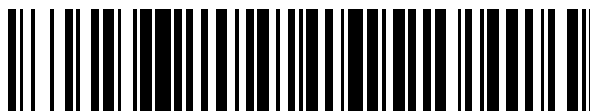


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 150**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/12** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61K 31/4436** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2011 PCT/US2011/021335**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11088345**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011 E 11700988 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2523950**

54 Título: **Inhibidores de virus flaviviridae**

30 Prioridad:

**15.01.2010 US 295576 P**  
**10.06.2010 US 353481 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.07.2017**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**  
**333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CANALES, EDA;**  
**CLARKE, MICHAEL, O'NEIL HANRAHAN;**  
**LAZERWITH, SCOTT, E.;**  
**LEW, WILLARD;**  
**MORGANELLI, PHILIP, ANTHONY y**  
**WATKINS, WILLIAM, J.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 626 150 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

Inhibidores de virus flaviviridae

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud incluye nuevos inhibidores de virus *Flaviviridae*, composiciones que contienen dichos compuestos y divulga compuestos para su uso en métodos terapéuticos que incluye la administración de dichos compuestos.

10

**Antecedentes de la invención**

Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* incluyen al menos tres géneros distinguibles, que incluyen *Pestivirus*, *Flavivirus* y *Hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los pestivirus, causan muchas enfermedades animales importantes desde el punto de vista económico tales como el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), el virus de la peste porcina clásica (CSFV, cólera de cerdo) y enfermedad de la frontera de la oveja (BDV), su importancia en las enfermedades en seres humanos está peor caracterizada (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de importantes enfermedades humanas como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en los seres humanos. Otras infecciones víricas importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo Occidental (WNV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus de Junjin, la encefalitis del valle del Murray, la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus de Zika.

15

20

25

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedades hepáticas crónicas en todo el mundo (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000) por lo que un foco importante de la actual investigación antivírica está dirigido al desarrollo de mejores métodos de tratamiento de infecciones crónicas por VHC en seres humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Bymock et al., en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000) revisan una serie de tratamientos contra el VHC. Las curaciones virológicas de pacientes con infección crónica por VHC son difíciles de conseguir debido a la prodigiosa cantidad de producción diaria de virus en los pacientes infectados crónicamente y a la elevada mutabilidad espontánea del virus VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9.

30

35

Actualmente, hay principalmente dos compuestos antivíricos, la ribavirina, un análogo de nucleósido, y el interferón-alfa ( $\alpha$ ) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en seres humanos. La ribavirina por sí sola no es eficaz en la reducción de los niveles de ARN del virus, tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha informado de que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556), pero menos de la mitad de los pacientes que recibieron este tratamiento muestran un beneficio persistente.

40

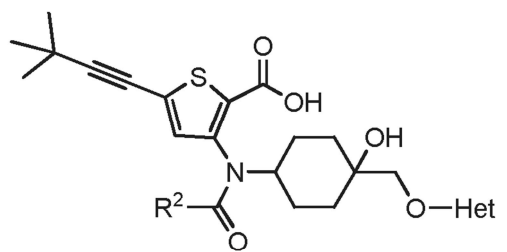
Combinadas, las infecciones por los virus de la familia *Flaviviridae* provocan una mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Se han divulgado tiofenos sustituidos con alquinilo con actividad contra virus *Flaviviridae* en Chan, et al., documento WO 2008058393; Wunberg, et al., documento WO 2006072347; y Chan, et al., documento WO 2002100851 (por ejemplo, el documento WO 2008058393 divulga el compuesto ácido 5-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-3-[(trans-4-metoxiciclohexil)[trans-4-metilciclohexilcarbonyl]amino]-2-tiofenocarboxílico); pero ningunos de ellos es actualmente un terapéutico antivírico aprobado clínicamente. Por lo tanto, *sigue existiendo la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por virus Flaviviridae*.

45

50

**Sumario de la invención**

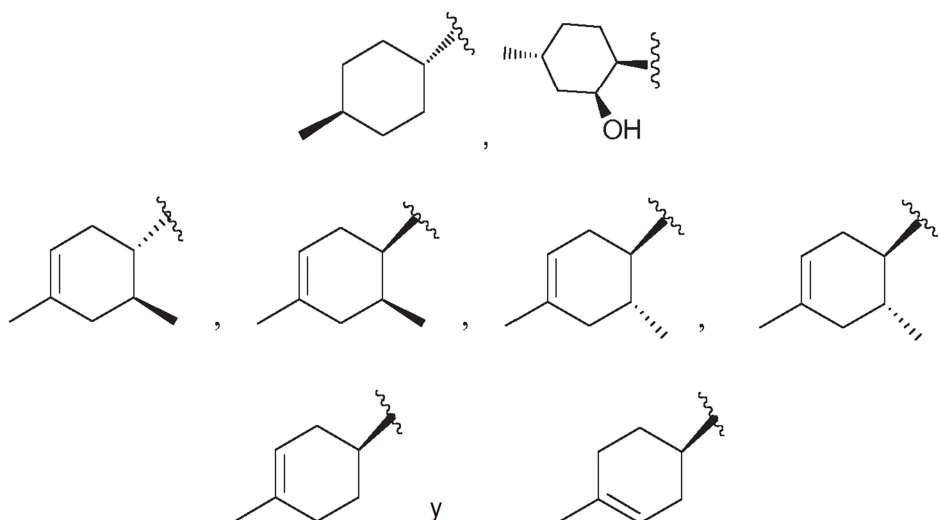
Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula (I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

5  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en



10 **Het** es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido; en la que, cada Het está sustituido con uno o más  $Q^4$ ;

15 cada  $Q^4$ , independientemente, se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido,  $-NO_2$ ,  $-N(=O)$ ,  $-SR^{40}$ ,  $-S(O)R^{40}$ ,  $-S(O)_2R^{40}$ ,  $-S(O)_2NR^{40}R^{41}$ ,  $-NR^{40}C(O)R^{41}$ ,  $-NR^{40}C(O)NR^{41}R^{42}$ ,  $-NR^{40}S(O)R^{41}$ ,  $-NR^{40}S(O)_2R^{41}$ ,  $-OP(O)R^{41}R^{42}$ ,  $-P(O)R^{41}R^{42}$ ,  $-P(O)OR^{41}R^{42}$ ,  $-P(O)(OR^{41})OR^{42}$ ,  $-C(O)NR^{41}R^{42}$ , alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueniilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, arilalquilo  $C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueniilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, alquilo- $C(O)C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueniilo- $C(O)C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alquinilo- $C(O)C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo- $C(O)C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, arilo- $C(O)C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo- $C(O)$ - de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo- $C(O)C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido,  $-OH$ ,  $-NR^{41}R^{42}$ ,  $-C(O)OR^{40}$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$ ,  $-C(=NR^{43})OR^{40}$ ,  $-NR^{40}C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$ ,  $-NR^{41}C(O)OR^{40}$  y  $-OC(O)NR^{41}R^{42}$ ; cada  $R^{40}$ ,  $R^{41}$  y  $R^{42}$ , se selecciona independientemente

20 de entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido, alqueniilo  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo  $C_{6-18}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{41}$  y  $R^{42}$  tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3 u 10 miembros; cada  $R^{43}$ , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H,

25 alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido, alqueniilo  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo  $C_{6-18}$  opcionalmente sustituido,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{44}$ ,  $-CHO$  y

$S(O)_2R^{44}$ ;

cada  $R^{44}$  individualmente es alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido;

en el que, cada  $Q^4$  sustituido,  $R^{40}$  sustituido,  $R^{41}$  sustituido,  $R^{42}$  sustituido,  $R^{43}$  sustituido o  $R^{44}$  sustituido está sustituido independientemente con uno o más  $Q^5$ ;

5 cada  $Q^5$ , individualmente, se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido,  $-NO_2$ ,  $-N(=O)$ ,  $-SR^{50}$ ,  $-S(O)R^{50}$ ,  $-S(O)_2R^{50}$ ,  $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$ ,  $-NR^{50}C(O)R^{51}$ ,  $-NR^{50}C(O)NR^{51}R^{52}$ ,  $-NR^{50}S(O)R^{51}$ ,  $-NR^{50}S(O)_2R^{51}$ ,  $-OP(O)R^{51}R^{52}$ ,  $-P(O)R^{51}R^{52}$ ,  $-P(O)OR^{51}R^{52}$ ,  $-P(O)(OR^{51})OR^{52}$ ,  $-C(O)NR^{51}R^{52}$ , alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, arilalquilo  $C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueniloxi  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alquiliniloxi  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, ariloxi  $C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclioxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, alquilo- $C(O)$   $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueno- $C(O)C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alquino- $C(O)C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo- $C(O)C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, arilo- $C(O)C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo- $C(O)$ - de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo- $C(O)C_{6-12}$  opcionalmente sustituido, heterocicli- de 3-10 miembros opcionalmente sustituido,  $-OH$ ,  $-NR^{51}R^{52}$ ,  $-C(O)OR^{50}$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$ ,  $-C(=NR^{53})OR^{50}$ ,  $-NR^{50}C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$ ,  $-NR^{51}C(O)OR^{50}$  y  $-OC(O)NR^{51}R^{52}$ ;

10 cada  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$ , se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicli- de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo  $C_{6-18}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{51}$  y  $R^{52}$  tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicli- de 3 u 10 miembros; cada  $R^{53}$ , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicli- de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo  $C_{6-18}$  opcionalmente sustituido,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{54}$ ,  $-CHO$  y  $-S(O)_2R^{54}$ ;

20 cada  $R^{54}$ , independientemente, es alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido; en el que, cada  $Q^5$  sustituido,  $R^{50}$  sustituido,  $R^{51}$  sustituido,  $R^{52}$  sustituido,  $R^{53}$  sustituido o  $R^{54}$  sustituido está sustituido independientemente con uno o más  $Q^6$ ;

25 cada  $Q^6$ , independientemente, se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido,  $-NO_2$ ,  $-N(=O)$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-S(O)R^{60}$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-S(O)_2NR^{60}R^{61}$ ,  $-NR^{60}C(O)R^{61}$ ,  $-NR^{60}C(O)NR^{61}R^{62}$ ,  $-NR^{60}S(O)R^{61}$ ,  $-NR^{60}S(O)_2R^{61}$ ,  $-OP(O)R^{61}R^{62}$ ,  $-P(O)R^{61}R^{62}$ ,  $-P(O)OR^{61}R^{62}$ ,  $-P(O)(OR^{61})OR^{62}$ ,  $-C(O)NR^{61}R^{62}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilalquilo  $C_{6-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heteroarilo de 3-14 miembros, alquiloxi  $C_{1-6}$ , alqueniloxi  $C_{2-6}$ , alquiliniloxi  $C_{2-6}$ , cicloalquiloxi  $C_{3-6}$ , ariloxi  $C_{6-12}$ , heteroariloxi de 3-14 miembros, heterocicli- de 4-12 miembros,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)$ alqueno  $C_{2-6}$ ,  $-C(O)$ alquino  $C_{2-6}$ ,  $-C(O)$ cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-C(O)$ haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)$ arilo  $C_{6-12}$ ,  $-C(O)$ -heteroarilo de 3-14 miembros,  $-C(O)$ arilalquilo  $C_{6-12}$ , heterocicli- de 3-10 miembros,  $-OH$ ,  $-NR^{61}R^{62}$ ,  $-C(O)OR^{60}$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$ ,  $-C(=NR^{63})OR^{60}$ ,  $-NR^{60}C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$ ,  $-NR^{61}C(O)OR^{60}$  y  $-OC(O)NR^{61}R^{62}$ ;

30 cada  $R^{60}$ ,  $R^{61}$  y  $R^{62}$ , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , haloalquilo  $C_{1-12}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo de 3-14 miembros, heterocicli- de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros y arilalquilo  $C_{6-18}$ ;

35 o  $R^{61}$  y  $R^{62}$  tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicli- de 3 u 10 miembros; cada  $R^{63}$  se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo de 3-14 miembros, heterocicli- de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo  $C_{6-18}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{64}$ ,  $-CHO$  y  $-S(O)_2R^{64}$ ; y

40 cada  $R^{64}$  individualmente es alquilo  $C_{1-12}$ .

50 En el presente documento se divulga un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de infecciones víricas por *Flaviviridae* que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente en necesidad del mismo. El compuesto de Fórmula I se administra a un sujeto humano en necesidad del mismo, tal como un ser humano que está infectado por virus de la familia *Flaviviridae*, por ejemplo, un ser humano que está infectado por un virus del VHC. En un ejemplo, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas víricas o la eliminación del ARN en el paciente.

55 En otro ejemplo, en el presente documento se divulga un compuesto para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por una infección vírica, en el que la infección vírica está causada por un virus elegido de entre el grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus de Junjin, el virus de la encefalitis del valle del Murray, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea vírica bovina, el virus de Zika y el virus de la hepatitis C; mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de infecciones víricas por *Flaviviridae*. En otro aspecto de esta realización, la infección vírica por *Flaviviridae* es una infección aguda o crónica por el VHC. En otro aspecto de esta realización, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas víricas o la eliminación del ARN en el paciente. En otro aspecto de esta realización, el tratamiento da como resultado la reducción de la carga vírica del VHC o la eliminación del ARN vírico del VHC en el paciente.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de Fórmula I puede comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden elegirse, sin limitación, de entre: interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

En otro ejemplo, en el presente documento se divulga un compuesto para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o de los efectos de una infección por el VHC en un animal infectado, que comprende la administración, es decir, el tratamiento, de dicho animal, con una composición o una formulación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-VHC.

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todas las formas de racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y amorfos de los mismos.

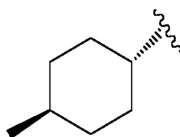
En el presente documento se divulgan procesos y nuevos intermedios que son útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I.

En el presente documento se divulgan nuevos métodos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y ensayo de los compuestos de Fórmula I.

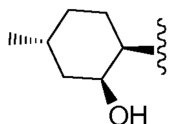
La presente invención incluye combinaciones de aspectos y realizaciones, sí como preferencias, según se describe en el presente documento a lo largo de la presente memoria descriptiva.

### Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que se pueden incluir en el alcance de la presente invención según se define en el presente documento. En una realización preferente,  $R^2$  es



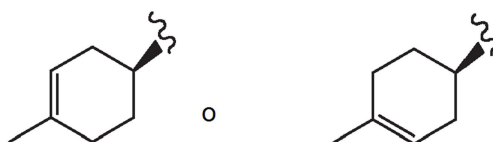
En otra realización preferida,  $R^2$  es



En otra realización preferida,  $R^2$  es



En otra realización preferida, R<sup>2</sup> es

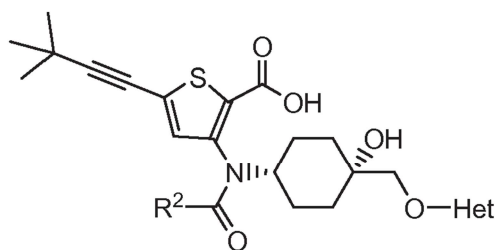


5

En otra realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente, en el que dicho heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otra realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otra realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otra realización, Het es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tetrahidrofuran-2*H*-ilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 1*H*-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es azetidínilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tetrahidrofuran-3(*S*)-ilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tetrahidrofuran-3(*R*)-ilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tiazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 1*H*-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 4*H*-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 1*H*-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es pirimidinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 1*H*-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Het es imidazo[1,2-*b*]piridazinilo opcionalmente sustituido.

30

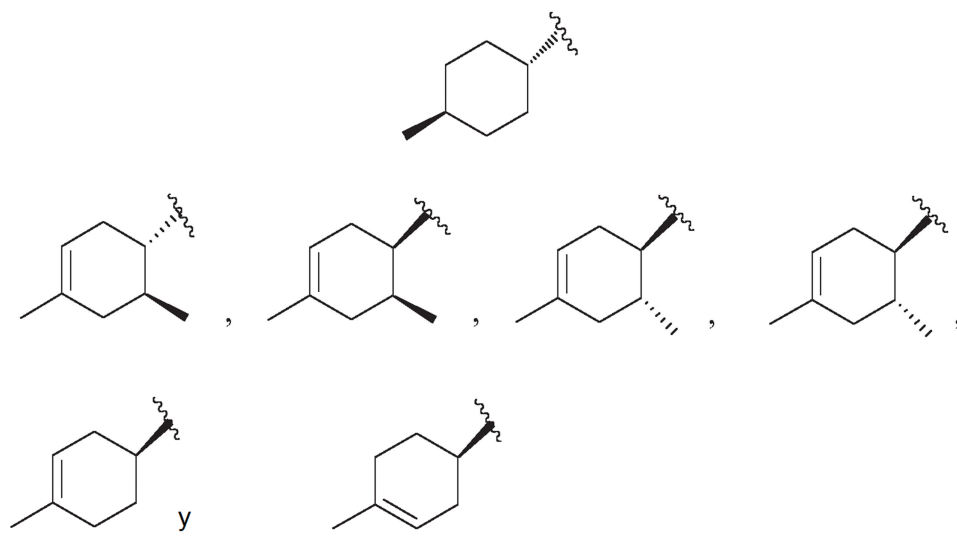
En otra realización, los compuestos de Fórmula I están representados por la Fórmula



Fórmula III

35

en la que R<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en



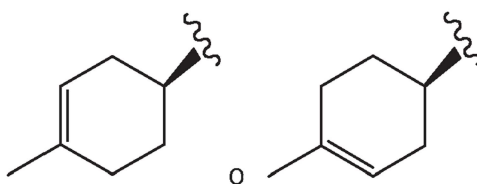
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables restantes se definen como para la Fórmula I.

5

En algunas realizaciones de fórmula III, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente, en el que dicho heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente, en el que dicho heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de entre O o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-2*H*-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es azetidínilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-3(*S*)-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-3(*R*)-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 4*H*-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirimidínilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es imidazo[1,2-*b*]piridazinilo opcionalmente sustituido.

