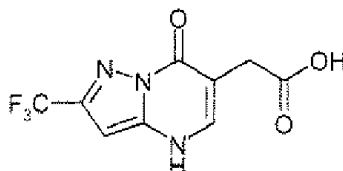


15 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido [2-(4-etoxi-fenil)-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il]-acético. Se obtuvo el material de partida según el procedimiento general E utilizando 5-(4-etoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. El compuesto esperado se aisló en forma de polvos blancos. EM: 314.1

20 Pf: descomposición a una temperatura de entre 295°C y 300°C.

Ejemplo 119

25 Ácido (7-oxo-2-trifluorometil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



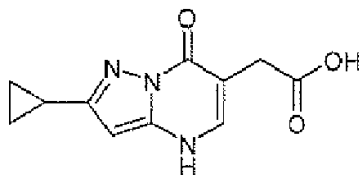
30 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido (7-oxo-2-trifluorometil-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético tal como se indica en el Ejemplo 89. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos de color salmón pálido.

EM: 262,0

Pf: 320°C a 324°C

35 Ejemplo 120

Ácido (2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético



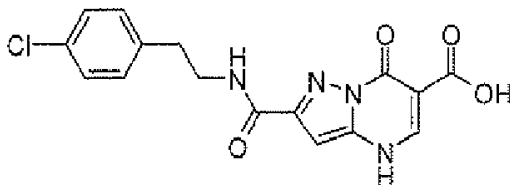
40 Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido (2-ciclopropil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-il)-acético tal como se indica en el Ejemplo 90. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

EM: 234.1

Pf > 300°C

Ejemplo 121Ácido 2-[2-(4-clorofenil)-etilcarbamoil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico

5



Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido [2-[2-(4-clorofenil)-etilcarbamoil]-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 93. Se aisló el compuesto esperado en forma de polvos blancos.

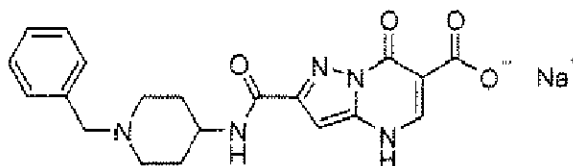
10

EM: 361.1

Pf > 300°C

Ejemplo 122

15

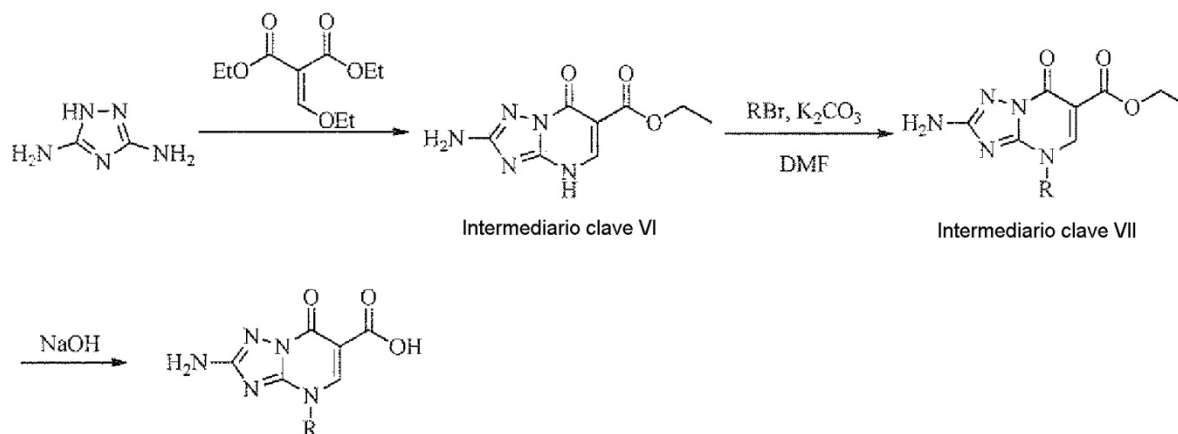
2-(1-bencilpiperidín-4-ilcarbamoil)-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxilato sódico

20

Se obtuvo el compuesto esperado según el procedimiento general G utilizando etil-éster de ácido 2-(1-bencilpiperidín-4-ilcarbamoil)-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico tal como se indica en el Ejemplo 94. En lugar del tratamiento indicado, el precipitado obtenido se filtró para aislar el compuesto esperado en forma de la sal sódica y en forma de polvos blancos.

