

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 170**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2011 E 14002393 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2808325**

54 Título: **Azoles sustituidos, ingrediente activo antiviral, composición farmacéutica, método para la producción y uso de los mismos**

30 Prioridad:

30.11.2010 RU 2010148813

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

31.01.2018

73 Titular/es:

**ALLA CHEM, LLC. (25.0%)
318 N. Carson Street, Suite 208
Carson City, NV 89701, US;
IVACHTCHENKO, ALEXANDRE VASILIEVICH
(25.0%);
IVASHCHENKO, ANDREY ALEXANDROVICH
(25.0%) y
SAVCHUK, NIKOLAY FILIPPOVICH (25.0%)**

72 Inventor/es:

**IVACHTCHENKO, ALEXANDRE VASILIEVICH;
BICHKO, VADIM VALILIEVICH y
MITKIN, OLEG DMITRIEVICH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 652 170 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

Azoles sustituidos, ingrediente activo antiviral, composición farmacéutica, método para la producción y uso de los mismos

- 5 La presente invención se refiere a nuevos azoles, a un nuevo componente activo antiviral, a una composición farmacéutica, a un medicamento antiviral, a un método para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades virales, particularmente provocadas por virus de la hepatitis C (VHC).

10 Las infecciones por virus pueden provocar un gran número de enfermedades que crea una amenaza grave para la salud y la existencia del género humano. Durante los últimos 20 años se han descubierto no menos de 30 agentes infecciosos esencialmente nuevos tales como: VIH, hepatitis virales, diarrea agua y a largo plazo, fiebre hemorrágica (Ébola, venezolana, brasileña, Valle del Rift) [a] Lednický J.A., Rayner J.O. Uncommon respiratory pathogens. Curr. Opin. Pulm. Med. 2006, 12(3), 235-239. b) Hayden F.G. Respiratory viral threats. Curr. Opin. Infect. Dis. 2006, 19(2), 169-178]. En particular, una ansiedad especial está provocada por el riesgo de la llamada infección por gripe aviar.

15 [a] Liu J.P. Avian influenza - a pandemic waiting to happen? J. Microbiol. Immunol. Infect. 2006, 39(1), 4-10. b) Henter J.I.; Chow C.B.; Leung C.W, Lau Y.L. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. Lancet. 2006 367(9513), 870-873. Revisión]. Según los datos estadísticos, 60-65% de las infecciones epidémicas tienen etiología viral. Debido a la complejidad de la interacción en la tríada "virus - organismo hospedador - fármaco", la mayoría de los fármacos es modernos conducen a efectos secundarios en el transcurso de la terapia y forman cepas de virus resistentes [Jain R., Clark N.M., Díaz-Linares M., Grim S.A. Limitations of current antiretroviral agents and opportunities for development. Curr. Pharm. Des. 2006, 12(9), 1065-1074.]. En la actualidad, el número de fármacos antivirales que se puede usar en la práctica clínica es extremadamente limitado - solamente 43 sustancias de bajo peso molecular [http://integrity.prous.com/integrity], que está lejos de satisfacer los requerimientos de la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades virales. Por otra parte, existen muchas infecciones por virus que provocan enfermedades para cuyo tratamiento no existen agentes quimioterapéuticos. Se trata, por ejemplo, de las enfermedades provocadas por virus de papiloma, adenovirus, herpes-6, varicela, síndrome SARS, fiebres hemorrágicas, fiebre del Nilo Occidental, gripe aviar, etc. [De Clercq E. Recent highlights in the development of new antiviral drugs. Curr Opin Microbiol. 2005, 8(5), 552-560].

30 El virus de la hepatitis C está dentro de la categoría de los flavivirus (género Flaviviridae), junto con otros importantes patógenos humanos, tales como el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus del dengue y el virus de la hepatitis GBV-C. Los flavivirus poseen una estructura genómica similar, incluyendo el genoma que codifica la proteína NS5A no estructural. Siendo un componente estructural del complejo de replicación del virus, NS5A representa un papel importante en la replicación del genoma de ARN. En la medida en que esta proteína se ha validado ahora en pruebas clínicas como una diana para el diseño de medicamentos para tratar hepatitis C de larga duración, se considera que NS5A también es una diana prometedor para otros flavivirus clínicamente importantes listados anteriormente.

40 Así, el desarrollo de nuevos medicamentos antilavivirales, especialmente que posean alta actividad y baja toxicidad, es de gran importancia ahora.