35

En algunas realizaciones de fórmula III, R<sup>2</sup> es

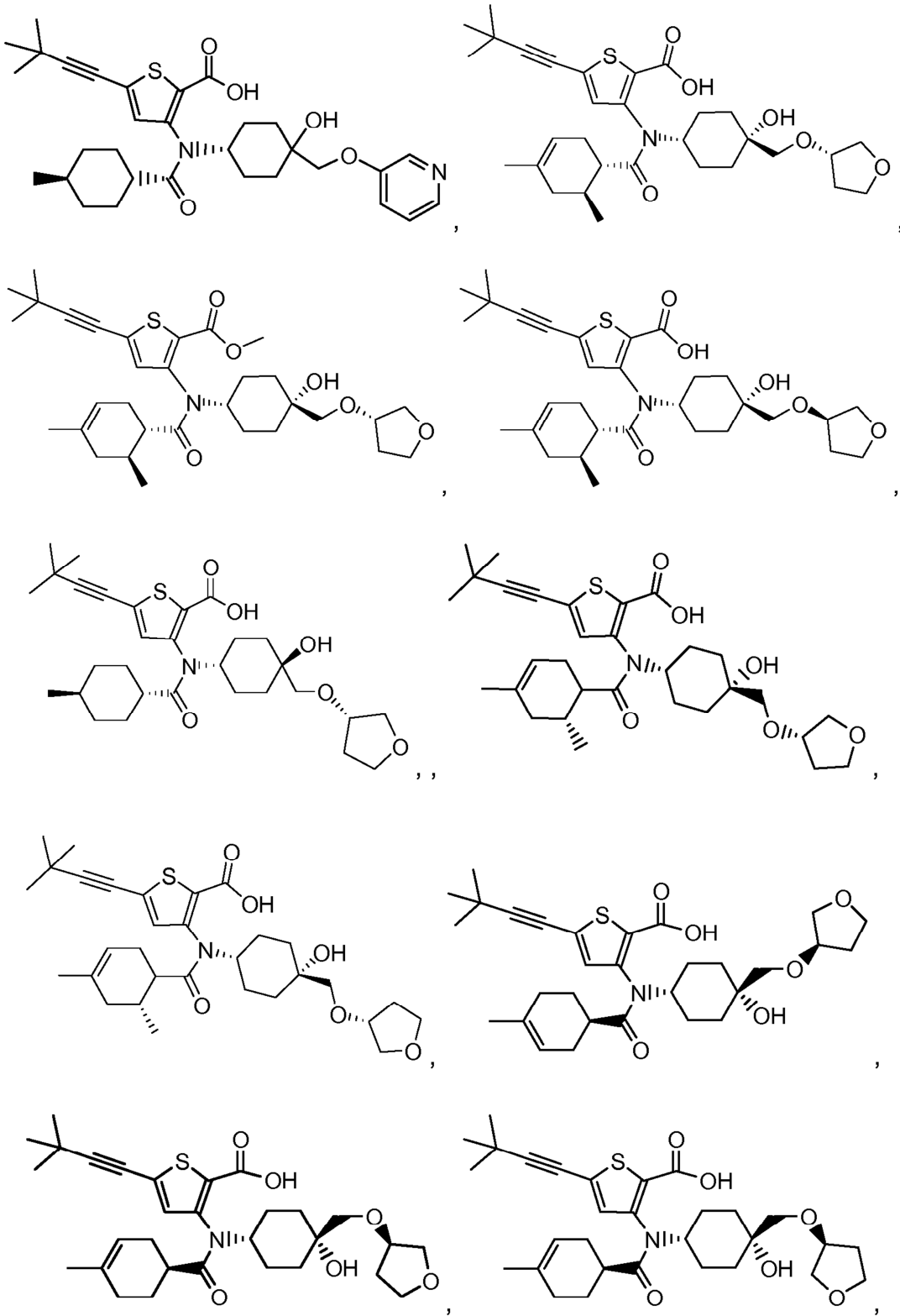


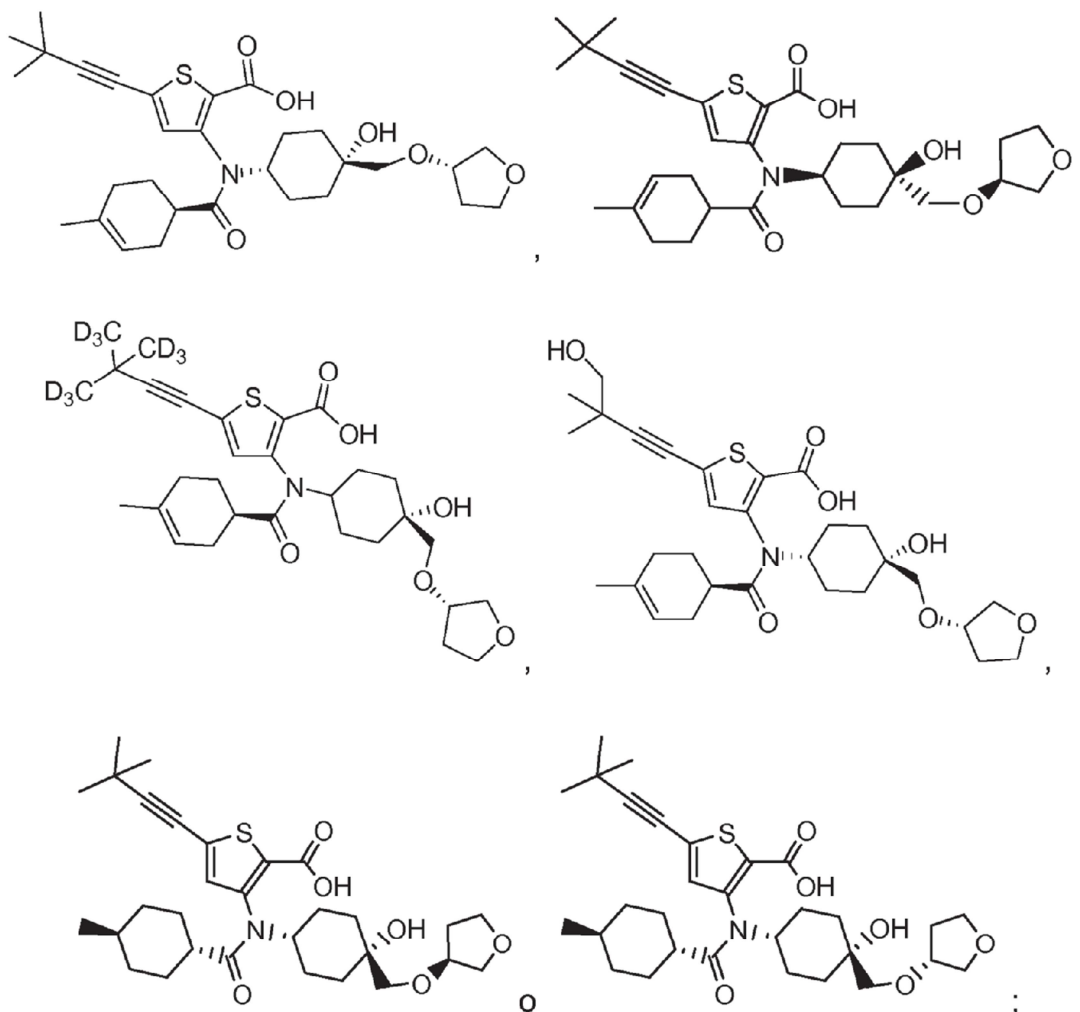
En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente, en el que dicho heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros sustituido opcionalmente o heteroarilo de 3-14 miembros sustituido opcionalmente comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de entre O o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-2*H*-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrotiefenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es azetidínilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-3(*S*)-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydrofuran-3(*R*)-ilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 4*H*-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tienfenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirimidínilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1*H*-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es imidazo[1,2-*b*]piridazinilo opcionalmente sustituido.

35

En otra realización, el compuesto de Fórmula I o III es







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

### Definiciones

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases, tal como se usan en el presente documento, tengan los siguientes significados. El hecho de que un término o frase en particular no esté definido específicamente no debe correlacionarse con indefinición o ausencia de claridad, sino más bien con que los términos se usan en el presente documento con su significado habitual. Cuando en el presente documento se usan nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto comercial.

10

15 El término "tratar" y los equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usan en el contexto de tratar una enfermedad, significa ralentizar o detener la progresión de una enfermedad, o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferentemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C puede incluir la reducción de la carga vírica del VHC en un ser humano infectado por el VHC, y/o la reducción de la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado por el VHC.

20

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-

30

CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>).

5 "Alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula-O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH<sub>3</sub> o -OMe), etoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -OtBu), y similares.

15 "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

20 "Alqueno" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble sp<sup>2</sup> carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitación, vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), ciclopentenilo (-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>) y 5-hexenilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

25 "Alquino" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Entre los ejemplos de grupos alquino adecuados se incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH), y similares.

30 "Alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros de radical monovalentes derivados mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de los mismos átomos de carbono o de dos diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alqueno típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-etileno (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-propileno (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 1,2-propileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,3-propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y similares.

40 "Alqueno" hace referencia a un radical hidrocarburo saturado cíclico o de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros de radical monovalentes derivados mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de los mismos átomos de carbono o de dos diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alqueno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

45 "Alqueno" hace referencia a un radical hidrocarburo saturado cíclico o de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros de radical monovalentes derivados mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de los mismos átomos de carbono o de dos diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los radicales alqueno típicos se incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡C-) y 4-pentinilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-).

50 "Alqueno" se refiere a un radical saturado de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros de radical derivados mediante la retirada de tres átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Entre los radicales alqueno típicos se incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH<sub>2</sub>CH=), 1,2-propileno (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=), 1,3-propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 1,4-butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=) y similares.

60 "Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Entre los grupos arilo típicos se incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

65 "Arileno" se refiere a un arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un arilo precursor. Entre los radicales arileno típicos se incluyen, pero no se limitan a, fenileno.

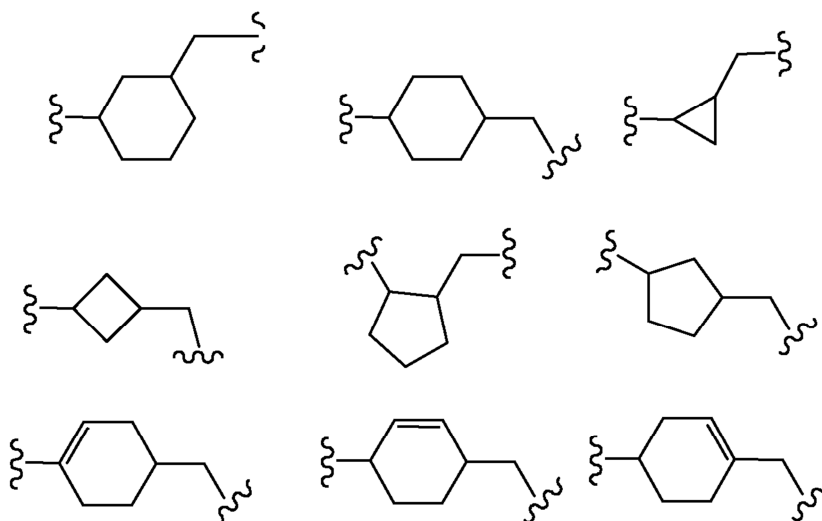
"Aralalquilo" hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , está sustituido por un radical arilo. Entre los grupos arilalquilo típicos se incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], (5,5), (5,6) o (6,6) o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Entre los grupos cicloalquilo se incluyen anillos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, tanto condensados, en puente o espiro. Entre los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, biciclo[3.1.0]hex-6-ilo y similares.

"Cicloalquileno" se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un cicloalquilo precursor. Entre los radicales cicloalquileno típicos se incluyen, pero no se limitan a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , está sustituido con un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Entre los grupos cicloalquilalquilo típicos se incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilmetilo, 2-ciclohexiletan-1-ilo, 2-ciclohexeniletan-1-ilo, 2-ciclopropiletan-1-ilo, 2-ciclopentiletan-1-ilo y similares. El grupo cicloalquilalquilo puede comprender de 4 a 26 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto cicloalquilo es como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquileno" se refiere a un cicloalquilalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de la parte alquilo del cicloalquilalquilo y el otro átomo de hidrógeno retirado del radical cicloalquilo del cicloalquilalquilo. Son ejemplos no limitantes de radicales cicloalquilalquileno:



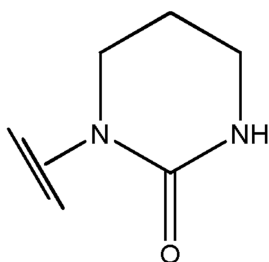
"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o lineal como se usan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo independientemente sustituidos con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" debe interpretarse que incluye sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo, tales como  $-CF_3$ .

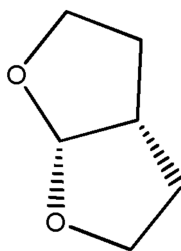
Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo  $-OR^a$ , en el que  $R^a$  es un grupo haloalquilo como se define en el presente documento. Como ejemplos no limitantes, los grupos haloalcoxi incluyen  $-O(CH_2)F$ ,  $-O(CH)F_2$  y  $-OCF_3$ .

"Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre N, S, P u O, e incluye un solo anillo y múltiples sistemas de anillo, incluyendo, sistemas de anillo condensados, en puente y espiro. "Heterociclo" o "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento, incluye, a modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, de 1968), en particular, los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta hoy), en particular, los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización, el o los átomos de carbono, nitrógeno, fósforo o azufre del grupo heterocíclico pueden oxidarse para proporcionar C(=O), N-óxido, óxido de fosfinano, restos sulfinilo o sulfonilo.

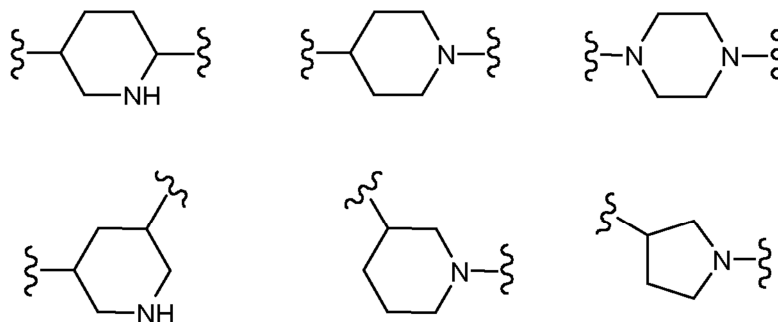
Como ejemplo, los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes divulgados en el presente documento, incluyendo grupos oxo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidínulo, 2-pirrolidonilo, tetrahidrofuranilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, piranilo, morfolinilo y bis-tetrahidrofuranilo:



"Heterociclono" o "heterociclileno" se refiere a un "heterociclo" o "heterociclilo" como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un heterociclo precursor, la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de nitrógeno de un heterociclo precursor o la retirada de un átomo de hidrógeno de un nitrógeno y la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un heterociclo precursor. Son ejemplos no limitantes de heterociclono o heterociclilenos:



30

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. De este modo, "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. Para sistemas de anillo múltiples, a modo de ejemplo, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos condensados, en puente y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos. En una realización, el o los átomos de carbono, nitrógeno o azufre del anillo del grupo heteroarilo pueden oxidarse para proporcionar C(=O), N-óxido, restos sulfinilo o sulfonilo.

Entre los ejemplos de heteroarilos se incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo e isatinoilo. "Heterociclileno" se refiere a un heterociclilo, tal como se define en el presente documento, derivado sustituyendo un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta. De manera similar, "heteroarileno" se refiere a un heterociclileno aromático.

"Heterociclilalquilo" hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , está sustituido por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileno). Entre los grupos heterociclilalquilo típicos se incluyen, pero sin limitaciones, heterociclilo- $CH_2$ -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo y similares, en los que la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterociclilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Entre los ejemplos de heterociclilalquilos se incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, fósforo y/o nitrógeno, tales como pirrolidilmetilo, 2-tetrahydrofuraniletan-1-ilo y similares, heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno, tales como piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidropiraniletilo y similares.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha sustituido con un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Entre los ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo se incluyen- $CH_2$ -piridinilo, - $CH_2$ -pirrolilo, - $CH_2$ -oxazolilo, - $CH_2$ -indolilo, - $CH_2$ -isoindolilo, - $CH_2$ -purinilo, - $CH_2$ -furanilo, - $CH_2$ -tienilo, - $CH_2$ -benzofuranilo, - $CH_2$ -benzotiofenilo, - $CH_2$ -carbazolilo, - $CH_2$ -imidazolilo, - $CH_2$ -tiazolilo, - $CH_2$ -isoxazolilo, - $CH_2$ -pirazolilo, - $CH_2$ -isotiazolilo, - $CH_2$ -quinolilo, - $CH_2$ -isoquinolilo, - $CH_2$ -piridazilo, - $CH_2$ -pirimidilo, - $CH_2$ -pirazilo, -CH( $CH_3$ )-piridinilo, -CH( $CH_3$ )-pirrolilo, -CH( $CH_3$ )-oxazolilo, -CH( $CH_3$ )-indolilo, -CH( $CH_3$ )-isoindolilo, -CH( $CH_3$ )-purinilo, -CH( $CH_3$ )-furanilo, -CH( $CH_3$ )-tienilo, -CH( $CH_3$ )-benzofuranilo, -CH( $CH_3$ )-benzotiofenilo, -CH( $CH_3$ )-carbazolilo, -CH( $CH_3$ )-imidazolilo, -CH( $CH_3$ )-tiazolilo, -CH( $CH_3$ )-isoxazolilo, -CH( $CH_3$ )-pirazolilo, -CH( $CH_3$ )-isotiazolilo, -CH( $CH_3$ )-quinolilo, -CH( $CH_3$ )-isoquinolilo, -CH( $CH_3$ )-piridazilo, -CH( $CH_3$ )-pirimidilo, -CH( $CH_3$ )-pirazilo y similares.

El término "heterocicliloxi" representa un grupo heterociclilo unido al átomo adyacente mediante un oxígeno.

Cuando hay un átomo de azufre presente, el átomo de azufre puede estar a diferentes niveles de oxidación, a saber, S, SO, SO<sub>2</sub> o SO<sub>3</sub>. Todos estos niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando hay un átomo de fósforo presente, el átomo de fósforo puede estar a diferentes niveles de oxidación, a saber, POR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o PO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo C<sub>6-18</sub>; o dos tomados juntos (con o sin oxígenos) forman un heterociclo de 5 a 10 miembros. Todos estos niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto concreto del compuesto de las Fórmulas de la invención, por ejemplo, un "grupo arilo opcionalmente sustituido," se refiere a un resto que tiene ninguno, uno o más sustituyentes.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados independientemente por un sustituyente distinto de hidrógeno. Los grupos divalentes también pueden estar

sustituídos de forma similar. Salvo que se indique lo contrario, los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a,  $-X$ ,  $-R^b$ ,  $-O-$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^b_2$ ,  $-N^+R^b_3$ ,  $=NR^b$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-NHC(=O)NR^b_2$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-OS(=O)_2OR^b$ ,  $-S(=O)_2NR^b_2$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-OP(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(O^-)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)O$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)SR^b$ ,  $-C(S)SR^b$ ,  $-C(O)NR^b_2$ ,  $-C(S)NR^b_2$ ,  $-C(=NR^b)NR^b_2$ , en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada  $R^b$  es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o un resto profármaco. Los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma similar. Salvo que se indique lo contrario, cuando se usa el término "sustituido" junto con grupos, tales como arilalquilo, que tienen dos o más restos susceptibles de sustitución, los sustituyentes pueden estar unidos al resto arilo, el resto alquilo o ambos.

Los expertos en la materia reconocerán que cuando restos, tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. están sustituidos con uno o más sustituyentes, como alternativa, estos pueden denominarse restos "alquileno", "arileno", "heterocicileno", etc. (es decir, que indica que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos "alquilo", "arilo", "heterociclilo" precursores se han reemplazado con el o los sustituyentes indicados). Cuando restos tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. se denominan en el presente documento como "sustituídos" o se muestra diagramáticamente que están sustituidos (u opcionalmente sustituidos, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes varía de cero a un número entero positivo), entonces los términos "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. se entiende que son intercambiables con "alquileno", "arileno", "heterocicileno", etc.

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye tales formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos pueden ser susceptibles de esterificación. En el presente documento se describen ésteres y otros derivados y formas profármaco fisiológicamente funcionales del compuesto.

"Éster" significa cualquier éster de un compuesto en el que cualquiera de las funciones  $-COOH$  de la molécula está reemplazada por una función  $-C(O)OR$  o en el que cualquiera de las funciones  $-OH$  de la molécula están reemplazadas por una función  $-OC(O)R$ , en la que el resto R del éster es cualquier grupo que contenga carbono que forme un resto éster estable, incluyendo, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y derivados sustituidos de los mismos.

El término "profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, principio activo, como resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o una o más reacciones químicas metabólicas. Por tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo. Entre los ejemplos de profármacos se incluyen restos de éster, restos de amonio cuaternario, restos de glicol y similares.

Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otros restos de Fórmula I o II deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I que tienen esta estabilidad se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la presente invención incluye tales formas.

Un compuesto de Fórmula I o III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o pseudopolimorfos diferentes. Como se usa en el presente documento, polimorfismo cristalino se refiere a la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo sucede generalmente como una respuesta a cambios en la temperatura, en la presión o en ambos. El polimorfismo también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica, tales como los patrones de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en empaquetamiento entre conformeros diferentes de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino se refiere a la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en estructuras cristalinas diferentes. Los pseudopolimorfos de la presente invención puede existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en empaquetamiento entre conformeros diferentes de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula I o III y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no existe orden a gran escala de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica del mismo modo cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Se pueden usar aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los

compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales, o pueden ser capaces de existir de otro modo en forma de múltiples estereoisómeros. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. También se incluyen dentro del alcance de la invención, los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como mezclas equilibradas totalmente o parcialmente de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores en forma de mezclas con isómeros de los mismos, en los que uno o más centros quirales están invertidos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereómeros en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

"Atropisómeros" se refiere a los estereoisómeros de un compuesto resultantes de la rotación oculta sobre enlaces simples en la que la barrera de tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento del conformero individual. Los atropisómeros muestran quiralidad axial. Los atropisómeros pueden equilibrarse térmicamente y la barrera de interconversión puede medirse cinéticamente. La atropisomería puede producirse además de la presencia de otras formas de isomería quiral.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro.

Un estereoisómero específico pueden también denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismo, tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas, y la presente invención abarca todas estas formas.