EM: 396.2

25 Pf: descomposición a 300°C.

Procedimiento general H:

30

Etapas 1:

Se disolvió 1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (12,4 g, 0,125 moles) en AcOH (50 ml) y se añadió 2-(etoximetilén)malonato de dietilo (32,5 g, 0,15 moles). La solución se sometió a reflujo durante la noche, después se enfrió, se filtró y se secó, proporcionando el intermediario clave VI (22 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

35

Etapas 2:

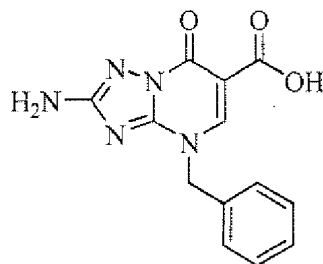
A una mezcla de VI (500 mg, 2,2 mmoles) en N-metilpirrolidona (20 ml), se añadió K₂CO₃ (619 mg, 4,5 mmoles) y RBr (3,4 mmoles). La solución se agitó a 50°C durante la noche. La solución se enfrió, se filtró y se concentró. El sólido se lavó con MeOH (20 ml) y se secó, proporcionando el intermediario clave VII en forma de un sólido blanco.

- 5 Se agitó una mezcla de VII y NaOH (2,0 eq. (mmoles)) en CH₃OH/THF/H₂O (5/5/1) a t.a. durante 2 h. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml), se ajustó el valor del pH a 6, después se filtró y se secó, proporcionando los compuestos deseados en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 123

10

Ácido 2-amino-4-bencil-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



- 15 Se trató VI con bromuro de bencilo según el procedimiento general H, obteniendo el compuesto 66 en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 10%

EM (IEP): 286 (M+H)⁺.

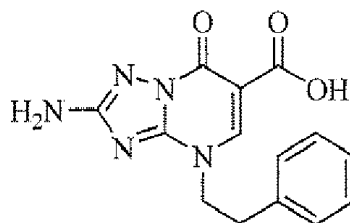
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

- 20 δ 12,87 (br, s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,34-7,41 (m, 5H), 6,42 (s, 2H), 5,43 (s, 2H)

Ejemplo 124

25

Ácido 2-amino-7-oxo-4-fenetil-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



Se trató VI con bromuro de fenetilo según el procedimiento general H, obteniendo el compuesto 67 en forma de un sólido blanco.

- 30 Rendimiento: 11%

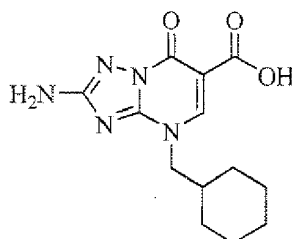
EM (IEP): 300 (M+H)⁺.RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ 12,84 (s, 1 H), 8,69 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 6,54 (s, 2H), 4,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H)

RMN ¹³C (d₆-DMSO, 300 MHz):

- 35 Ejemplo 125

Ácido 2-amino-4-(ciclohexilmetil)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



40

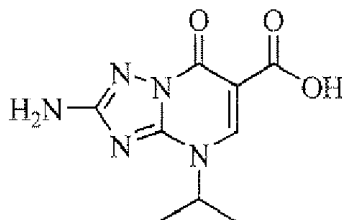
Se trató VI con (bromometil)ciclohexano según el procedimiento general H, obteniendo el compuesto 68 en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 10%

EM (IEP): 292 (M+H)⁺.RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):
 δ 12,86 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 6,44 (s, 2H), 4,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,89-1,95 (m, 1 H), 1,56-1,67 (m, 5H), 0,90-1,15 (m, 5H)

5 Ejemplo 126

Ácido 2-amino-4-isopropil-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



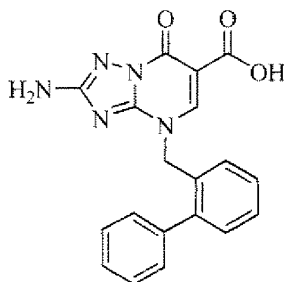
10 Se trató VI con 2-bromopropano según el procedimiento general H, obteniendo el compuesto 69 en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 11%

15 EM (IEP): 238 (M+H)⁺.RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):
 δ 12,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1 H), 6,50 (s, 2H), 4,86-4,95 (m, 1 H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ejemplo 127