Habitualmente, pero no de forma absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas, tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos, tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos, tales como aspartato y glutamato; sales de metal alcalino, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitlohexilamina y sal de N, N'-dibenciletildiamina; y sales con aminoácido básico, tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.



El modificador "aproximadamente" usado junto con una cantidad es inclusivo del valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

- 5 Siempre que un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas



- 10 indican el sitio de uniones de enlace covalente a las subestructuras contiguas, grupos, restos o átomos.

- Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque únicamente puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas están contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de ene-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, y tetrazol, y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.
- 15

- Algunos sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I o III pueden estar presentes en un grado recurrente. En este contexto, "sustituyente recurrente" significa que un sustituyente puede enumerar otro caso de sí mismo. Las múltiples enumeraciones pueden ser directas o indirectas a lo largo de una secuencia de otros sustituyentes. Debido a la naturaleza recurrente de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos puede estar presente en cualquier realización dada. Alguien con una habilidad común en la técnica de química médica comprende que el número total de tales sustituyentes está limitado razonablemente por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas, tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación, tales como la actividad frente al objetivo pretendido, y propiedades prácticas tales como la facilidad de síntesis. Los sustituyentes recurrentes pueden ser un aspecto pretendido de la invención. Alguien con una habilidad común en la técnica de química médica comprende la versatilidad de tales sustituyentes. En la medida en que estén presentes sustituyentes recurrentes en una realización de la invención, estos pueden enumerar otro caso de sí mismos, 0, 1, 2, 3 o 4 veces.
- 20
- 25
- 30

Los compuestos de Fórmula I o III también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no limitantes es estos isótopos incluyen D, T, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>18</sup>O y <sup>15</sup>N.

### 35 Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos profármacos y grupos protectores químicos.

- Los grupos protectores están disponibles, se conocen y se usan habitualmente y se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión de qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo químico protector "PG" dependerán de la química de la reacción que se va a proteger (por ejemplo, ácida, básica, oxidativa, reductora u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no lo son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, se usará un PG para proteger grupos funcionales, tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, por tanto, previene reacciones secundarias o, por otra parte, facilita la eficacia de la síntesis. El orden de la desprotección para producir grupos libres desprotegidos depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar y puede producirse en cualquier orden según determine el experto.
- 40
- 45
- 50

- Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos-OH (tanto hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, como otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como comprenderán los expertos en la materia y están incluidos con las amidas, como se trata a continuación.
- 55

- Un muy gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida, y sus correspondientes reacciones de escisión química, se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), que se incorpora al
- 60

presente documento por referencia en su totalidad. En particular, el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, el Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, el Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, el Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, el Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos véase Greene como se expone más adelante. Tales grupos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

#### Grupos protectores formadores de éter y éster

Los grupos formadores de éster incluyen: (1) grupos formadores de éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamidoato, ésteres de fosforiato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de éster de carboxilo y (3) grupos formadores de éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato y sulfinato.

#### Metabolitos de los compuestos de la invención

Los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Tales productos se suelen identificar preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo,  $^{14}\text{C}$  o  $^3\text{H}$ ) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que produzca el metabolismo (normalmente de alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos, que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad anti-infecciosa por sí mismos.

Las definiciones y sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los compuestos de la presente invención se describen e ilustran en el presente documento. Debe entenderse por un experto en la materia que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado alguna especie o compuesto inutilizable. "Especies o compuestos inutilizables" se refiere a estructuras de compuesto que violan principios científicos relevantes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables como para permitir aislamiento y formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

#### Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, sustancias deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a una administración distintas a la oral, serán, en general, isotónicas. Todas las formulaciones contendrán de forma opcional excipientes tales como los que se exponen en el Manual de excipientes farmacéuticos (1986), incorporado al presente documento por referencia en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes, tales como EDTA, carbohidratos, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmeltilcelulosa, ácido salicílico y similares. El pH de las formulaciones oscila desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible que los principios activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, para su uso tanto humano como veterinario, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El(los) vehículo(s) tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocido en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporado al presente documento por referencia en su totalidad. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. Por lo general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades

discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, que contienen cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

5 Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma suelta tal como de polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse  
10 moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o ranurarse y, de forma opcional, se formulan de forma que se proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

15 Para su administración en el ojo o en otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica que contiene el (los) principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, de 0,075 a 20 % p/p (incluyendo el(los) principio(s) activo(s) en un intervalo entre 0,1 % y 20 % en incrementos de 0,1 % p/p tales como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente de 0,2 a 15 % p/p y lo más preferentemente de 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse  
20 en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % en peso/peso de un alcohol polihídrico, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas  
25 pueden incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel o de otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de un modo conocido. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como emulgente), comprende de forma deseable una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el o los emulsionantes con o sin estabilizantes forman la denominada cera emulsionante y la cera junto con  
30 el aceite y la grasa forma la denominada base ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulsionantes y estabilizantes de la emulsión para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.  
40

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.  
50

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración planeado. Cuando se usan para uso oral se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipiente atóxico farmacéuticamente aceptable, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los  
55  
60  
65

comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material con retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

5 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tales como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosas puede contener también uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

25 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los que se exponen más adelante y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

30 Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran mediante los divulgados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes o colorantes.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida o mezclas de estos. Entre los agentes emulsionantes adecuados se incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitano. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se incluyen agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse igualmente ácidos grasos, tales como ácido oleico,.

60 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una única forma farmacéutica variará en función del huésped tratado y el modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación de liberación sostenida destinada para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1.000 mg de material activo combinado con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo que puede variar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por ml de solución, con objeto de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

65

Las formulaciones adecuadas para su administración en el ojo incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente, preferentemente, en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 % en peso/peso, ventajosamente del 0,5 al 10 %, particularmente aproximadamente del 1,5 % en peso/peso.

5 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden al principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o detragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

10 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

15 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500  $\mu\text{m}$  (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500  $\mu\text{m}$  en incrementos, tales como 0,5  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$ , 30  $\mu\text{m}$ , 35  $\mu\text{m}$ , etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o mediante inhalación a través de la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o en polvo seco se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales y pueden liberarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones víricas, tal como se describe en el presente documento.

20 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen, además del principio activo, los vehículos que en la materia se sabe que son apropiados.

25 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones; bacteriostáticos y solutos, que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

30 Las formulaciones se presentan en envases de monodosis o de multidosis, por ejemplo, ampollas y viales precintados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

35 Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados en lo que antecede, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

40 Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar liberación controlada del principio activo para permitir la dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. En consecuencia, la invención también ha proporcionado composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

45 La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis menores) o contra una infección vírica activa, del método de administración y de la formulación farmacéutica, y serán determinados por el profesional clínico mediante el uso de los estudios convencionales de ajuste de la dosis. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; normalmente, de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; más normalmente, de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día; lo más normalmente, de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará desde 1 mg hasta 1.000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

50 En aún otra realización, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 Vías de administración

uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento principios activos) se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen las vías oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación, , incluyendo la terapia de combinación para el VHC

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más agentes activos. Entre los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas se incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intrón), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intrón A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa- 2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilada) y belerofon,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidine),
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 y ITMN-191 (R-7227),
- 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231 B,
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina y MitoQ,
- 6) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,
- 7) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,
- 8) inhibidores de la NS5A del VHC, *por ejemplo*, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,
- 9) agonistas de TLR-7, *por ejemplo*, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,
- 10) inhibidores de la ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,
- 11) inhibidores del IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,
- 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,
- 13) otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib).
- 14) antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGCoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragózico);
- 15) antagonistas del receptor de la angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;
- 16) inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, por ejemplo, captoprilo, zofenoprilo, enalaprilo, ramiprilo, quinaprilo, perindoprilo, lisinoprilo, benazeprilo, fosinoprilo;
- 17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y
- 18) antagonistas de endotelina, por ejemplo bosentán y ambrisentán.

En aún otra realización, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un agente activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En aún otra realización, la presente solicitud proporciona una combinación de un agente farmacéutico con dos o más agentes terapéuticos en una forma de dosificación unitaria. De este modo, también es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o

más de otros agentes activos en una forma de dosificación unitaria. La terapia de combinación puede administrarse como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

- 5 La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes activos, tal que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más agentes activos están presentes en el cuerpo del paciente.
- 10 La coadministración incluye la administración de unidades de dosis de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias del uno o más otros agentes activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención a los segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes activos. Por ejemplo, puede administrarse primero una dosis individual de un compuesto de la invención, seguida, a los segundos o minutos, de la administración de una dosis individual de uno o más de otros agentes activos. Como alternativa, puede administrarse primero una dosis individual de uno o más de otros agentes activos, seguida de la administración de una dosis individual de un compuesto de la invención a los segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis individual de un compuesto de la invención, seguida, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis individual de uno o más de otros agentes activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis individual de uno o más de otros agentes activos, seguida, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis individual de un compuesto de la invención.

El tratamiento de combinación puede proporcionar “sinergia” y “efecto sinérgico”, es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) coformulan y administran o dispensan de manera simultánea en una formulación combinada; (2) administran de forma alternativa o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta. Cuando se administran en terapia alterna, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o dispensan de forma secuencial, por ejemplo, en comprimidos, pastillas o cápsulas separados o mediante diferentes inyecciones en jeringas distintas. En general, durante la terapia alterna, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

35 La presente solicitud divulga un compuesto para su uso en métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o III o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto preferido, el compuesto de Fórmula I o III es, al menos, 70 % de un diaestereómero sencillo, 80 % de un diaestereómero sencillo, 90 % de un diaestereómero sencillo, o, lo más preferentemente, 95 % de un diaestereómero sencillo.

40 La presente solicitud también divulga un compuesto para su uso en métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o III o una sal, solvato y/o éster y al menos un agente terapéutico activo adicional. En un aspecto preferido, el compuesto de Fórmula I o III es, al menos, 70 % de un diaestereómero sencillo, 80 % de un diaestereómero sencillo, 90 % de un diaestereómero sencillo, o, lo más preferentemente, 95 % de un diaestereómero sencillo.

45 La presente solicitud también divulga un compuesto para su uso en métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o III o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC. En un aspecto preferido, el compuesto de Fórmula I o III es, al menos, 70 % de un diaestereómero sencillo, 80 % de un diaestereómero sencillo, 90 % de un diaestereómero sencillo, o, lo más preferentemente, 95 % de un diaestereómero sencillo.

60 En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o III o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un paciente. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de Fórmula I o III es, al menos, 70 % de un diaestereómero sencillo, 80 % de un diaestereómero sencillo, 90 % de un diaestereómero sencillo, o, lo más preferentemente, 95 % de un diaestereómero sencillo.

65 En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o III o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una infección por VHC. En un aspecto

preferido de esta realización, el compuesto de Fórmula I o III es, al menos, 70 % de un diaestereómero sencillo, 80 % de un diaestereómero sencillo, 90 % de un diaestereómero sencillo, o, lo más preferentemente, 95 % de un diaestereómero sencillo.

- 5 Como apreciarán los expertos en la materia, a la hora de tratar una infección vírica, tal como VHC, dicho tratamiento puede caracterizarse de diversas formas y medirse mediante diversos criterios de evaluación. El ámbito de la presente invención pretende incluir todas estas caracterizaciones.

### Ejemplos de síntesis

- 10 Determinadas abreviaturas y acrónimos se usan en la descripción de los detalles experimentales. Aunque el experto en la materia entenderá la mayoría de ellos, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

- 15 Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo,
ACN	acetonitrilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
dba	dibencilidenoacetona
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
gr	grados
DIAD	di-isopropilazodicarboxilato
DIEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ES, IEN	ionización por electronebulización



ES 2 626 150 T3

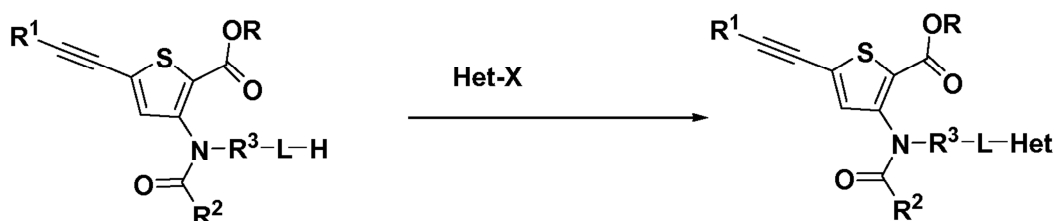
Abreviatura	Significado
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de monometoxitritilo
m/z o m/e	proporción masa a carga
MH <sup>+</sup>	masa más 1
MH <sup>-</sup>	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o em	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidina
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TES	trietilsililo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	trietilamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tic	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
xantfos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

### Esquemas generales

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante diversas rutas con etapas formadoras de enlaces clave, según se indica en los Esquemas A-C, en los que el sustituyente de carboxilato R indica bien un grupo protector, tal como un éster de alquilo (cuando sea necesario), o bien el propio ácido libre. Los grupos protectores de éster de alquilo se retiran convenientemente mediante una saponificación con un hidróxido de un metal alcalino en un disolvente prótico, tal como agua o un alcohol, y puede facilitarse mediante el uso de mezclas disolventes etéreas y/o calentamiento. Como alternativa, pueden retirarse mediante desalquilación a través del calentamiento con un haluro de un metal alcalino en un disolvente aprótico. Como se apreciará, los sustituyentes en Het pueden modificarse posteriormente a otras etapas formadoras de enlaces mediante, por ejemplo, N-oxidación con un oxidante típico, tal como ácido metacloroperbenzoico en un disolvente, tal como diclorometano, O-desalquilación a través del tratamiento con un reactivo, tal como tribromuro de boro en un disolvente tal como diclorometano, o hidrólisis.

15

#### Esquema A

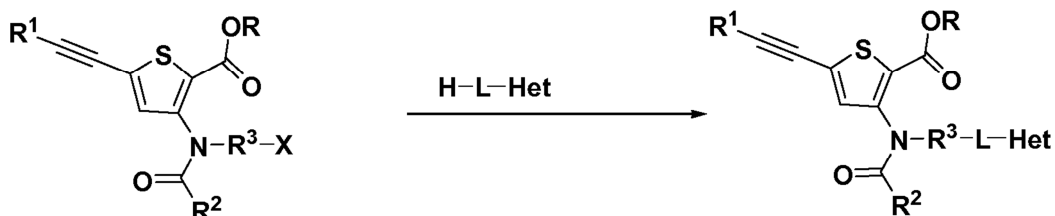


20

El enlace entre L y Het puede formarse mediante el desplazamiento del X en Het, en el que X es un grupo saliente, tal como un resto haluro sulfonato, sulfonato o fosfato. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante desprotonación de L-H con una base tal como hidruro de sodio o hexametildisilazida de potasio, o estar facilitada por la presencia de una amina terciaria; puede llevarse a cabo en varios disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO, y puede acelerarse mediante calentamiento.

25

#### Esquema B

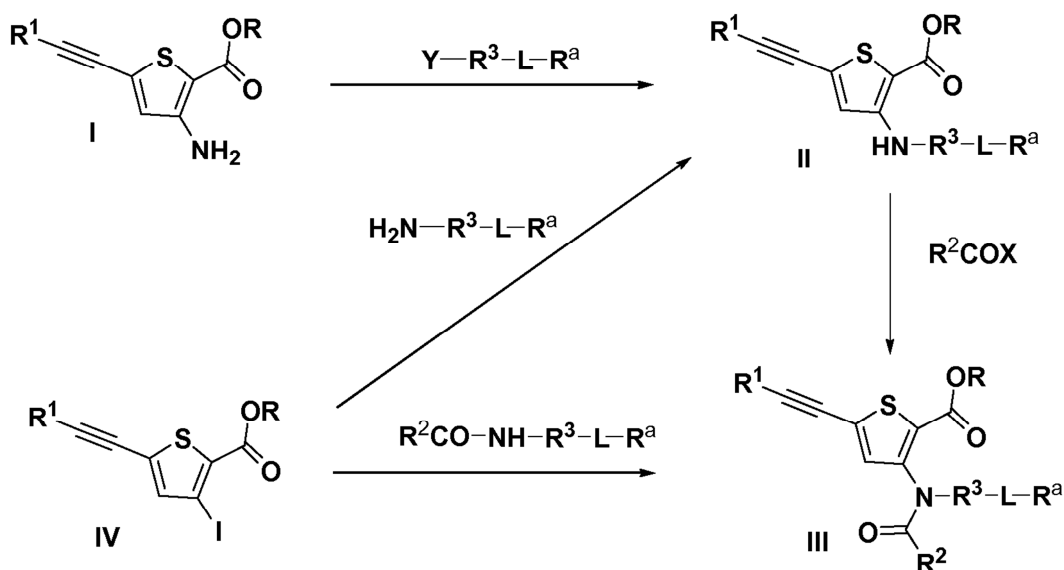


30

El enlace entre  $R^3$  y L puede formarse mediante desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente X en  $R^3$ . El grupo saliente puede variar ampliamente e incluye, pero no se limita a los mismos, restos haluro, carboxilato, sulfonato, sulfonato o fosfato, y puede generarse a partir del correspondiente alcohol *in situ* a través de un tratamiento con reactivos tales como azodicarboxilatos de dialquilo. La reacción también puede estar facilitada por la desprotonación de  $Het-L-H$  con una base, tal como hidruro de sodio o hexametildisilazida de potasio, o estar facilitada por la presencia de una amina terciaria; puede llevarse a cabo en varios disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO, y puede acelerarse mediante calentamiento.

35

## Esquema C

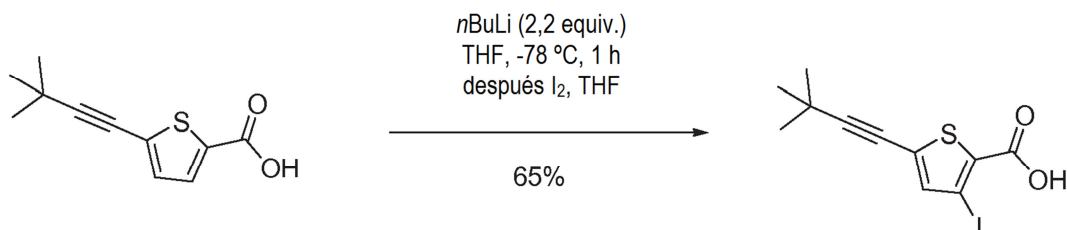


- 5 El material de partida del esquema A puede sintetizarse según se representa en el esquema C. Pueden generarse 3-aminotiofenos sustituidos mediante aminación reductora de  $Y-R^3-L-R^a$  (en la que  $Y$  indica un aldehído o una cetona, y  $R$  y  $R^a$  y representan grupos protectores opcionales), o mediante alquilación directa (en la que  $Y$  indica un grupo saliente, tal como un resto haluro, sulfinato, sulfonato o fosfato) del 3-aminotiofeno I (véase la solicitud de patente WO2008/58393). En último caso, la alquilación puede estar facilitada por la desprotonación de la amina con una base, tal como hidruro de sodio o hexametildisilazida de potasio, y puede llevarse a cabo en varios disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO, y puede acelerarse mediante calentamiento. En los casos en los que  $R^3$  es aromático, la reacción puede estar catalizada por Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174). Como alternativa, puede generarse II mediante acoplamiento de una amina con un 3-yodotiofeno IV catalizado por Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174). La amina II se convierte en la amida III mediante acilación con un derivado de un ácido carboxílico, tal como cloruro de acilo o anhídrido en presencia de una base tal como piridina o una amina terciaria en un disolvente inerte, tal como diclorometano. Como alternativa, IV puede convertirse en III directamente mediante amidación catalizada por Cu (J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421-7428).

- 20 El material de partida para el esquema B puede generarse de una forma análoga, siendo generado el grupo saliente  $X$  en una etapa final mediante métodos habituales a partir del alcohol precursor.

A continuación se ilustra la síntesis del yodotiofeno IV para el caso en el que  $R^1 = tBu$  y pueden sintetizarse otras variantes de una forma análoga:

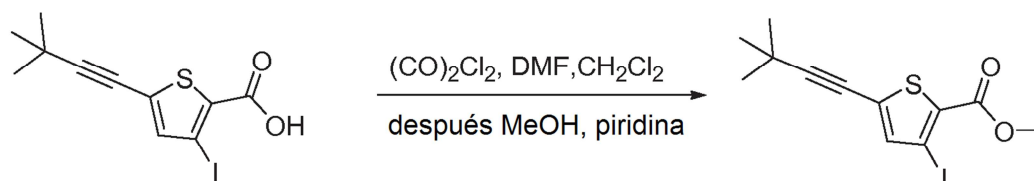
## Esquema D



- 25 A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (6,2 g, 30 mmol; véase la solicitud de patente US5861421) en THF (100 ml) se añadió una solución de  $nBuLi$  (2,0 M en pentano, 33 ml, 66 mmol) a través de un embudo de adición a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Tras la adición, la reacción se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Lentamente se añadió una solución de  $I_2$  (7,7 g, 30 mmol) en THF (100 ml) (aproximadamente 15 min) al matraz. Después de 10 minutos adicionales, la reacción se inactivó con HCl 1N (50 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en éter (500 ml). La solución orgánica se lavó con  $Na_2S_2O_3$  1M (100 ml x 2), salmuera (100 ml) y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos), para dar ácido 5-(3, 3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico

(5,9 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

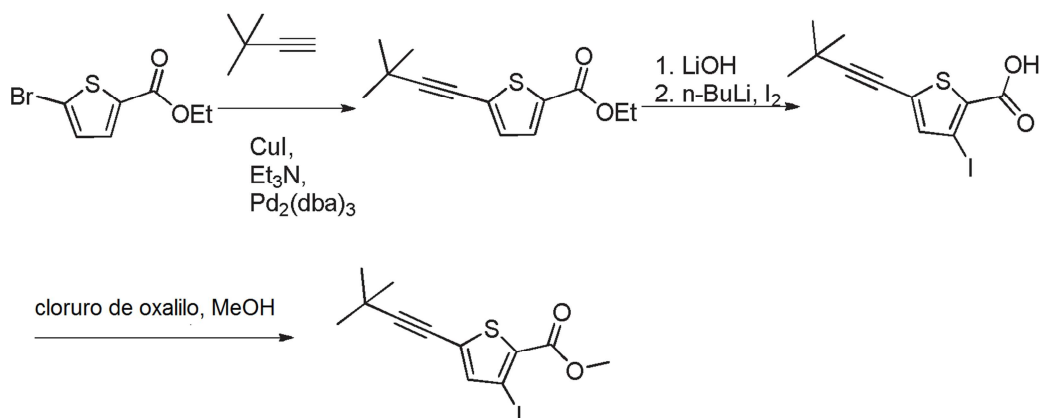
### Esquema E



- 5 A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20  $\mu$ l) en diclorometano seco (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (508  $\mu$ l, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos, la reacción se concentró al vacío para eliminar los volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y en metanol (5 ml) y se agitó durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre éter (150 ml) y una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (835 mg, 80 %).

### Síntesis de éster etílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico

### Esquema 8



- 15 Una mezcla de éster etílico del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico (7 g, 30 mmol), yoduro de cobre (1,2 g, 6 mmol), trietilamina (20 ml) en DMF (100 ml) se desgasificó en un frasco a presión de 350 ml. Después, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,1 g, 3 mmol) y 3,3-dimetil-but-1-ino (18,3 ml, 150 mmol) y se calentaron a 80 grados durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua. Después de secar y concentrar, el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 6,9 g (95 %) del éster etílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo.

- 25 A una solución del éster etílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (6,9 g) en THF (100 ml) se añadió  $\text{LiOH}$  (1,5N, 100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se acidificó con  $\text{HCl}$  a  $\text{pH} = 2$ , después se eliminaron los volátiles al vacío. El sólido de color beige resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, después se secó durante una noche para dar 6,2 g del producto, que se usó sin purificación adicional.

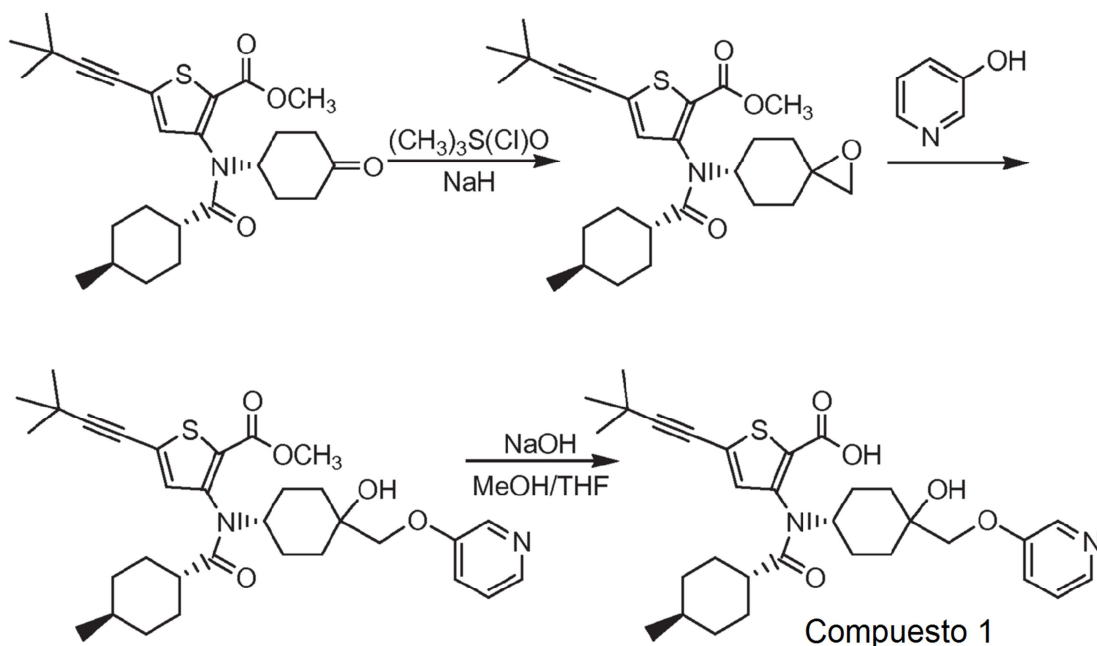
- 30 A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (6,2 g, 30 mmol; véase la solicitud de patente US5861421) en THF (100 ml) se añadió una solución de  $n\text{BuLi}$  (2,0 M en pentano, 33 ml, 66 mmol) a través de un embudo de adición a  $-78^\circ\text{C}$ . Tras la adición, la reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Lentamente se añadió una solución de  $\text{I}_2$  (7,7 g, 30 mmol) en THF (100 ml) (aproximadamente 15 min) al matraz. Después de 10 minutos adicionales, la reacción se inactivó con  $\text{HCl}$  1N (50 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en éter (500 ml). La solución orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1M (100 ml x

2), salmuera (100 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos), para dar ácido 5-(3, 3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (5,9 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20  $\mu\text{l}$ ) en diclorometano seco (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (508  $\mu\text{l}$ , 6,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos, la reacción se concentró al vacío para eliminar los volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y en metanol (5 ml) y se agitó durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre éter (150 ml) y una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (835 mg, 80 %).

Compuesto ácido 1- 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(N-(4-hidroxi-4-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)tiofen-2-carboxílico.

15



- Se añadió  $\text{NaH}$  (36 mg de una dispersión al 60 % de aceite, 0,90 mmol) en porciones a una solución de cloruro de trimetilsulfonio (116 mg, 0,90 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, gota a gota se añadió una solución de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (343 mg, 0,75 mmol) (documento WO 2008/058393) en THF (2,0 ml). Después de 3 horas, se añadió salmuera, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, para dar una espuma clara. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con metanol al 5 % en diclorometano proporcionó el producto (216 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

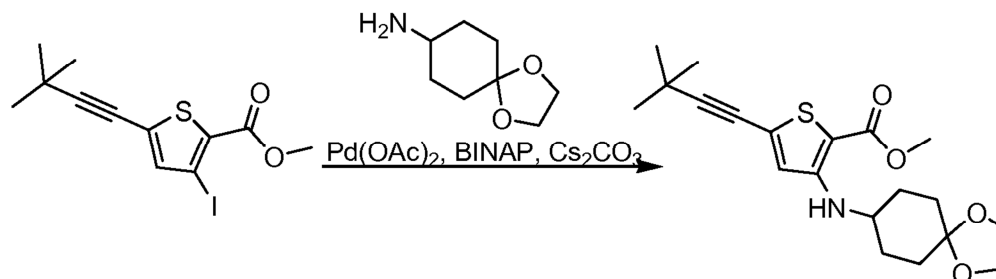
- Se añadió  $\text{NaH}$  (20 mg de una dispersión al 60 % de aceite, 0,50 mmol) a una solución de 3-hidroxipiridina (48 mg, 0,50 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución del epóxido de la etapa previa (216 mg, 0,46 mmol) en DCM (2,0 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con 5 % de  $\text{LiCl}$  acuoso, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, para dar un residuo de color naranja oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con metanol al 5 % en diclorometano proporcionó el producto deseado (87 mg) que se contaminó con una impureza sin identificar. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- Se añadió una solución de  $\text{NaOH}$  1,0N (0,50 ml) a una solución del éster metílico de la etapa anterior (87 mg, 0,15 mmol asumidos) en THF (0,75 ml) y metanol (0,75 ml) a 0 °C. Después de 1 hora, la reacción se concentró a máxima sequedad para dar una goma de color naranja que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (4 mg, 1,3 % para dos etapas) como la sal de ácido trifluoroacético. MS (m/z): 553,0 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC: 3,36 min (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 15- Compuesto 2: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-hidroxi-4-(tetrahydrofuran-3*R*-iloximetil)-ciclohexil1-(4-

metil-ciclohexanocarbonil)-amino1-tiofen-2-carboxílico

Síntesis of éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilamino)-tiofen-2-carboxílico

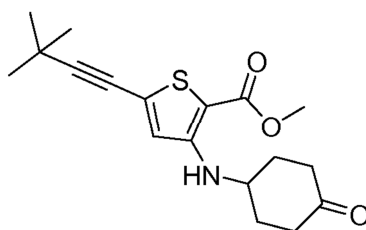


5

Una mezcla de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico(0,5 g, 1,5 mmol), acetato de paladio (0,033 g, 0,15 mmol), BINAP (0,093 g, 0,15 mmol), carbonato de cesio (0,733 g, 2,25 mmol) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamina (0,706 g, 4,5 mmol) en tolueno (8 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub>, después se calentó a 110 °C durante 8 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % de hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 50 %. MS (m/z): 378,1 [M+H]; Tiempo de retención en HPLC: 5,12 min (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

10

15 Síntesis de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-(4-oxo-ciclohexilamino)-tiofen-2-carboxílico



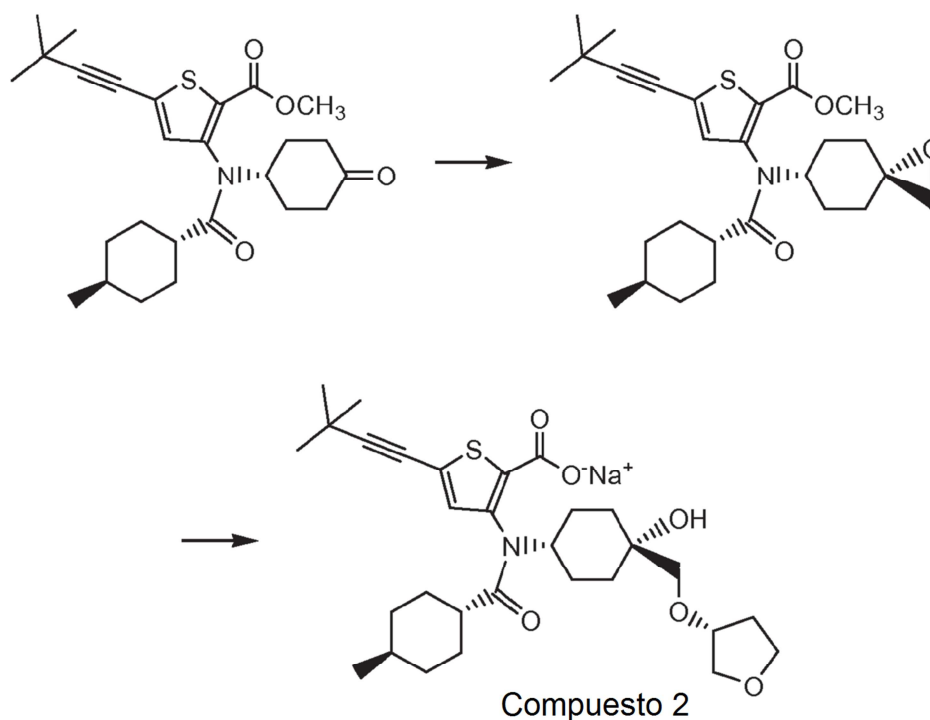
T

Una mezcla de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(4-oxo-ciclohexilamino)-tiofen-2-carboxílico(0,5 g, 1,5 mmol) y HCl (24 mmol, 4M HCl) en THF/H<sub>2</sub>O (6 ml) se calentó a 45 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3X100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 X 100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró para dar el compuesto del título con un rendimiento del 96 %. MS (m/z): 334,1 [M+H]; Tiempo de retención en HPLC: 4,530 min (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

20

25

Esquema 7

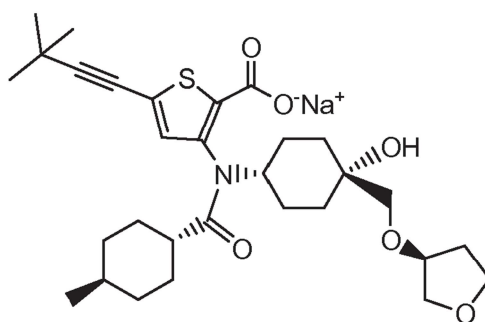


Se añadió NaH (140 mg de una dispersión al 60 % de aceite, 3,50 mmol) en porciones a una solución de cloruro de trimetilsulfonio (452 mg, 3,51 mmol) en DMF (8,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, gota a gota se añadió una solución de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (1,34 g, 2,93 mmol) en THF (8,0 ml). Después de 3 horas, se añadió salmuera y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, para dar un aceite amarillo viscoso. La trituración con éter etílico y hexanos proporcionó éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metilciclohexanocarbonil)-(1-oxa-espiro[2,5]oct-6-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (509 mg, 37 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadió NaH (55 mg de una dispersión al 60 % de aceite, 1,37 mmol) a una solución de (*R*)-(-)-3-hidroxitetrahydrofurano (120 mg, 1,36 mmol) en THF seco (4,0 ml) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxa-espiro[2,5]oct-6-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (125 mg, 0,265 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 2,5 días. La reacción se enfrió y se evaporó hasta sequedad para dar un residuo marrón que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice  $\text{C}_{18}$  de fase inversa (100 % de agua a 10 % de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-hidroxi-4-(tetrahydrofuran-3*R*-iloximetil)-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (30 mg, 20 %) en forma de un sólido incoloro. MS (*m/z*): 546,0 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,32 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 16- Compuesto 3: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-hidroxi-4-(tetrahydrofuran-3*S*-iloximetil)-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico

25



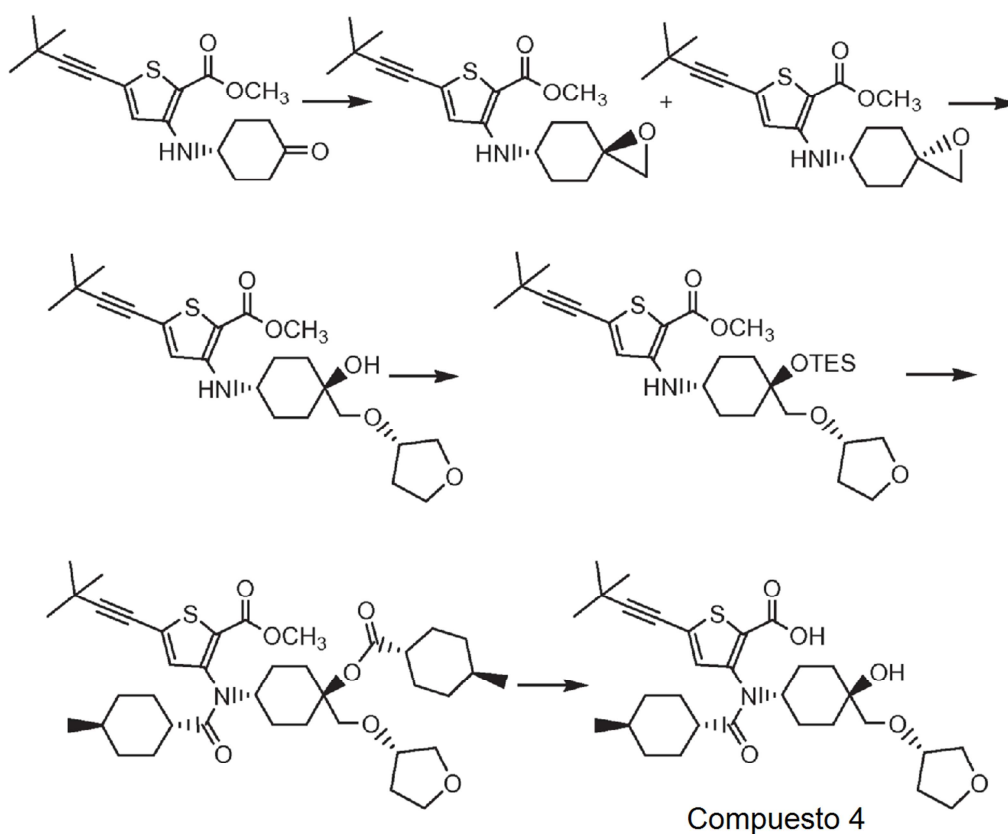
Compuesto 3

El compuesto 3 (32 mg, 21 %) se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 15, usando (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofurano en lugar de (R)-(-)-3-hidroxitetrahydrofurano: MS (m/z): 546,0 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,32 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 20- Compuesto 4: Síntesis de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-metilciclohexanocarboniloxi]-4-tetrahydro-furan-3-iloximetil]-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico

10

Esquema 11



Compuesto 4

Se añadió NaH (370 mg de una dispersión al 60 % de aceite, 9,25 mmol) en porciones a una solución de yoduro de trimetilsulfonio (1,88 g, 9,25 mmol) en DMF (16,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, una solución de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-oxo-ciclohexilamino)-tiofen-2-carboxílico (1,10 g, 3,30 mmol) en THF (16,0 ml) se añadió gota a gota. Después de 3 horas, se añadió salmuera y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, para dar un aceite amarillo viscoso. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Teledyne Isco Redisepp Rf Gold™) con diclorometano dio los dos isómeros de epóxido, el primero de los cuales en eluir se aisló como el éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1-oxa-espiro [2,5] oct-6-ilamino]-

20



tiofen-2-carboxílico (400 mg, 35 %) en forma de un sólido incoloro.

Una solución de (S)-(+)-3- hidroxitetrahydrofurano (259 mg, 2,94 mmol) en NMP seco (1ml) se añadió a una solución de KOtBu (271 mg, 2,42 mmol) en NMP seco (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió una solución de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(1-oxa-espiro[2,5]oct-6-ilamino]-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 0,576 mmol) en NMP seco (4.0 ml) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 40 °C durante 24 horas. La reacción se vertió en agua helada, se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con ácido cítrico al 5 % a pH = 5-6 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con LiCl al 5 %, salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite marrón que se suspendió en diclorometano/MeOH (5,0 ml/1,0 ml) y se trató con la adición gota a gota de TMSCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (0,35 ml, 0,692 mmol, 2M en hexano). Tras 20 minutos, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Teledyne Isco Redisep Rf Gold™) eluyendo con diclorometano al 100 % a acetato de etilo al 20 /diclorometano, para dar éster metílico de ácido 5 (3,3-dimetil-but-1-inil)-3- [4-hidroxi-4-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)-ciclohexilamino]-tiofen-2-carboxílico (120 mg, 48 %) en forma de un sólido incoloro.