20 Ácido 2-amino-4-(bifenil-2-ilmetil)-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico



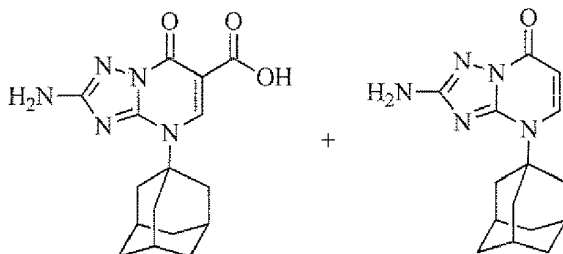
25 Se trató VI con 2-(bromometil)bifenilo según el procedimiento general H, obteniendo el compuesto 70 en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 13%

EM (IEP): 362 (M+H)⁺.RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):
 δ 12,76 (br, s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,34-7,47 (m, 7H), 7,20-7,29 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 5,39 (s, 2H)

Ejemplos 128 y 129

30 Ácido 2-amino-4-[1-adamantil]-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-6-carboxílico y 2-amino-4-[1-adamantil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-7(4H)-ona



128

129

35 Se trató VI con 1-bromoadamantano según el procedimiento general, obteniendo el compuesto 128 y 129 en forma de un sólido marrón.

Rendimiento: 5 %

EM (IEP): 330 (M+H)⁺, 286

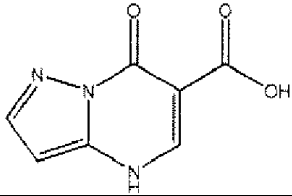
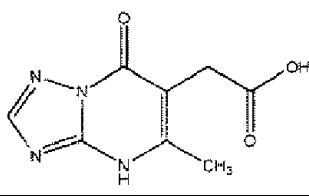
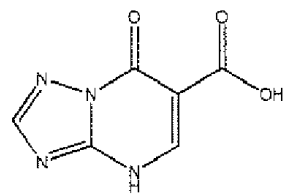
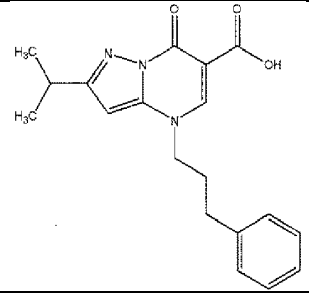
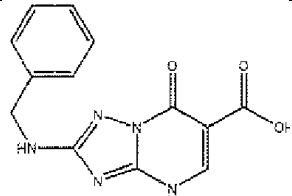
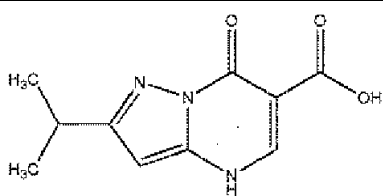
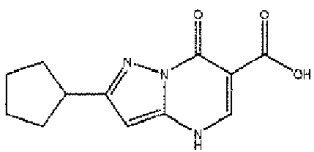
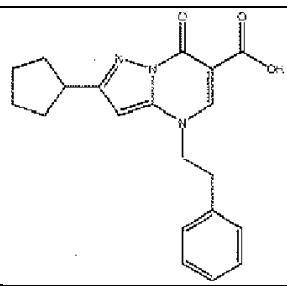
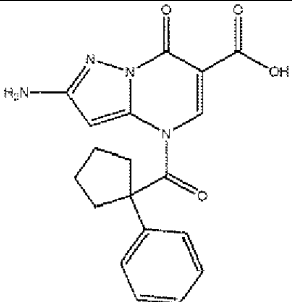
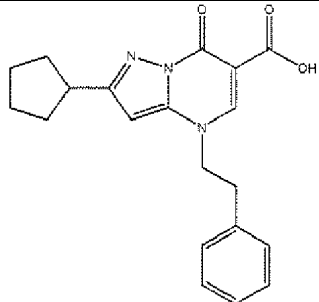
A19, RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):
 δ 8,46 (s, 1 H), 2,00-2,22 (m, 9H), 1,58-1,70 (m, 3H)