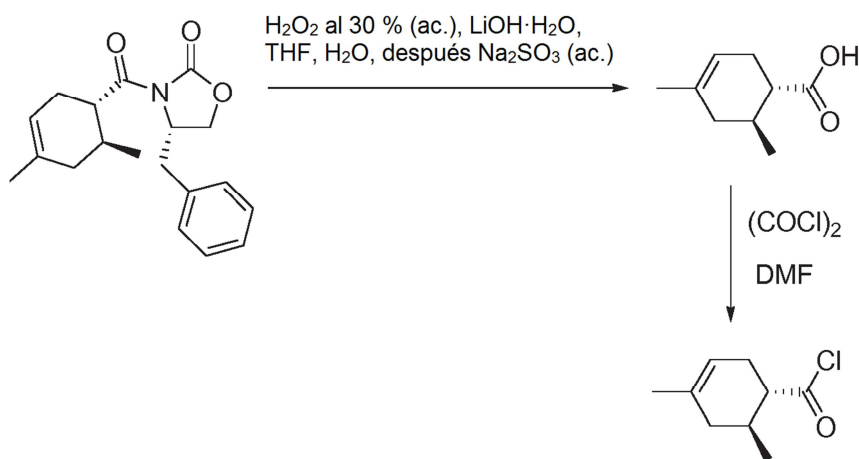
Se añadió trietilamina (1,02 ml, 7,34 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-hidroxi-4-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)-ciclohexilamino]-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 0,459 mmol) en diclorometano (12,0 ml). Después de 10 minutos, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió TESOTf (0,87 ml, 3,85 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, se inactivó con la adición de hielo, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna con de 0 a 20 % de acetato de etilo/hexano para dar éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-hidroxi-4-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)-4-trietilsilaniloxi-ciclohexilamino]-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Se disolvió el éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-hidroxi-4-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)-4-trietilsilaniloxi-ciclohexilamino]-tiofen-2- carboxílico (200 mg, 0,36 mmol) en piridina (2 ml). Después de 10 minutos, gota a gota se añadió cloruro de 4-metil-ciclohexanocarbonilo (233 mg, 1,44 mmol). La solución de reacción se calentó a 110 °C durante la noche y después se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo/hexano (0 a 20 %) para dar éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-metil-ciclohexanocarboniloxi)-4-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico (80 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro.

Gota a gota se añadió NaOH (1,17 ml de una solución acuosa 1,0N) a una solución de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-metil-ciclohexanocarboniloxi)-4-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico (80 mg, 0,117m mol) en metanol (2 ml)/THF (2ml)/ H<sub>2</sub>O (2ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70 °C durante la noche y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC con CH<sub>3</sub>CN (0,1 % de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto 4 (23,3 mg, 36 %) en forma de un sólido incoloro. MS (m/z): 546,0 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,169 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Síntesis de ácido (1S, 6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico y cloruro ácido

### Esquema 2



La 4S-bencil-3-(4,6S-dimetil-ciclohex-3-en-1 S-carbonil)-oxazolidin-2-ona, preparada de un modo similar al descrito

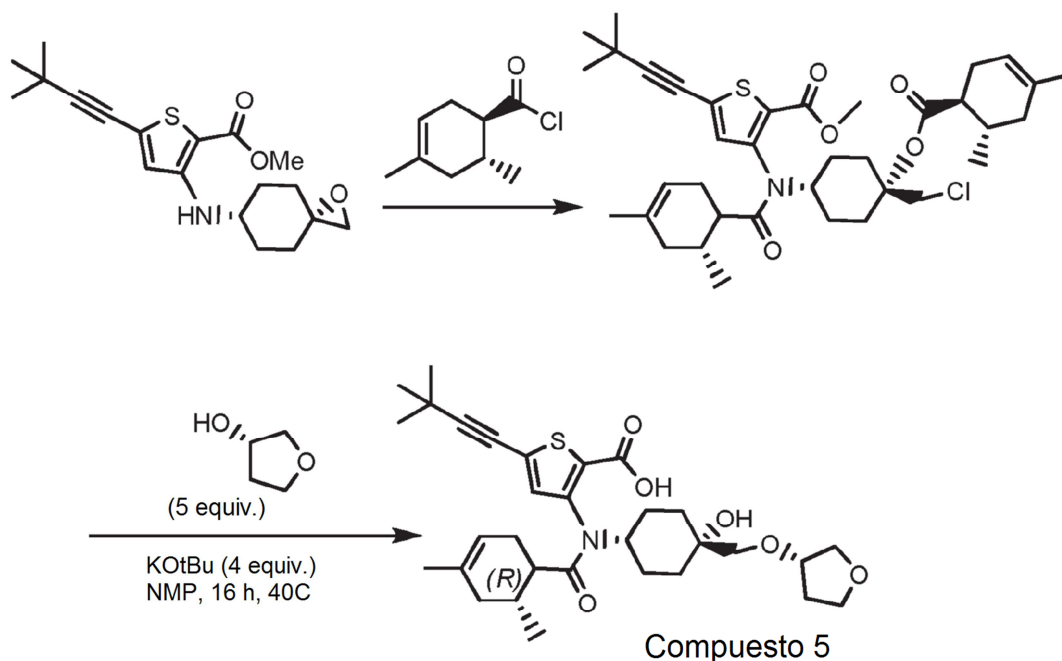
en. Am. Chem. Soc. 110(4), 1988, 1238-1256, se disolvió en THF (1.000 ml) y H<sub>2</sub>O (350 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (36 ml, 354 mmol) lentamente, seguido de LiOH·H<sub>2</sub>O(s) (9,90 g, 263 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (60 g, 472 mmol) H<sub>2</sub>O (400 ml) y se añadió muy lentamente a la mezcla de reacción enfriada. La solución se agitó durante 1 hora, se separaron las capas. Las capas orgánicas se eliminaron a presión reducida. La capa acuosa se añadió de nuevo al concentrado orgánico y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 500 ml). Se ajustó el pH acuoso a 2 con la adición lenta de HCl concentrado. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (4 x 300 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminaron los compuestos orgánicos a presión reducida y se coevaporaron con hexanos, para proporcionar ácido (1*S*, 6*S*)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico (14,14 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

El ácido 4,6-*S*-dimetil-ciclohex-3-en-1-*S*-carboxílico (944 mg, 6,17mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se añadió DMF (20 µl). La solución se enfrió hasta 0 °C y después se añadió lentamente (COCl)<sub>2</sub> (700 µl, 7,38 mmol) a la solución. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 hora y después se concentró. El residuo se suspendió en hexanos y se concentró; esta coevaporación en hexanos se repitió una vez más. El cloruro ácido se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 23- Compuesto 5: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(4,6*R*-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil)-[4-hidroxi-4-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico

20

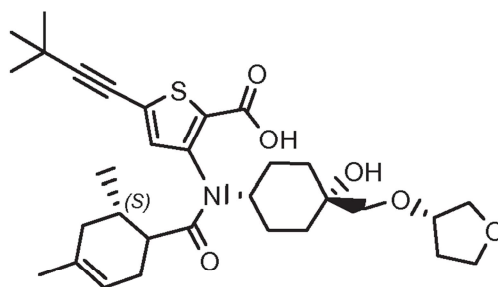
Esquema 12



El éster metílico de ácido del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(1-oxa-espiro [2,5] oct-6-ilamino)-tiofen-2- carboxílico del mismo modo que en el proceso del esquema 11 anterior usando cloruro de trimetilsulfoxonio en lugar de yoduro de trimetilsulfonio. Una solución de éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(1-oxa-espiro[2,5]oct-6-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (362 mg, 0,575 mmol) en piridina (11 ml) se trató con 4,6*R*-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil-1-*R*-cloruro (325 mg, 2,11 mmol, se preparó de una manera análoga al esquema 2) y se calentó a 85 °C durante 22 horas. Después de enfriar, la reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1M (100 ml) y se secó sobre NaSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se purificó mediante gel de sílice para dar éster metílico de ácido 3-[[4-clorometil-4-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxiloxi)-ciclohexil]-[4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (34 mg, 0,05 mmol). El aceite amarillo grueso se suspendió en NMP (2 ml), se trató con (*S*)-(+)- 3- hidroxitetrahydrofurano (36 µl, 0,5 mmol) y K-OtBu (45 mg, 0,4 mmol), después se calentó a 75 °C durante 1 hora. Después de enfriar, la reacción se neutralizó con HCl 1M, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre NaSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC con CH<sub>3</sub>CN (0,1 % de TFA) /H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA) para proporcionar los productos deseados en forma de un sólido incoloro. Isómero A (Compuesto 5A): MS (m/z): 558,0 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 7,95 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) ciclo de 30 minutos. Isómero B (Compuesto 5B); MS (m/z): 558,2 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 8,02 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) ciclo de 30 minutos.

40

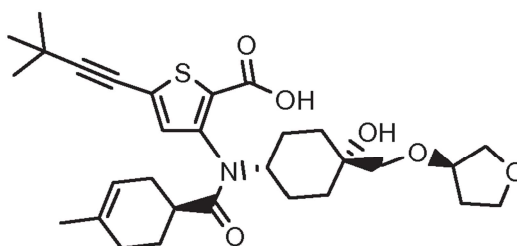
Ejemplo 24- Compuesto 6: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-1-((4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil)-[4-hidroxi-4-(tetrahydrofuran-3-(S)-iloximetil)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico



Compuesto 6

5 El compuesto 6 se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 23, acilando con cloruro de 4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil. MS (m/z): 558,3 [M+H].

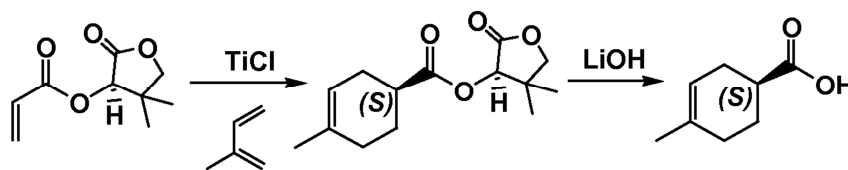
10 Ejemplo 27- Compuesto 7: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-[[4-hidroxi-4-(tetrahydrofuran-3(R)-iloximetil)-ciclohexil]-(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxil]-amino-1-tiofen-2-carboxílico



Compuesto 7

Esquema 15

15

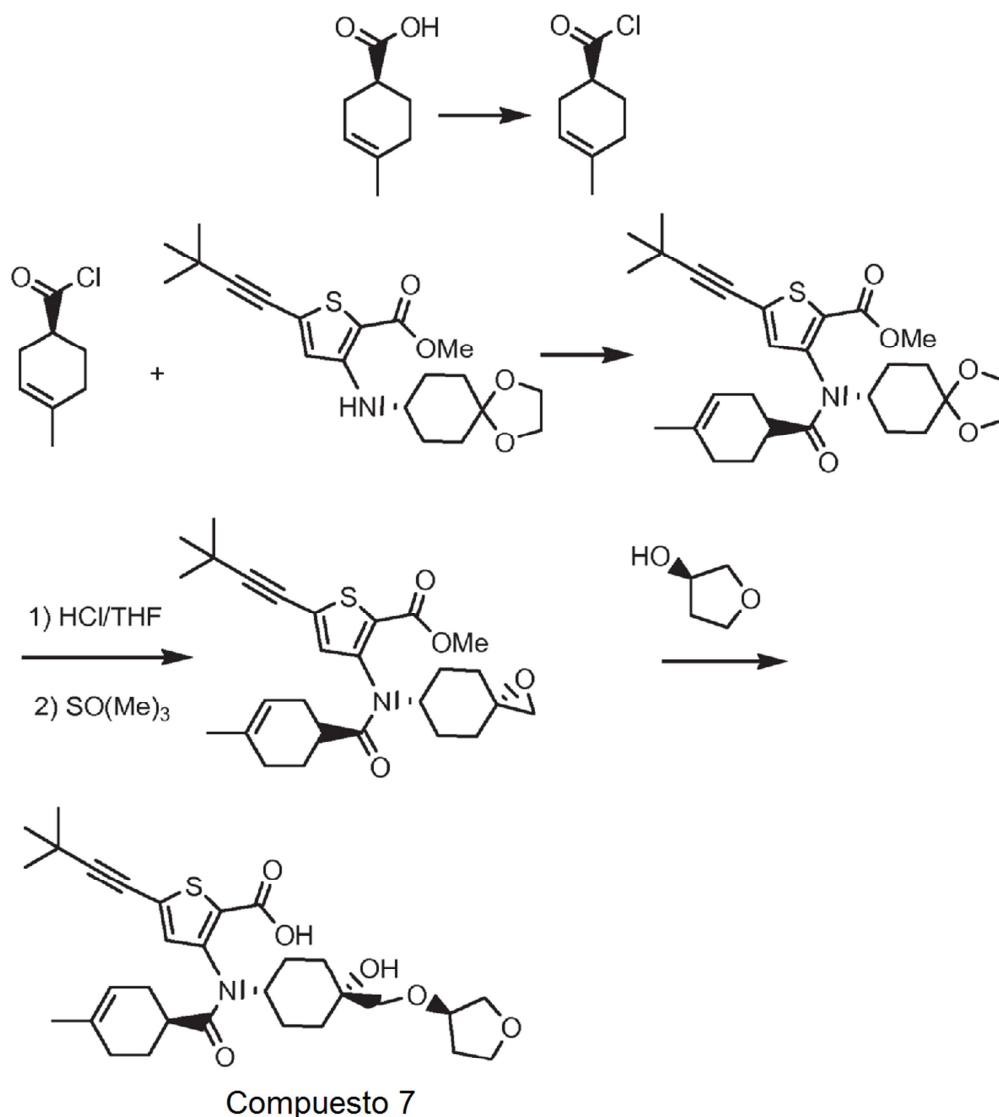


20 El éster 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ílico (R) del ácido acrílico (2,92 g, 15,9 mmol) en diclorometano (20 ml) y hexanos (3 ml) se enfrió hasta -10 °C y se trató con tetracloruro de titanio (2,4 ml, 2,4M en diclorometano, 2,4 mmol). La solución roja se agitó durante 15 minutos y se trató con isopreno (2,4 ml, 23,8 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar durante 1,5 horas, se añadió una porción adicional de isopreno (2,4 ml, 23,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C a 0 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a -10 °C, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (ac. sat.). Se añadieron agua y acetato de etilo:hexanos (1:1). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10-40 % de EtOAc:Hex, columna de 80 g) para dar 3,35 g (rendimiento del 84 %) de éster 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ílico del ácido 4-metil-ciclohex-3-(S)-encarboxílico como un aceite transparente.

30 El éster 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ílico del ácido 4-metil-ciclohex-3-(S)-encarboxílico (3,34 g, 13,2 mmol) en THF (25 ml), agua (2,5 ml) y metanol (2,5 ml) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (2,8 g, 66,2 mmol) y se calentó a 50 °C con agitación. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se trató con HCl 1M (aproximadamente 25 ml). La mezcla se extrajo con hexanos:acetato de etilo (200 ml: 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta 2,4 g de un semisólido blanco. El residuo se disolvió en hexanos:diclorometano (100 ml, 95:5), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a 1,68 g (rendimiento del 91 %) de ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico como un polvo blanco.

35

Esquema 16



5 El ácido (1S)- 4- metil- ciclohex- 3- enocarboxílico (209 mg, 1,5 mmol), secado azeotrópicamente por evaporación a partir de tolueno, se trató con fosfato potásico tribásico (383 mg, 1,8 mmol), se suspendió en diclorometano (4 ml) y se trató con dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,3 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en agitación durante 2 horas. Después de filtrar los sólidos, la solución se concentró, se trató con hexanos y se concentró de nuevo para dar cloruro de 4-metilciclohex-3-enocarboxililo (S) como un aceite amarillo claro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

15 El cloruro de ácido (1S)- 4- metil- ciclohex- 3- enocarboxílico (1,5 mmol), éster metílico de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (159 mg, 0,42 mmol) y fosfato potásico tribásico (266 mg, 1,25 mmol) se suspendieron en dicloroetano (1 ml), se selló con una tapa y se calentó a 90 °C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió agitado entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (15-60 % de EtOAc: Hexanos) produjo 128 mg (61 % de rendimiento) del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1,4-dioxaespiro[ 4,5]dec-8-il)-((1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxilil)-amino]-tiofen-2- carboxílico como una espuma blanca.

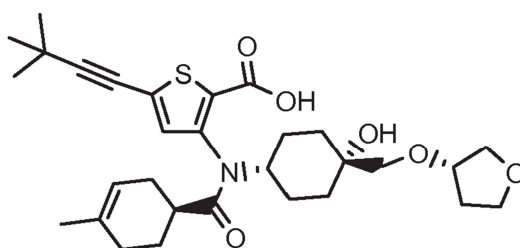
25 El éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1,4-dioxaespiro[ 4,5]dec-8-il)-((1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxilil)-amino]-tiofen-2- carboxílico (116 mg, 0,23 mmol) se disolvió en THF (1,8 ml) y se trató con HCl 4M (0,9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 4,5 horas. Una porción adicional de HCl 12M (0,2 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 45 °C. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se separó y después

se lavó con salmuera, bicarbonato sódico (ac. sat.) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta 98 mg del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil]-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2- carboxílico deseado como una espuma blanca.

5 El cloruro de trimetilsufoxonio (39 mg, 0,3 mmol) en DMSO (1,5 ml) se trató con hidruro sódico (10 mg, 60 % de dispersión en aceite, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Gota a gota se añadió éster metílico del ácido 5-(3,3- dimetil- but- 1- inil)- 3- [(4- metilciclohex- 3- enocarbonil)-(4- oxo- ciclohexil)- amino]- tiofen- 2- carboxílico (S) en THF (1 ml + 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La solución naranja se trató con ácido cítrico al 5 % hasta pH ~ 4 y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y la  
10 capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25-75 % de EtOAc:hexanos), para dar 99 mg del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil]-(1-oxo-espiro[2,5]oct-6-il)-amino]-tiofen-2- carboxílico deseado como un sólido blanco.

15 (R)-Tetrahidro-furan-3-ol (89 mg, 1,01 mmol) en 1-metil-pirrolidin-2-ona (1 ml) se trató con terc-butóxido de potasio (90,5 mg, 0,81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución ligeramente turbia se añadió al éster metílico (S) de ácido 5-(3,3-dimetil- but-1- inil)-3- [(4-metilciclohexanocarbonil)-(1-oxa-espiro[2,5]oct-6- il)-amino]-tiofen- 2-carboxílico (34 mg, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se selló a temperatura de 40 °C  
20 durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con HCl 2M hasta pH ~ 3, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC con CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %), para proporcionar 22 mg (rendimiento del 55 %) del compuesto 7 en forma de un polvo blanco: MS (m/z): 544,0 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,20  
25 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

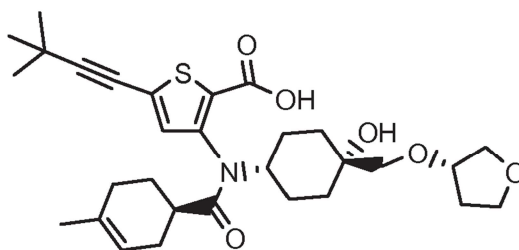
Ejemplo 28- Compuesto 8: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-[4-hidroxi-4-(tetrahydrofuran-3(S)-iloximetil)-ciclohexil]-(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico



Compuesto 8

30 El compuesto 8 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 27 usando (S)-tetrahydro-furan-3-ol en lugar de (R)-tetrahydro-furan-3-ol: MS (m/z): 544,1 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,20 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

35 Ejemplo 29- Compuesto 9: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-[4-hidroxi-4-(tetrahydrofuran-3(S)-iloximetil)-ciclohexil]-(1R)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico



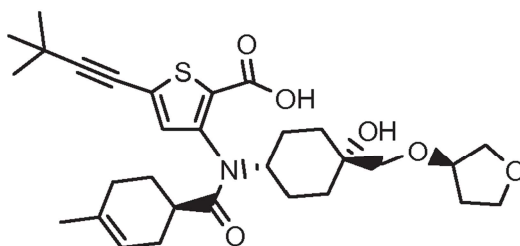
Compuesto 9

40 El éster 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ílico (R) del ácido acrílico se preparó del siguiente modo: 3-(S)-hidroxi-4,4-dimetil-dihidro-furan-2-ona (2,60 g, 20 mmol) y diisopropiletilamina (5,2 ml, 30 mmol) en diclorometano (25 ml) se enfrió a -10 °C y se trató gota a gota con cloruro de acrilóilo (2,03 ml, 25 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se añadió

HCl 1M (20 ml) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-40 %, hexanos) dio 2,09 g (rendimiento del 57 %) de éster 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ílico (*R*) del ácido acrílico deseado como un aceite transparente. Este sustrato se usó para preparar el cloruro de ácido de ácido (1*R*)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico análogo al procedimiento descrito en el Esquema 15 y el Esquema 16.