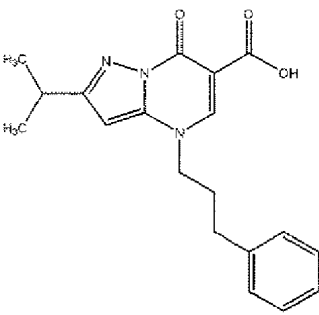
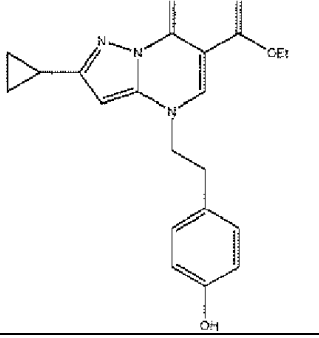
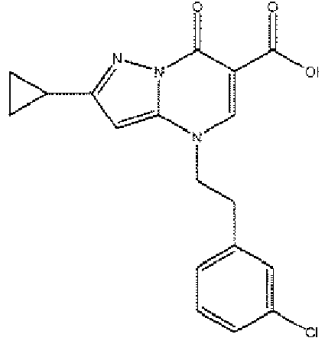
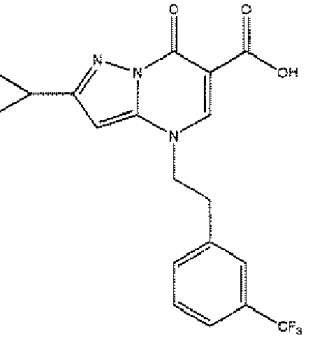
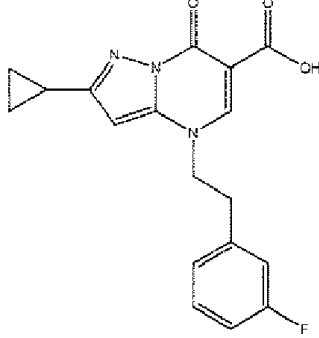
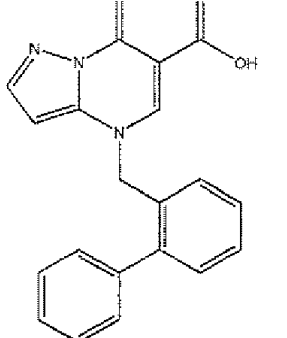
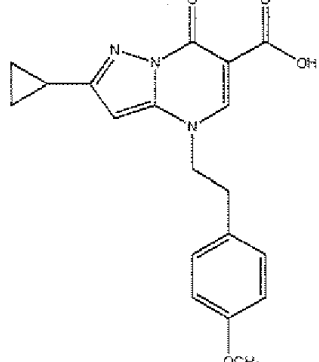
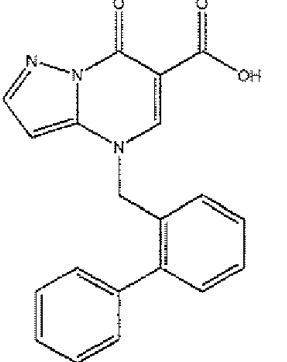
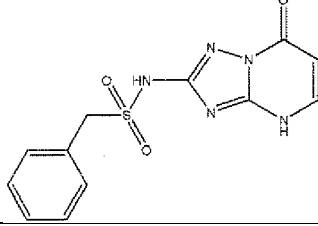
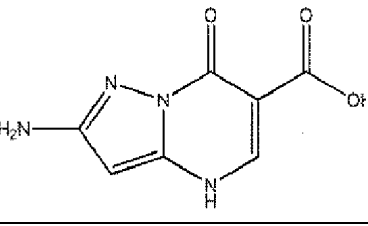
A19-0, RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):

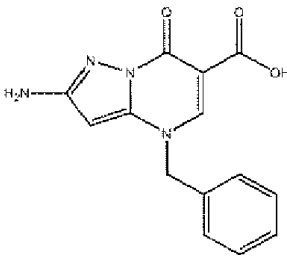
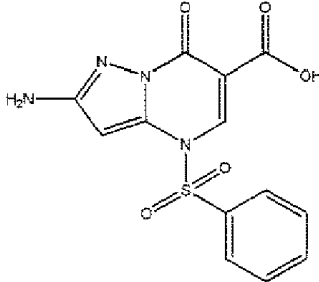
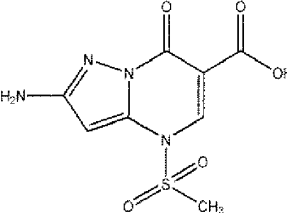
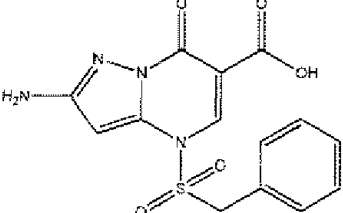
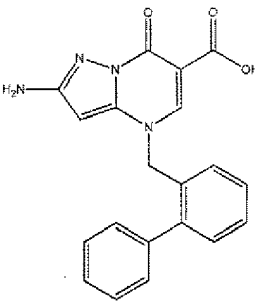
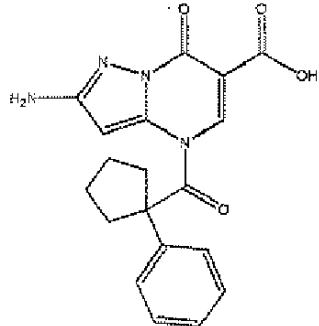
δ 7,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,00-2,22 (m, 9H), 1,58-1,70 (m, 3H)

5

Datos de actividad para los compuestos que presentan la fórmula general C

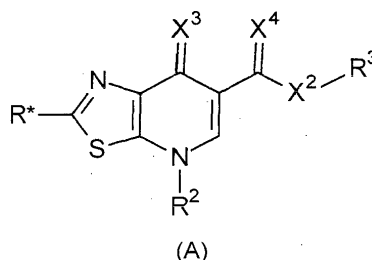
Estructura	FRET	ECP	Estructura	FRET	ECP
	IC ₅₀ = 58 μM	inactivo		inactivo	28% a 50 μM
	26% a 5 μM	inactivo		23% a 5 μM	inactivo
	IC ₅₀ = 50 μM	inactivo		IC ₅₀ = 35 μM	inactivo
	41% a 25 μM	inactivo		42% a 25 μM	inactivo
	20% a 25 μM	inactivo		26% a 25 μM	inactivo

	22% a 25 μ M	inactivo		22% a 25 μ M	inactivo
	30% a 25 μ M	inactivo		32% a 25 μ M	inactivo
	IC ₅₀ = 62 μ M	inactivo		27% a 25 μ M	inactivo
	IC ₅₀ = 69 μ M	inactivo		29% a 50 μ M	inactivo
	IC ₅₀ = 34 μ M	n. d.		IC ₅₀ = 10 μ M	n. d.

	35% a 50 μ M	n. d.		IC ₅₀ = 71 μ M	inactivo
	31% a 25 μ M	inactivo		50% a 25 μ M	inactivo
	38% a 10 μ M	inactivo		inactivo	18% a 50 μ M

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula general (A), opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, cofármaco, cocristal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos,

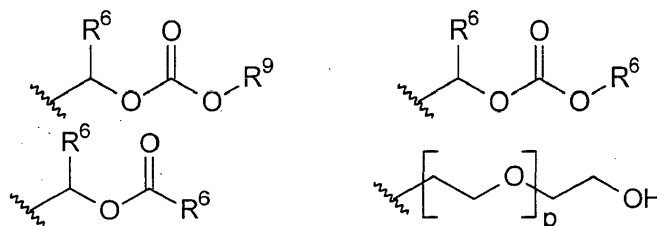


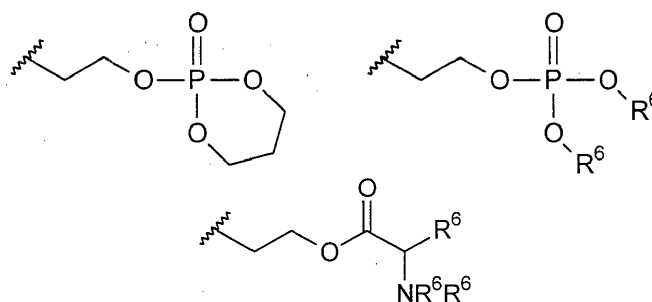
en la que:

- R^* es -H, -Hal, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) o $-X^1-R^1$,
 X^1 es O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, SO₂, NR⁴, N(R⁵)C(O), C(O)NR⁵,
 X^2 es O, S, NR⁴,
 X^3 es O o S,
 X^4 es O o S,
 R^1 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente) o -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) y en el que, en caso de que X^1 sea NR⁴, R^1 puede ser -SO₂-R⁴,
 R^2 es un grupo hidrocarburo que contiene entre 5 y 20 átomos de carbono y opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S y que contiene por lo menos un anillo, en el que el grupo hidrocarburo puede estar sustituido opcionalmente,
 R^3 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente) o -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X^2 sea NR⁴, R^3 también puede ser -OH,
 R^4 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente),-(arilo sustituido opcionalmente), alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente) o alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X^1 sea NR⁴, R^4 y R^1 pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos, que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales, o en el caso de que X^2 sea NR⁴, R^4 y R^3 pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales, y
 R^5 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente) o -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente), y
 R^6 es -H o alquilo C_{1-6} ,

en el que el sustituyente opcional del grupo alquilo se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, -CN, -NR⁶R⁶, -OH, y -O-alquilo C_{1-6} ,