El compuesto 9 se preparó de una manera similar al Ejemplo 27 usando el cloruro ácido de ácido (1*R*)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico en lugar del cloruro ácido de (1*S*)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico y (*S*)-tetrahydrofuran-3-ol en lugar de (*R*)-tetrahydro-furan-3-ol: MS (*m/z*): 544,0 [*M*+*H*]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,22 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

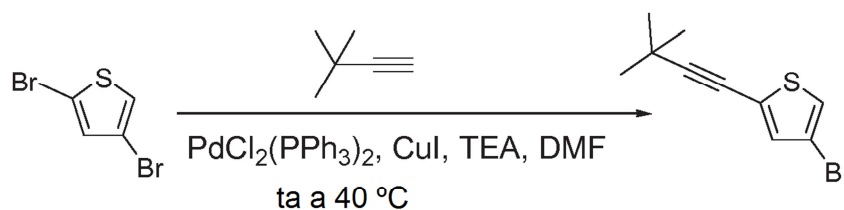
Ejemplo 30- Compuesto 10: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-hidroxi-4-tetrafurano-3(*R*)-iloximetil]-ciclohexil]-(1*R*)-4-metilciclohex-3-enocarboxilil-amino]-tiofen-2-carboxílico



Compuesto 10

El compuesto 10 se preparó de una manera similar al Ejemplo 29 usando (*R*)-tetrahydro-furan-3-ol en lugar de (*S*)-tetrahydro-furan-3-ol: MS (*m/z*): 544,1 [*M*+*H*]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,20 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 31: Compuestos 16, 17 (referencia) y 18

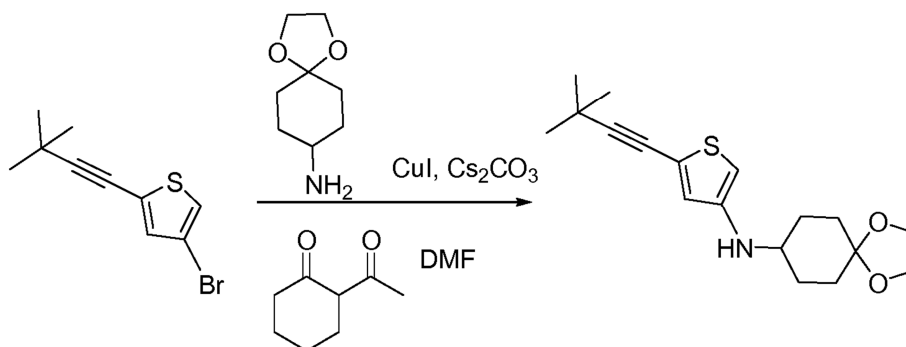


11

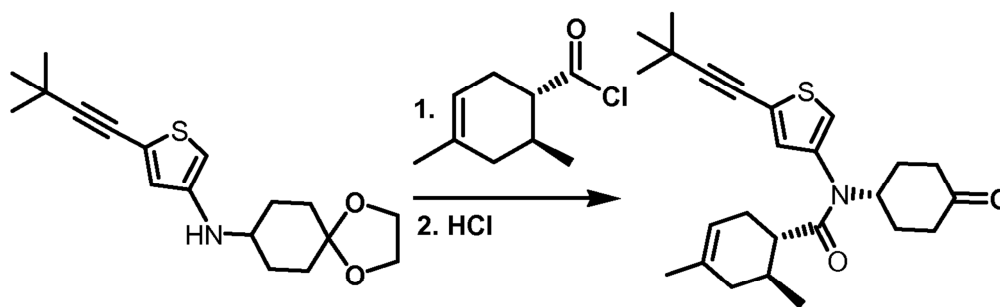
Se añadieron 2,4-dibromotiofeno (6 g, 24,8 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (522 mg, 0,74 mmol) y CuI (283 mg, 1,49 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml, que después se selló con un tapón de caucho. El matraz se desgasificó y se volvió a purgar con argón tres veces, seguido de la adición de DMF (150 ml) y TEA (30 ml). Se añadió 3,3-dimetilbut-1-ino (2,87 ml, 23,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 2 horas, momento en el que el 2,4-dibromotiofeno se había consumido completamente. El material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) e hidróxido de amonio acuoso (2 ml de solución al 28-30 % en peso, diluida en 100 ml de agua). La fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano, para proporcionar **11** (5,1 g) como un líquido ligeramente amarillo.

Tiempo de retención en HPLC: 5.169 minutos (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %: agua con TFA al 0,05 %).

N-(5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofen-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina: 12

**12**

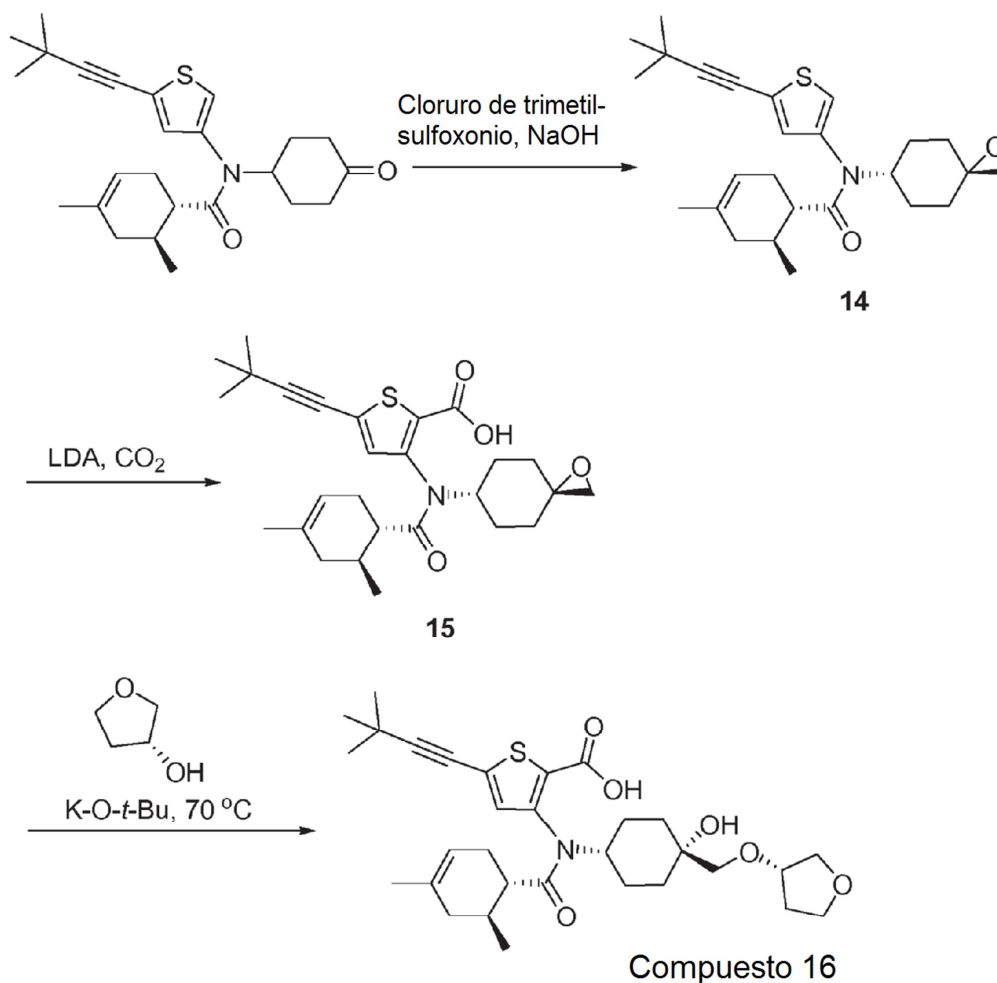
5 Una mezcla de **11** (0,773 g, 3,18 mmol), CuI (30 mg, 0,160 mmol), carbonato de cesio (2,072g, 6,36 mmol), 2-acetilciclohexanona (90 mg, 0,636 mmol) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamina (1,0 g, 6,36 mmol) en DMF (1,6 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub>, después luego se calentó a 80 °C durante 16 horas en un tubo sellado. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lavó con solución acuosa de LiCl al 5 %, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc:hexanos) proporcionó **12**. MS (m/z): 320,20 [M+H].

**13**

10

15 Una solución de **12** (4,16 g, 13,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de cloruro de (1S, 6S)-4,6-dimetilciclohex-3-enecarbonilo (3,88 g, 24 mmol, preparada de un modo similar al esquema 2) en 20 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas, punto en el cual se diluyó con DCM, se lavó dos veces con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac)</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice para dar una mezcla de (1S, 6S)-N-(5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiófen-3-il)-4,6-dimetil-N-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)ciclohex-3-enecarboxamida y el producto de la hidrólisis cetala (5,60 g, 12,3 mmol). Esta mezcla se suspendió en THF (70 ml), se trató con HCl<sub>(ac)</sub> 4N y se agitó a 45 °C durante 90 minutos. El THF se eliminó a presión reducida, y la capa acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3(ac)</sub> saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta 5,05 g de producto cetona **13**.

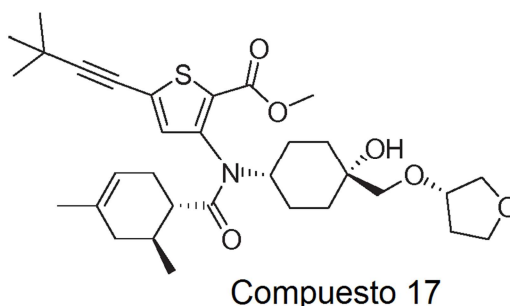
20



Una solución de cloruro de trimetilsulfoxonio (0,47 g, 3,64 mmol) en THF (8 ml)/DMSO (8 ml) se trató con NaH (0,126 g, 3,16 mmol) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una solución de **13** (1 g, 2,43 mmol) en THF (8 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 7 minutos en agitación, se continuó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido cítrico al 10 % (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar (1*S*,6*S*)-*N*-(5-(3,3-dimetilbut-1-*inil*)tiofen-3-*il*)-4,6-dimetil-*N*-((3*R*,6*S*)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-*il*)ciclohex-3-encarboxamida (**14**) (0,25 g, 0,58 mmol).

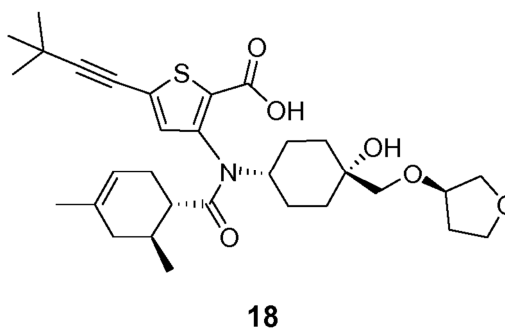
Una solución de **14** (0,25 g, 0,58 mmol) en THF (3 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con LDA (2 M en THF, 2,35 mmol). Después de 2 horas, se introdujeron burbujas de CO<sub>2</sub> (g) a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con NH<sub>3</sub>Cl(sat.). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar **15**. El material bruto se disolvió en NMP (1 ml) y se trató con terc-butóxido de potasio (2,5 mmol) y (*S*)-tetrahidrofurano-3-ol (2,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 16 horas. A continuación, la reacción se enfrió y se neutralizó con HCl acuoso (1 M). El producto se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante HPLC con CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para proporcionar el **Compuesto 16**. MS (m/z): 558,1 [M-H]<sup>-</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,47 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) ciclo de 6 minutos.



**Compuesto 17 (referencia)**

- 5 Una solución de **16** (0,025 g, 0,044 mmol) en DCM/MeOH (5 ml/1 ml) se trató con trimetilsilildiazometano (2 M en hexanos, 0,22 ml) durante 30 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC con CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS (m/z): 572,1 [M-H]<sup>-</sup>; Tiempo de retención en HPLC 5,08 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) ciclo de 6 minutos.

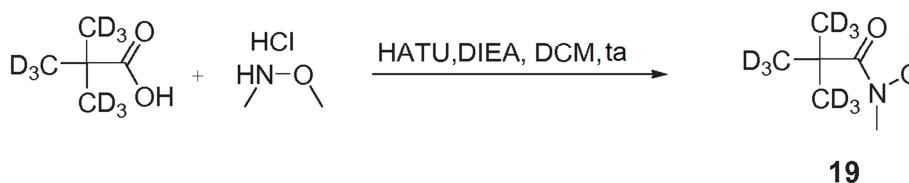
10

**Compuesto 18**

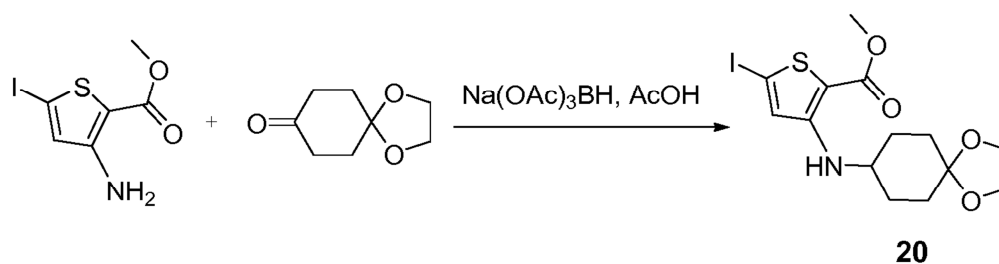
MERGEFORMATINET

- 15 El **compuesto 18** se sintetizó de una manera análoga al **compuesto 18** utilizando el (*R*)-tetrahydrofuran-3-ol. MS (m/z): 558,1 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,48 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) ciclo de 6 minutos.

20

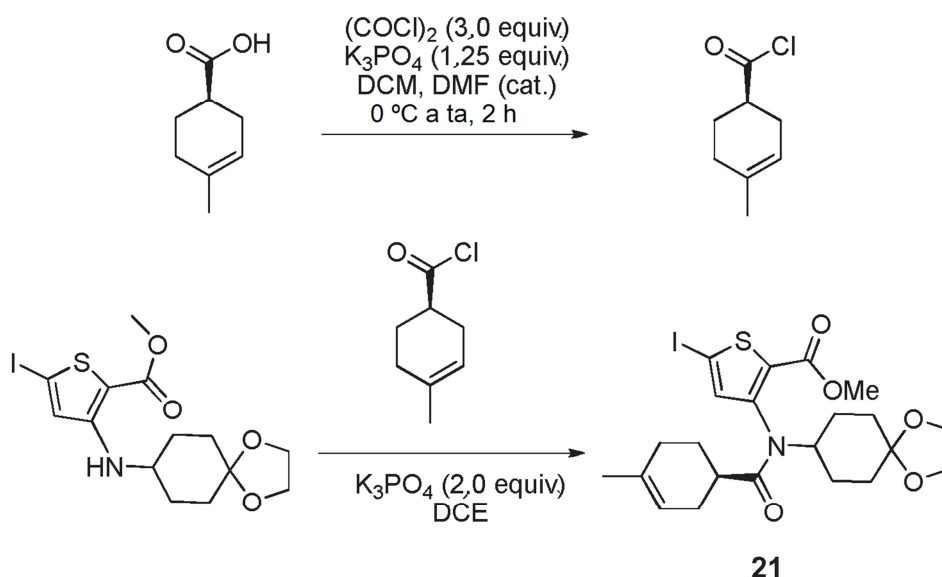
Ejemplo 32

- 25 HATU (32,5 g, 85,5 mmol, 1,1 eq.) y N,N-dimetilhidroxilamina clorhidrato (8,3 g, 85,5 mmol, 1,1 eq.) se cargaron en un matraz de fondo redondo que contenía 300 ml de diclorometano. Se añadió DIEA (40 ml, 233 mmol, 3,0 eq.), seguido de una solución de ácido d<sub>3</sub>-pivalico (8,6 g, 77,7 mmol, 1,0 eq.) en DCM (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo completo del ácido carboxílico. La solución se concentró a vacío para eliminar los volátiles y el residuo se repartió entre DCM (200 ml) y NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **19** (5,1 g, 33 mmol, rendimiento del 42 %) como un aceite incoloro.
- 30



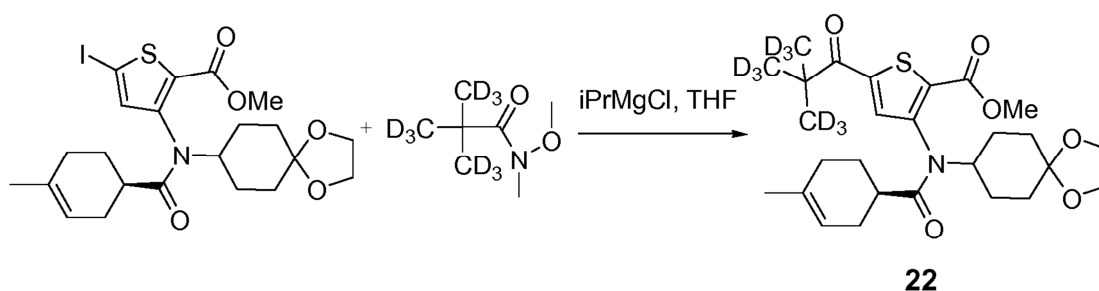
5 El 3-amino-5-yodotifen-2-carboxilato de metilo (6,24 g, 22 mmol, 1,0 eq.) y cetal (5,16 g, 33 mmol, 1,5 eq.) se disolvieron en 27 ml de ácido acético en un matraz de fondo redondo. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,0 g, 33 mmol, 1,5 eq.) en porciones a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se vertió en EtOAc (200 ml). Se separaron las fases y las fases orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar **20** (7,1 g, 17 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10



15 El Compuesto **20** (7,1 g, 17 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> molido recientemente (7,12 g, 33 mmol) se suspendieron en DCE (40 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución se enfrió a 0 °C en un baño de agua enfriada con hielo. Gota a gota se añadió cloruro de (*R*)-4-metilciclohex-3-enecarbonilo (7,9 g, 50 mmol) en DCE (25 ml) mediante una jeringa. Después de la adición, La reacción se agitó durante la noche a reflujo. La reacción se diluyó con DCM (200 ml), y las fases orgánicas se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl (2 x 100 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la capa orgánica se concentró, para dar un sólido espumoso amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **21** (5,5 g, 10 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

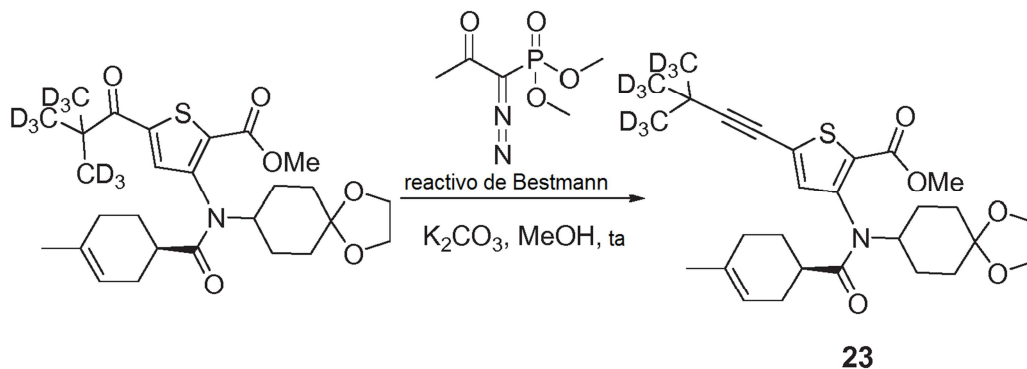
20



25 Una solución de **21** (1,0 g, 1,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (12,0 ml) en un matraz de fondo redondo se enfrió a 0 °C. El cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 2,1 mmol, 1,1 eq.) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución de la amida de Weinreb **19** (322 mg, 2,1 mmol, 1,1 eq.) en THF (1,0 ml) se añadió

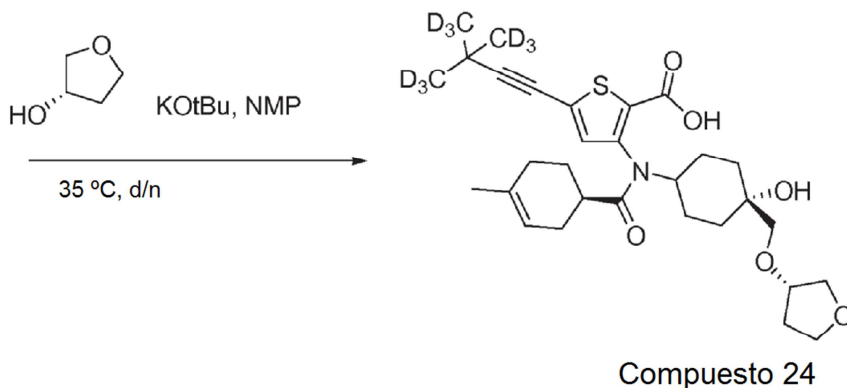
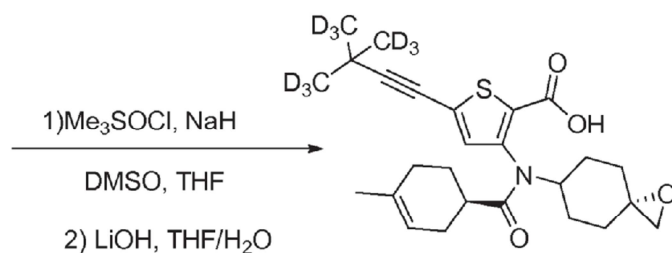
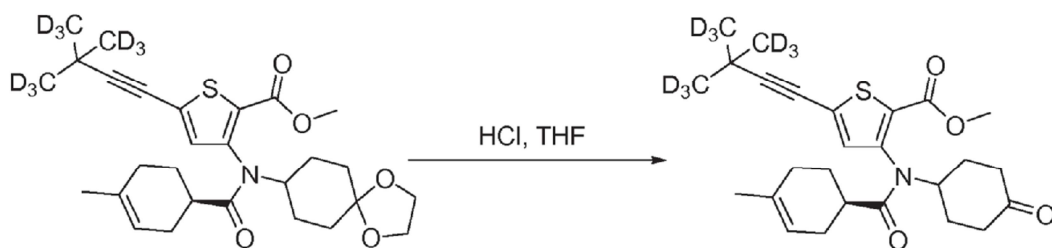
lentamente y la solución resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La de reacción se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentraron. El producto bruto **22** se pasó a la siguiente etapa sin purificación,

5



10

A una solución de **22** (97 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq.) y 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (110 mg, 0,57 mmol, 3,0 eq) en MeOH (3,0 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (105 mg, 0,758 mmol, 4,0 eq.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se repartió entre EtOAc(50 ml) y HCl 1N (50 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **23** (70 mg, 0,138 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco.



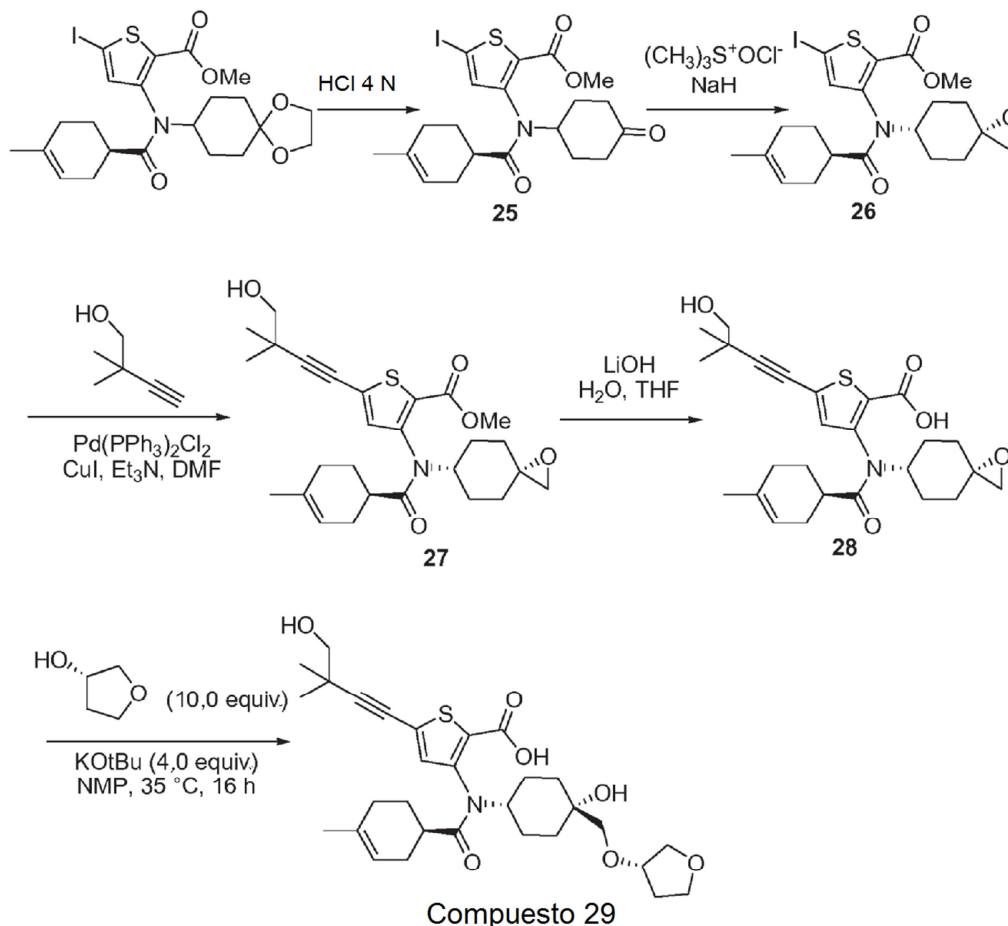
15

Las transformaciones de síntesis posteriores necesarias para la preparación del **Compuesto 24** se realizaron de

una manera similar a las descritas en el Ejemplo 27. MS (m/z): 553,1 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC 4,46 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 % durante 6 minutos).

### Ejemplo 33: Compuesto 29

5



#### Etapa 1: Síntesis de 5-yodo-3-(4-metil-N-(4-oxociclohexil) ciclohex-3-enocarboxamido)tiofen-2-carboxilato de (R)-metilo (25)

10

Una mezcla de **21** (2,0 g, 3,6 mmol) y HCl (40 mmol, 4 N HCl) en THF (20 ml) se calentó a 45 °C durante 20 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, después se lavó con bicarbonato sódico (acuoso saturado) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar **25**. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

MS (m/z): 502,2 [M+H]; Tiempo de retención en HPLC: 2,67 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,05 % durante 3,5 minutos).

#### Etapa 2: Síntesis de 5-yodo-3-((R-4-metil-N-((3S,6S)-1-oxo-espiro[2,5]octan-6-il)ciclohex-3-enocarboxamido)tiofen-2-carboxilato de metilo (26)

20

El cloruro de trimetilsufoxonio (592 mg, 4,6 mmol) en DMSO (10 ml) se trató con hidruro sódico (162 mg, 60 % de dispersión en aceite, 4,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El compuesto **25** (residuo de la etapa anterior) en THF (10 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución naranja se trató con ácido cítrico al 10 % hasta pH ~ 4 y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc:hexanos) para proporcionar **26** (1,3 g, 2,52 mmol, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

MS (m/z): 515,9 [M+H]; Tiempo de retención en HPLC: 2,76 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,05 % durante 3,5 minutos).

#### Etapa 3: Síntesis de 5-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-inil)-((R)-4-metil-N-((3S,6S)-1-oxo-espiro[2,5]octan-6-il)ciclohex-3-

enocarboxamido)tiofen-2-carboxilato de metilo (27)

El Compuesto **26** (260 mg, 0,5 mmol), 2,2-dimetilbut-3-in-1-ol (150 mg, 1,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0,025 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (1 ml) se disolvieron en DMF (5 ml) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. A continuación, la reacción se vertió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (2 x 50 ml) y LiCl al 5 % (2 x 50 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc:hexanos) para proporcionar **27** (203 mg, 0,42 mmol, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.  
MS (m/z): 486,1 [M+H]<sup>+</sup>; Tiempo de retención en HPLC: 2,60 minutos (2-98 % de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,05 % durante 3,5 minutos).

Etapa 4: Síntesis de ácido 5-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((R)-4-metil-N-((3S,6S)-1-oxo-espiro[2.5]octan-6-il)ciclohex-3-enocarboxamido)tiofen-2-carboxílico (28)

El Compuesto **27** (203 mg, 0,42 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y agua (3 ml). Se añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (176 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico (5 ml) al 10 %. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para dar **28** (186 mg).

Etapa 5: Síntesis de ácido 5-(4-hidroxi-3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((R)-N-((1R,4S)-4-hidroxi-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxamido)tiofen-2-carboxílico (29)

El (S)-tetrahidro-furan-3-ol (187 mg, 2,1 mmol) en 1-metil-pirrolidin-2-ona (4,0 ml) se trató con terc-butóxido de potasio (95 mg, 0,848 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezclas se le añadió **28** (100 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 16 horas en atmósfera inerte. Después de enfriar, la mezcla se trató con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % hasta pH ~ 3, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC con CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %), para dar el **Compuesto 29** (10 mg, 0,018 mmol, 9 %).  
MS (m/z): 560,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplos biológicos****Actividad antivírica**

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en métodos de inhibición de infecciones víricas, que comprende la etapa de tratar una muestra o un sujeto sospechoso de necesitar dicha inhibición con una composición de la invención.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen un virus incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua o de aire; muestras de bioproductos, tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección vírica, frecuentemente un organismo patógeno, tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, tales como seres humanos, y materiales hechos por el hombre tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antivírica de un compuesto de la invención después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de dicha actividad. Normalmente, se aplica uno de los métodos de exploración descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antivírica de un compuesto de la invención se puede medir usando protocolos de selección estándar conocidos. Por ejemplo, la actividad antivírica de un compuesto puede medirse usando los siguientes protocolos generales.

**Ensayo de inmunodetección de Flavivirus basado en células**

Se someten a digestión con tripsina células BHK21 o A549, se cuentan y se diluyen hasta 2x10<sup>5</sup> células/ml en medio

Hams F-12 (células A549) o en medio RPMI-1640 (células BHK21) complementado con 2 % de suero bovino fetal (FBS) y 1 % de penicilina/estreptomicina. Se dispensan  $2 \times 10^4$  células por pocillo en placas de cultivo tisular transparentes de 96 pocillos y se colocan a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> durante la noche. Al día siguiente, las células se infectan con virus a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,3 en presencia de concentraciones variadas de los compuestos de ensayo durante 1 hora a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> durante otras 48 horas. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 minutos. Después de lavar dos veces con PBS, las células fijadas se bloquean con PBS que contiene 1 % de FBS y 0,05 % de Tween-20 durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade la solución de anticuerpo primario (4G2) a una concentración de entre 1:20 y 1:100 en PBS que contiene 1 % de FBS y 0,05 % de Tween-20 durante 3 horas. Después, las células se lavan tres veces con PBS seguido de una incubación de una hora con IgG anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución de 1:2.000). Después de lavar tres veces con PBS, a cada pocillo se añaden 50 microlitros de la solución de sustrato de 3,3',5,5'tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) durante dos minutos. La reacción se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico 0,5M. Las placas se leen a una absorbancia de 450 nm para la cuantificación de la carga vírica. Después de la medición, las células se lavan tres veces con PBS, seguido de una incubación con yoduro de propidio durante 5 minutos. La placa se lee con un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para la cuantificación del número de células. Se representan gráficamente las curvas de dosis-respuesta a partir de la absorbancia media frente al log de la concentración de los compuestos de ensayo. Se calcula la CE<sub>50</sub> mediante un análisis de regresión no lineal. Puede usarse un control positivo, tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

## 20 Ensayo del efecto citopático de Flavivirus basado en células

Para el ensayo frente al virus del Nilo occidental o el virus de la encefalitis japonesa, las células BHK21 se someten a digestión con tripsina y se diluyen hasta una concentración de  $4 \times 10^5$  células/ml en medio RPMI-1640 complementado con 2 % de FBS y 1 % de penicilina/estreptomicina. Para el ensayo frente al virus del dengue, las células Huh7 se someten a digestión con tripsina y se diluyen hasta una concentración de  $4 \times 10^5$  células/ml en medio DMEM complementado con 5 % de FBS y 1 % de penicilina/estreptomicina. Se dispensan 50 microlitros de suspensión celular ( $2 \times 10^4$  células) por pocillo en placas poliméricas PIT de fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Las células se cultivan durante la noche en medio de cultivo a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> y después se infectan con el virus del Nilo occidental (por ejemplo, la cepa B956) o con el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, la cepa Nakayama) a una MOI = 0,3, o con el virus del dengue (por ejemplo, la cepa DEN-2 NGC) a una MOI = 1, en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban adicionalmente a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> durante 72 horas. Al final de la incubación, se añaden 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ a cada pocillo. Los contenidos se mezclan durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia. La lectura de la luminiscencia se registra mediante el uso de un lector de placas. Puede usarse un control positivo, tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

## Actividad antivírica en un modelo de ratón de infección por Dengue

Los compuestos se ensayan *in vivo* en un modelo de ratón de infección por el virus del dengue (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Se alojan ratones AG129 de entre seis y diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, Hill, Reino Unido) en jaulas ventiladas individualmente. A los ratones se les inyectan intraperitonealmente 0,4 ml de una suspensión del virus 2 del dengue TSV01. Se recogen muestras de sangre mediante una punción retroorbital con anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recogen en tubos que contienen citrato de sodio hasta una concentración final de 0,4 % y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6.000 g para obtener el plasma. El plasma (20 microlitros) se diluye en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo en placas. El resto del plasma se reserva para la determinación de los niveles de citocinas y de la proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia por dengue que aumenta durante varios días, con un pico al tercer día después de la infección.

Para analizar la actividad antivírica, se disuelve un compuesto de la invención en vehículo fluido, por ejemplo, etanol al 10 %, 30 % de PEG 300 y 60 % de D5W (5 % de dextrosa en agua; o HCl 6 N (1, 5 eq.):NaOH 1N (el pH se ajustó a 3,5): tampón de citrato 100 mM a pH 3,5 (0,9 % v/v:2,5 % v/v: 96,6 % (v/v)). Se dividen treinta y seis ratones AG129 de entre 6 y 10 semanas de edad en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectan con el virus del dengue como se ha descrito anteriormente (día 0). Al grupo 1 se le administran mediante sonda oral 200 ml/ratón de 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez pronto por la mañana y una vez tarde por la tarde) durante tres días consecutivos partiendo del día 0 (la primera dosis justo antes de la infección con el dengue). A los grupos 2, 3 y 4 se les administran de la misma forma 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Puede usarse un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-3, 4-diol, administrado mediante una sonda oral de 200 microlitros/ratón de la misma forma que para los grupos previos. Un grupo adicional se trata únicamente con vehículo fluido.

El día 3 después de la infección se toman aproximadamente 100 microlitros de muestras de sangre (anticoaguladas con citrato de sodio) de los ratones mediante punción retroorbital con anestesia con isoflurano. Se obtiene el plasma de cada muestra de sangre mediante centrifugación y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo en placas. Las muestras de plasma recogidas se analizan mediante un ensayo en placas según

se describe en Schul et al. También se analizan las citocinas según describe en Schul. Los niveles de la proteína NS1 se analizan mediante el uso de un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Un efecto antivírico viene indicado por una reducción de los niveles de citocinas y/o de los niveles de la proteína NS1.

- 5 Habitualmente, se obtienen reducciones en la viremia de aproximadamente 5-100 veces, más normalmente de 10-60 veces, o más normalmente 20-30 veces, con dosis de 5-50 mg/kg dos veces al día de los compuestos de la invención.

### 10 **Protocolo de ensayo del VHC**

La actividad anti-VHC de los compuestos de la presente invención se ensayó en la línea celular de hepatoma humano Huh7 portadora de un replicón del VHC. El ensayo comprendía las siguientes etapas:

#### 15 Etapa 1: preparación del compuesto y dilución en serie

Se realizó dilución en serie en DMSO al 100 % en una placa de 384 pocillos. Se preparó una solución que contenía un compuesto a una concentración de 225 veces la concentración de la dilución en serie final de partida en DMSO al 100 % y se añadieron 15 µl a los pocillos previamente especificados en la columna 3 o 13 de una placa de polipropileno de 384 pocillos. El resto de la placa de 384 pocillos se rellenó con 10 µl de DMSO al 100 % excepto para las columnas 23 y 24, en las que se añadieron 10 µl de un inhibidor de la proteasa del VHC 500 µM (ITMN-191) en DMSO al 100 %. El inhibidor de la proteasa del VHC se usó como control de la inhibición al 100 % de la replicación del VHC. A continuación, la placa se colocó en una Biomek FX Workstation para comenzar las diluciones en serie. La dilución en serie se realizó durante diez ciclos de dilución 3 veces de la columna 3 a 12 o de la columna 13 a 22.

#### 25 Etapa 2: Preparación de la placa para el cultivo celular y adición del compuesto

En cada pocillo de una placa negra de polipropileno de 384 pocillos, se añadieron 90 µl de medio celular que contenía células del replicón del VHC Huh-7 suspendidas en 1600 con una Biotek uFlow Workstation. Se transfirió un volumen de 0,4 µl de la solución del compuesto desde la placa de dilución en serie a la placa de cultivo celular en una Biomek FX Workstation. La concentración de DMSO en las condiciones de ensayo finales fue del 0,44 %. Las placas se incubaron durante 3 días a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub> y una humedad del 85 %.

#### 35 Etapa 3: Detección de la citotoxicidad e inhibición de la replicación vírica

a) Evaluación de la citotoxicidad: el medio de las placas de cultivo celular de 384 pocillos se aspiró con un lavador de placas Biotek EL405. A cada pocillo de la placa se añadió un volumen de 50 µl de una solución que contenía calceína AM 400 nM en PBS al 100 % con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la señal de fluorescencia (emisión 490 nm, excitación 520 nm) con un lector de placas Perkin Elmer Envision.

b) Evaluación de la inhibición de la replicación vírica: la solución de calceína-PBS de la placa de cultivo celular de 384 pocillos se aspiró con un lavador de placas Biotek EL405. A cada pocillo de la placa se añadió un volumen de 20 µl de tampón de luciferasa Dual-Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, n.º de cat. #E298B) con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, a cada pocillo de la placa se añadió un volumen de 20 µl de una solución que contenía una mezcla 1:100 del sustrato Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, n.º de cat. #E313B) y tampón Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, n.º de cat. #E314B) con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó a la temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medir la señal de fluorescencia con un lector de placas Perkin Elmer Envision.

#### 50 Etapa 4: cálculo

El porcentaje de citotoxicidad se determinó mediante la conversión de calceína AM en un producto fluorescente. La señal fluorescente media de los pocillos de control de DMSO se definió como 100 % no tóxica. La señal fluorescente individual del compuesto de ensayo tratado bien se dividió por la señal media de los pocillos de control de DMSO y después se multiplicó por 100 % para obtener el porcentaje de viabilidad. El porcentaje de actividad de replicación de anti-VHC se determinó por la señal de luminiscencia del pozo de ensayo en comparación con los pocillos de control de DMSO. La señal de fondo se determinó mediante la señal de luminiscencia media de los pocillos tratados con el inhibidor de proteasa de VHC y se restó de la señal de los pocillos de ensayo así como de los pocillos de control de DMSO. Después de diluciones en serie, 3 veces, los valores de CE<sub>50</sub> y CC<sub>50</sub> se calcularon ajustando el % de inhibición a cada concentración a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ inhibición} = 100 \% / [(CE_{50}/[I])^b + 1]$$

65 en la que b es el coeficiente de Hill. Véase, para referencia, Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Hæmoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910).

Los valores del % de inhibición a una concentración específica, por ejemplo 2µM, también se pueden obtener mediante la fórmula anterior.