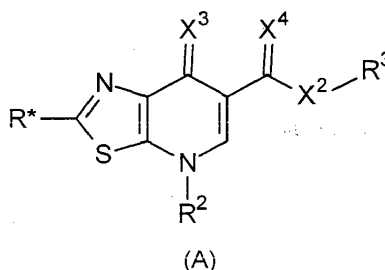
en el que el sustituyente opcional del grupo cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo hidrocarburo se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , halógeno, -CF₃, -CN, $-X^1-R^5$ y -alquil C_{1-4} -arilo, y el profármaco se refiere a un compuesto en el que, en el caso de que X^2 sea O o S, R^3 se sustituye por uno de los grupos siguientes:





5 en el que R⁶ puede ser igual o diferente, R⁹ es un grupo arilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, p es un valor entre 2 y 8, y el profármaco se refiere a un compuesto en el que, en el caso de que X² sea NR⁴, R³ y R⁴ no son H a la vez.

2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto que presenta la fórmula general (A),
 10 opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, cofármaco, cocrystal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos,

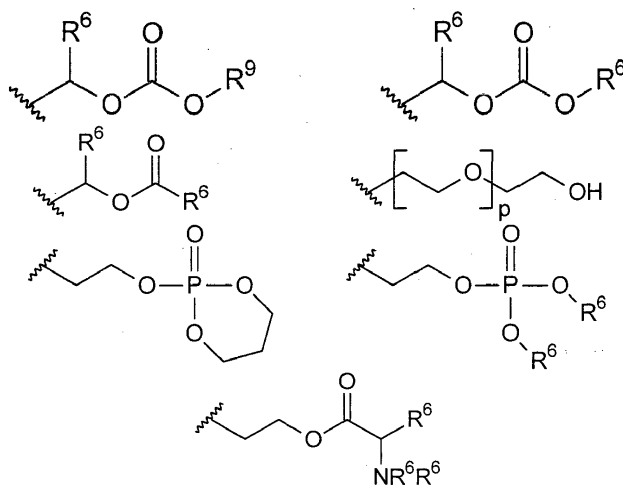


en la que:

- 15 R* es -H, -Hal, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o -X¹-R¹,
- 20 X¹ es O, C(O), C(O)O, OC(O); S, SO, SO₂, NR⁴, N(R⁵)C(O), C(O)NR⁵,
- X² es O, S, NR⁴,
- X³ es O o S,
- X⁴ es O o S,
- 25 R¹ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) y en el que, en caso de que X¹ sea NR⁴, R¹ puede ser -SO₂-R⁴,
- R² es un grupo hidrocarburo que contiene entre 5 y 20 átomos de carbono y opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S y que contiene por lo menos un anillo, en el que el grupo hidrocarburo puede estar sustituido opcionalmente,
- 30 R³ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente) o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X² sea NR⁴, R³ también puede ser -OH,
- R⁴ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X¹ sea NR⁴, R⁴ y R¹ pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos, que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales, o en el caso de que X² sea NR⁴, R⁴ y R³ pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales, y
- 35 R⁵ es -H, -(alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente) o -alquil C₁₋₄-(arilo sustituido opcionalmente), y
- 40 R⁶ es -H o alquilo C₁₋₆,

en el que el sustituyente opcional del grupo alquilo se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, -CN, -NR⁶R⁶, -OH y -O-alquilo C₁₋₆,

45 en el que el sustituyente opcional del grupo cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo hidrocarburo se seleccionan de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CF₃, -CN, -X¹-R⁵ y -alquil C₁₋₄-arilo, y el profármaco se refiere a un compuesto en el que, en el caso de que X² sea O o S, R³ se sustituye por uno de los grupos siguientes:

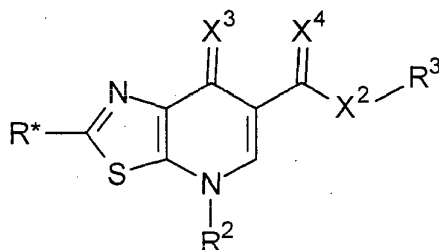


5

en el que R^6 puede ser igual o diferente, R^9 es un grupo arilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , p es un valor entre 2 y 8, y el profármaco se refiere a un compuesto en el que, en el caso de que X^2 sea NR^4 , R^3 y R^4 no son H a la vez, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

3. Compuesto que presenta la fórmula general (A), opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, cofármaco, cocristal, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos.



(A)

15

en la que:

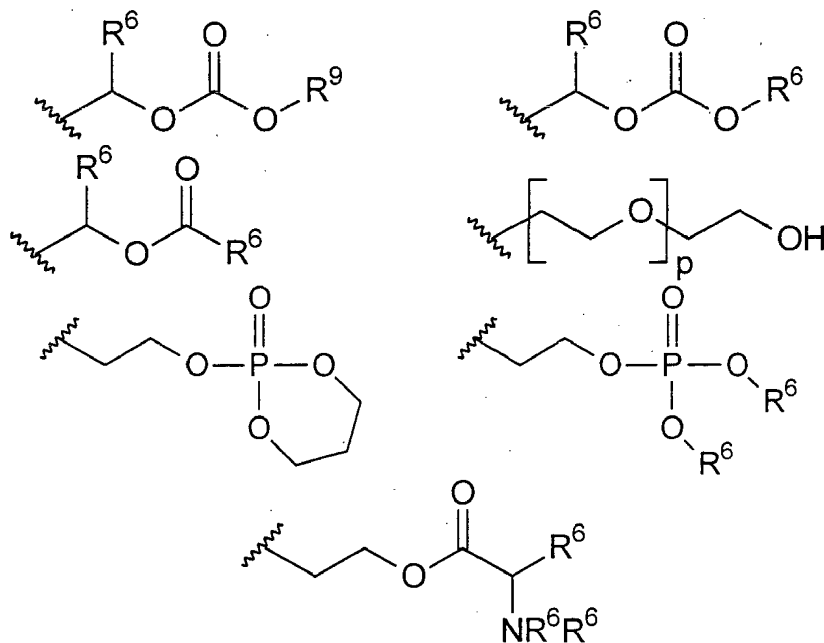
- R^* es -H, -Hal, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) o $-X^1-R^1$,
- X^1 es O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, SO_2 , NR^4 , $N(R^5)C(O)$, $C(O)NR^5$,
- X^2 es O, S, NR^4 ,
- X^3 es O o S,
- X^4 es O o S,
- R^1 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente) o -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) y en el que, en caso de que X^1 sea NR^4 , R^1 puede ser $-SO_2-R^4$,
- R^2 es un grupo hidrocarburo que contiene entre 5 y 20 átomos de carbono y opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S y que contiene por lo menos un anillo, en el que el grupo hidrocarburo puede estar sustituido opcionalmente,
- R^3 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente) o -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X^2 sea NR^4 , R^3 también puede ser -OH,
- R^4 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente),-(arilo sustituido opcionalmente), alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente) o alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente) o, en el caso de que X^1 sea NR^4 , R^4 y R^1 pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos, que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales, o en el caso de que X^2 sea NR^4 , R^4 y R^3 pueden unirse entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales, y
- R^5 es -H, -(alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente), -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente), -(arilo sustituido opcionalmente), -alquil C_{1-4} -(cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente) o -alquil C_{1-4} -(arilo sustituido opcionalmente), y

40

R^6 es -H o alquilo C_{1-6} .

en el que el sustituyente opcional del grupo alquilo se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, -CN, -NR⁶R⁶, -OH, y -O-alquilo C_{1-6} ,

en el que el sustituyente opcional del grupo cicloalquilo, el grupo arilo o el grupo hidrocarburo se seleccionan de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , halógeno, -CF₃, -CN, -X¹-R⁵ y -alquil C_{1-4} -arilo, y el profármaco se refiere a un compuesto en el que, en el caso de que X² sea O o S, R³ se sustituye por uno de los grupos siguientes:



en el que R^6 puede ser igual o diferente, R^9 es un grupo arilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , p es un valor entre 2 y 8, y el profármaco se refiere a un compuesto en el que, en el caso de que X² sea NR⁴, R³ y R⁴ no son H a la vez, para la utilización en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad vírica.