- 5 Cuando se analizan, se descubrió que ciertos compuestos de la presente invención inhibían la replicación del virus según se enumera en la Tabla 1:

Tabla 1

Compuesto	% de inhibición a 2µM
1	99,9
2	99,98
3	99,97
4	99,64
5A	99,97
5B,	99,95
6	99,88
7	99,98
8	99,94
9	100
10	100
16	99,99
17 (referencia)	78,85
18	100
24	100
29	100

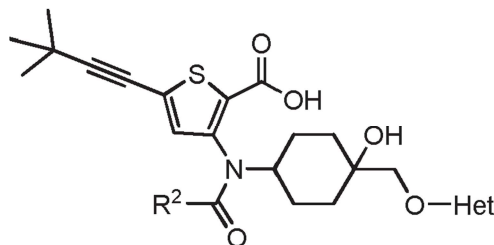
- 10 Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo concreto seleccionado o de si hay vehículos farmacéuticos presentes, así como del tipo de formulación y el modo de administración usado, y dichas variaciones o diferencias previstas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

- 15 Aunque se ilustran y describen con detalle realizaciones específicas de la presente invención, la invención no se limita a las mismas. Las descripciones detalladas anteriores se proporcionan como ejemplo de la presente invención y no deben interpretarse como que constituyen una limitación de la invención.



REIVINDICACIONES

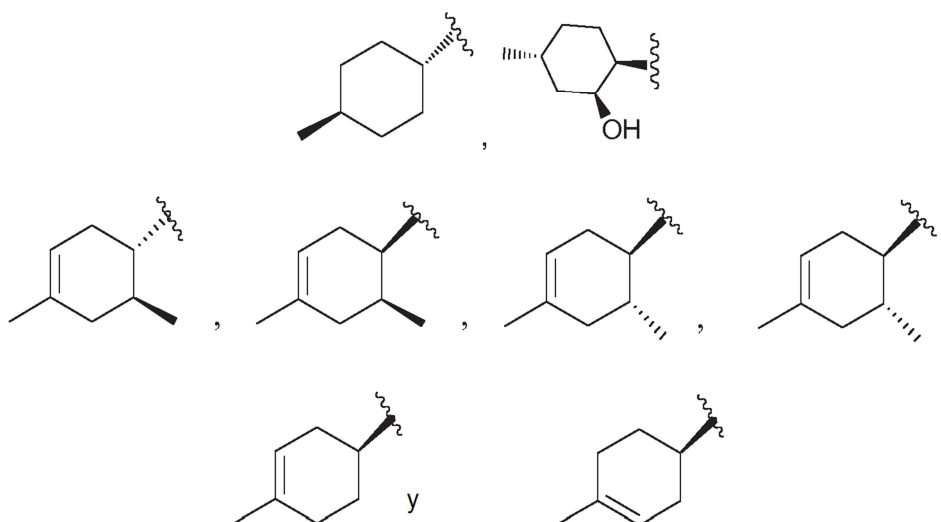
1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula (I),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



10

15

20

25

30

Het es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido; en donde, cada Het sustituido está sustituido con uno o más Q<sup>4</sup>, cada Q<sup>4</sup>, independientemente, se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO<sub>2</sub>, -N(=O), -SR<sup>40</sup>, -S(O)R<sup>40</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>40</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup>, -NR<sup>40</sup>C(O)R<sup>41</sup>, -NR<sup>40</sup>C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>40</sup>S(O)R<sup>41</sup>, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, -OP(O)R<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -P(O)R<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -P(O)OR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -P(O)(OR<sup>41</sup>)OR<sup>42</sup>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, arilalquilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueniloxi C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquiniloxi C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, ariloxi C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclioxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -C(O)OR<sup>40</sup>, -CN, -N<sub>3</sub>, -C(=NR<sup>43</sup>)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -C(=NR<sup>43</sup>)OR<sup>40</sup>, -NR<sup>40</sup>C(=NR<sup>43</sup>)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>41</sup>C(O)OR<sup>40</sup> y -OC(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>; cada R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup> y R<sup>42</sup> se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C<sub>6-18</sub> opcionalmente sustituido;

o R<sup>41</sup> y R<sup>42</sup> tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros; cada R<sup>43</sup>, independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C<sub>6-18</sub> opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R<sup>44</sup>, -CHO y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>;

5 cada R<sup>44</sup> individualmente es alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido; en donde, cada Q<sup>4</sup> sustituido, R<sup>40</sup> sustituido, R<sup>41</sup> sustituido, R<sup>42</sup> sustituido, R<sup>43</sup> sustituido o R<sup>44</sup> sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q<sup>5</sup>;

10 cada Q<sup>5</sup>, individualmente, se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO<sub>2</sub>, -N(=O), -SR<sup>50</sup>, -S(O)R<sup>50</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>, -NR<sup>50</sup>C(O)R<sup>51</sup>, -NR<sup>50</sup>C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, -NR<sup>50</sup>S(O)R<sup>51</sup>, -NR<sup>50</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>51</sup>, -OP(O)R<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, -P(O)R<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, -P(O)OR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, -P(O)(OR<sup>51</sup>)OR<sup>52</sup>, -C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, arilalquilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C<sub>6-18</sub> opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>50</sup>, -CN, -N<sub>3</sub>, -C(=NR<sup>53</sup>)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, -C(=NR<sup>53</sup>)OR<sup>50</sup>, -NR<sup>50</sup>C(=NR<sup>53</sup>)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, -NR<sup>50</sup>C(O)OR<sup>50</sup> y -OC(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>;

15 cada R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup> se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C<sub>6-18</sub> opcionalmente sustituido;

20 o R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup> tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros; cada R<sup>53</sup>, independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C<sub>6-18</sub> opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R<sup>54</sup>, -CHO y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>54</sup>;

25 cada R<sup>54</sup>, independientemente, es alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido; en donde, cada Q<sup>5</sup> sustituido, R<sup>50</sup> sustituido, R<sup>51</sup> sustituido, R<sup>52</sup> sustituido, R<sup>53</sup> sustituido o R<sup>54</sup> sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q<sup>6</sup>;

30 cada Q<sup>6</sup>, independientemente, se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO<sub>2</sub>, -N(=O), -SR<sup>60</sup>, -S(O)R<sup>60</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>60</sup>C(O)R<sup>61</sup>, -NR<sup>60</sup>C(O)NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -NR<sup>60</sup>S(O)R<sup>61</sup>, -NR<sup>60</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>61</sup>, -OP(O)R<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -P(O)R<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -P(O)OR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -P(O)(OR<sup>61</sup>)OR<sup>62</sup>, -C(O)NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilalquilo C<sub>6-12</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo de 3-14 miembros, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquenilo C<sub>2-6</sub>, -C(O)alquinilo C<sub>2-6</sub>, -C(O)cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -C(O)haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)arilo C<sub>6-12</sub>, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros, -C(O)arilalquilo C<sub>6-12</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros, -OH, -NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -CN, -N<sub>3</sub>, -C(=NR<sup>63</sup>)NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -C(=NR<sup>63</sup>)OR<sup>60</sup>, -NR<sup>60</sup>C(=NR<sup>63</sup>)NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -NR<sup>61</sup>C(O)OR<sup>60</sup> y -OC(O)NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>;

35 cada R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup> y R<sup>62</sup>, independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros y arilalquilo C<sub>6-18</sub>;

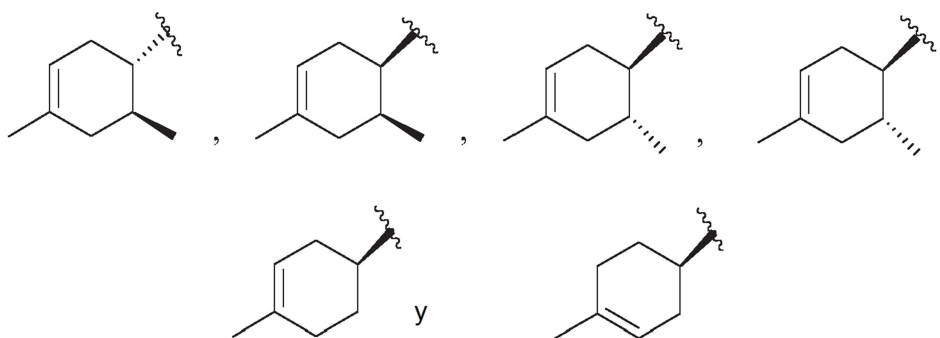
40 o R<sup>61</sup> y R<sup>62</sup> tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros; cada R<sup>63</sup> se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo C<sub>6-18</sub>, -CN, -C(O)R<sup>64</sup>, -CHO y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>64</sup>; y

45 cada R<sup>64</sup> individualmente es alquilo C<sub>1-12</sub>.

50

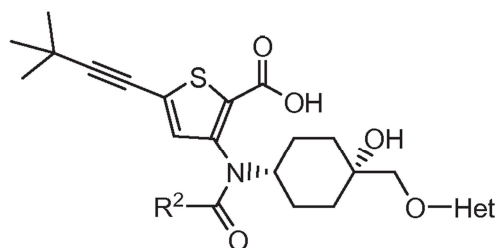
55

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en



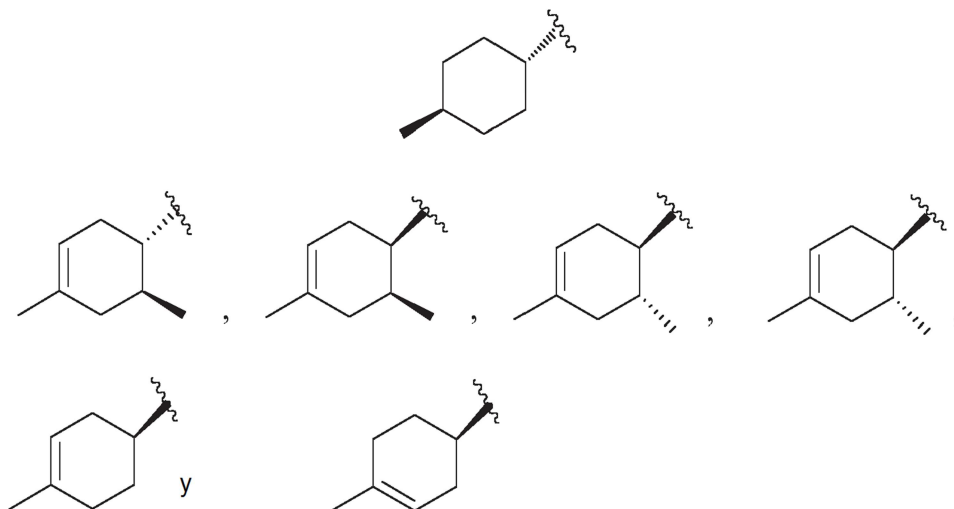
3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de las reivindicaciones 1 o 2, en el que Het es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N.

4. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la Fórmula III:



Fórmula III

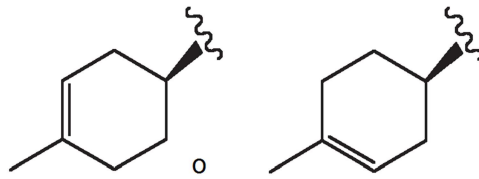
10 en la que R<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Het es piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, tetrahydro-2H-piraniilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, azetidiniilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahydro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido, tiazoliilo opcionalmente sustituido, 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, pirimidiniilo opcionalmente sustituido.

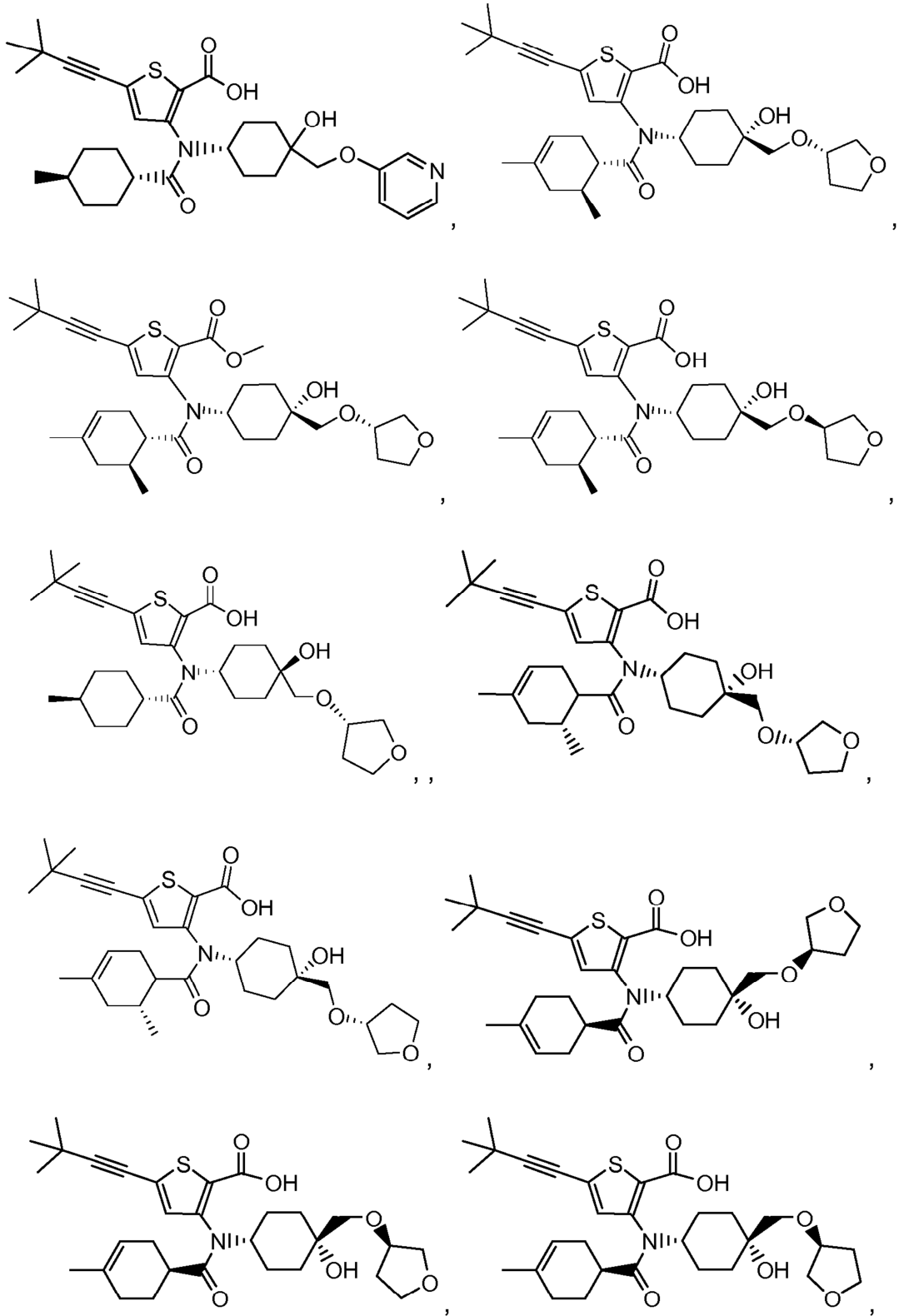
6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>2</sup> es

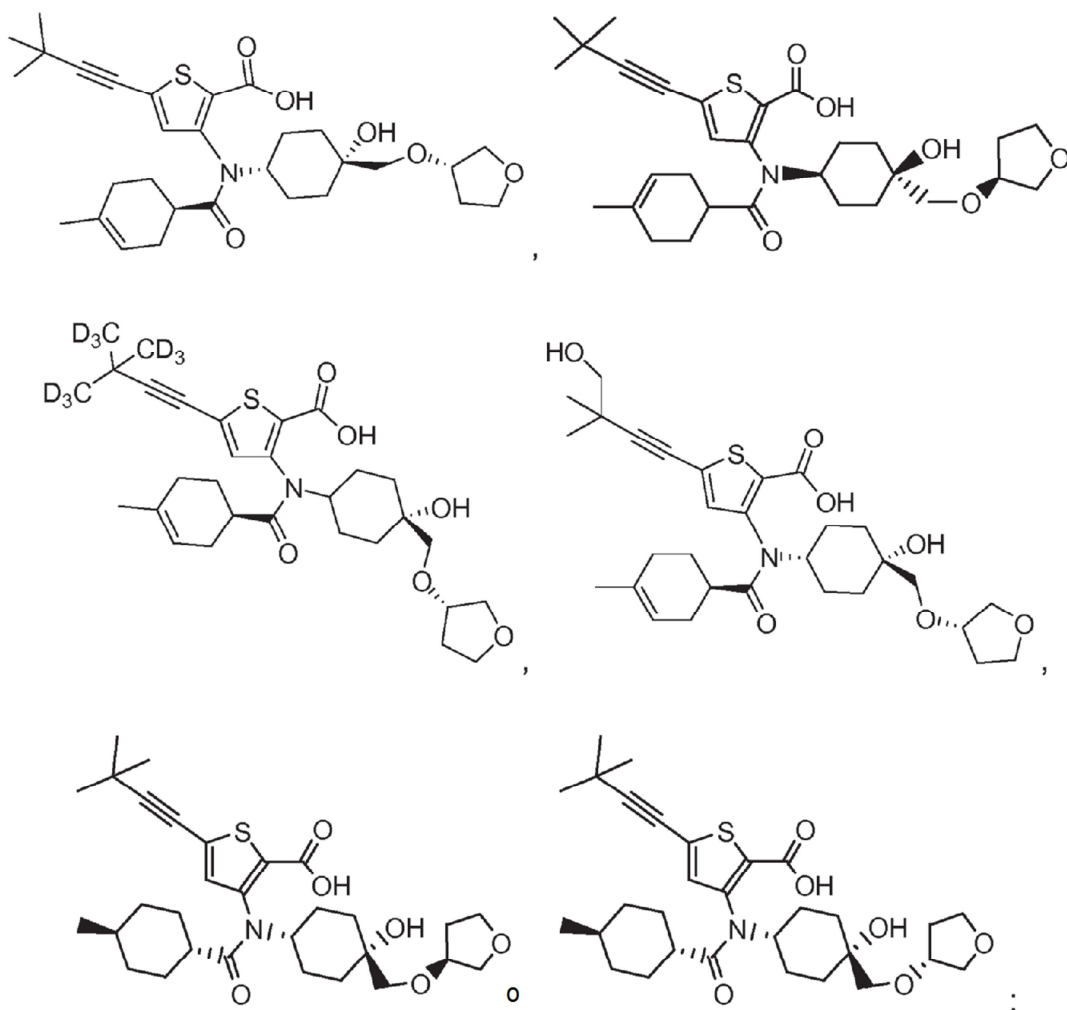


5 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Het es tetrahydrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Het es tetrahydrofuran-3-ilo.

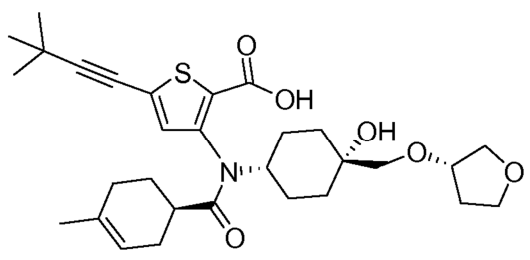
10 9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 10. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

15

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que además comprende un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un interferón, ribavirina o un análogo de la misma, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un inhibidor de la NS5a, un inhibidor de la alfa-glucosidasa 1, un hepatoprotector, un antagonista de la mevalonato descarboxilasa, un antagonista del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del VHC, un inhibidor no nucleosídico

de la polimerasa NS5B del VHC, un inhibidor de la NS5A del VHC, un agonista de TLR-7, un inhibidor de la ciclofilina, un inhibidor del IRES del VHC, un potenciador farmacocinético y otros fármacos para el tratamiento del VHC; o una mezcla de los mismos.

- 5 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de una infección vírica causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus de dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus de Kunjin, el virus de la encefalitis del valle de Murray, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea vírica bovina, el virus de Zika
- 10 y el virus de la hepatitis C.
14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de una infección vírica causada por un virus *Flaviviridae* o el virus de la hepatitis C.
- 15 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, en donde el compuesto se utiliza con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un interferón, ribavirina o un análogo de la misma, un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, un inhibidor de la NS5a, un inhibidor de la alfa-glucosidasa 1, un hepatoprotector, un antagonista de la mevalonato descarboxilasa, un antagonista del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, un inhibidor nucleosídico o nucleotídico
- 20 de la polimerasa NS5B del VHC, un inhibidor no nucleosídico de la polimerasa NS5B del VHC, un inhibidor de la NS5A del VHC, un agonista de TLR-7, un inhibidor de la ciclofilina, un inhibidor del IRES del VHC, un potenciador farmacocinético y otros fármacos para el tratamiento del VHC; o una mezcla de los mismos.