4. Compuesto para la utilización según la reivindicación 3, en el que la enfermedad vírica está causada por Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae o Flaviviridae.

5. Compuesto para la utilización según la reivindicación 4, en el que la enfermedad vírica es el virus influenza.

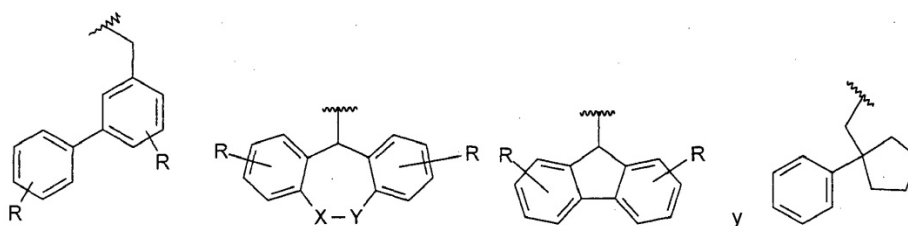
6. Compuesto según la reivindicación 1, composición farmacéutica según la reivindicación 2 o compuesto para la utilización según la reivindicación 3, 4 o 5, en el que X¹ es NR⁴.

7. Compuesto según la reivindicación 1, composición farmacéutica según la reivindicación 2, o compuesto para la utilización según la reivindicación 3, 4 o 5, en el que X¹ es NR⁴ y en el que R¹ y R⁴ se unen entre sí formando un anillo de 5 a 7 elementos, que opcionalmente puede contener O, S o N adicionales.

8. Compuesto según la reivindicación 1, composición farmacéutica según la reivindicación 2 o compuesto para la utilización según la reivindicación 3, 4 o 5, en el que X¹ es NR⁴ y en el que R¹ es -SO₂-R⁴.

9. Compuesto según la reivindicación 1, composición farmacéutica según la reivindicación 2, o compuesto para la utilización según la reivindicación 3, 4 o 5, en el que R² es un grupo hidrocarburo que contiene 5 a 20 átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos y que contiene por lo menos dos anillos, en el que el grupo hidrocarburo puede sustituirse opcionalmente.

10. Compuesto según la reivindicación 1, composición farmacéutica según la reivindicación 2 o compuesto para la utilización según la reivindicación 3, 4 o 5, en el que R² se selecciona de entre el grupo que consiste de:



en las que:

- 5 X se encuentra ausente, o es CH₂, NH, C(O)NH, S u O,
 Y es (CH₂), o
 X e Y pueden unirse entre sí formando un anillo anillado, carbo- o hetero-cíclico de 3 a 8 elementos que
 puede ser saturado o insaturado, y
 R se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, -OH y -O-alquilo C₁₋₆.
- 10 11. Compuesto según la reivindicación 1, composición farmacéutica según la reivindicación 2 o compuesto para
 la utilización según la reivindicación 3, 4 o 5, en el que R³ es -H, alquilo C₁₋₆ o Bz.
- 15 12. Compuesto para la utilización según la reivindicación 3, en el que debe administrarse un agente antivírico
 adicional concurrente o secuencialmente con el compuesto según la reivindicación 3.
13. Composición farmacéutica que comprende:
- 20 (i) un compuesto que presenta la fórmula general (A) según se define en la reivindicación 3, y
 (ii) por lo menos un medicamento seleccionado de entre:
- 25 (a) por lo menos un inhibidor de polimerasa que es diferente del compuesto que presenta la fórmula
 general (A),
 (b) por lo menos un inhibidor de neuraminidasa,
 (c) por lo menos un inhibidor del canal M2,
 (d) por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasa,
 (e) por lo menos un ligando de otra diana del virus influenza, y
 (f) por lo menos un medicamento seleccionado de entre antibióticos, agentes antiinflamatorios,
 30 inhibidores de lipooxigenasa, ligandos de EP, ligandos de bradiquinina y ligandos de canabinoide,
 y opcionalmente uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para la utilización en el tratamiento, mejora o
 35 prevención de una enfermedad vírica.
15. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 14, en la que la enfermedad vírica está
 causada por Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae,
 Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae o Flaviviridae, más específicamente
 40 en la que la enfermedad vírica es la influenza.