45 Hay algunas publicaciones en la bibliografía de patentes, dedicadas a diversos derivados de 2-pirrolidin-2-il-1H-imidazoles, que son ligandos de la proteína no estructural NS5A y suprimen en virus de la hepatitis C (VHC) [documentos WO 2008021927A2, WO 2009020825A1, WO 2009020828A1, WO 2010065668A1, WO2010065681A1, WO2010096302A1, WO2010096462A1, WO2010096777A1, WO2010111534A1, WO2010111673A1, WO2010117635A1, WO2010117977A1].

50 El documento WO 2010/132601 A1 describe compuestos antivirales relacionados estructuralmente que son activos con respecto al VHC.

Sin embargo, actualmente, la búsqueda de nuevos medicamentos que exhiban alta eficacia antilaviviral todavía es una de las principales directrices en el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos para tratar tipos amplios y diversificados de infecciones virales, incluyendo VHC.

55 En este contexto, la síntesis de nuevos compuestos y la utilización de ellos como componentes activos antivirales, incluyendo VHC, para composiciones farmacéuticas y medicamento es de alta prioridad.

En el contexto de la invención, los términos se definen generalmente como sigue:

60 Un radical "alifático" significa un radical derivado en la retirada de un átomo de hidrógeno de un enlace C-H no aromático. Un radical alifático puede comprender adicionalmente sustituyentes - radicales alifáticos o aromáticos definidos en esta sección. Alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, aralquenilo, aralcoxialquilo, aralquioxicarbonilalquilo, aralquilo, aralquinilo, aralquioxialquenilo, heteroaralquenilo, heteroaralquilo, heteroaralquioxialquenilo, heteroaralquioxialquilo, heteroaralquenilo, arilcicloalquilo anillado,

heteroarilcicloalquilo anillado, arilcicloalquenilo anillado, heteroarilcicloalquenilo anillado, arilheterociclilo anillado, heteroarilheterociclilo anillado, arilheterociclenilo anillado, heteroarilheterociclenilo anillado son radicales alifáticos.

Un birradical "alifático" significa un birradical derivado en la retirada de un átomo de hidrógeno de un enlace C-H de un radical alifático, cuya especificación se dio anteriormente.

- 5 "Alquenilo" significa una cadena hidrocarbonada alifática lineal o ramificada, que comprende 2-7 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Ramificada significa que la cadena alquénica lineal contiene uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo. El grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alquenilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alquinoxilo, aralcoxi, ariloxi, ariloxycarbonilo, alquiltio, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralquilo, heteroaralquilo o $R_k^a R_{k+1}^a N-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2-$, en donde R_k^a y R_{k+1}^a independientemente uno de otro representan "sustituyente del grupo amino", los significados del cual se definen en esta sección, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heteroarilo, o R_k^a y R_{k+1}^a junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados forman a través de R_k^a y R_{k+1}^a un heterociclilo o heterociclenilo de 4-7 miembros. Grupos alquilo preferidos son metilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, metoxietilo, carboximetilo, metoxycarbonilmetilo, benciloxycarbonilmetilo y piridilmetiloxycarbonilmetilo. Los grupos alquenilo preferidos son etenilo, propenilo, *n*-butenilo, *iso*-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo y ciclohexilbutenilo.

"Alquenilo" significa un grupo alquenil-O-, en el que el alquenilo se define en esta sección. Los grupos alquenilo preferidos son aliloxi- y 3-butenilo.

- 20 "Alquenilalquilo" significa un grupo alquenil-O-alquilo, en el que el alquilo y el alquenilo se definen en esta sección.

- 25 "Alquilo" significa una cadena hidrocarbonada alifática lineal o ramificada con 1-12 átomos de carbono. Ramificada significa una cadena alquímica con uno o más sustituyentes "alquilo inferior". El grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes de estructura igual o diferente ("sustituyente alquilo") incluyendo halógeno, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aroilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alquinoxilo, aralcoxi, ariloxi, ariloxycarbonilo, alquiltio, heteroariltio, aralquiltio, arilsulfonilo, alquilsulfonilheteroaralquilo, heteroarilcicloalquenilo anillado, heteroarilcicloalquilo anillado, heteroarilheterociclenilo anillado, heteroarilheterociclilo anillado, arilcicloalquenilo anillado, arilcicloalquilo anillado, arilheterociclenilo anillado, arilheterociclilo anillado, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralquilo, heteroaralquilo o $R_k^a R_{k+1}^a N-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=S)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2-$, donde R_k^a y R_{k+1}^a independientemente uno de otro representan "sustituyentes del grupo amino", cuyos significados se definen en esta sección, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heteroarilo, o R_k^a y R_{k+1}^a junto con el átomo de N al que están ligados forman a través de R_k^a y R_{k+1}^a un heterociclilo o heterociclenilo de 4-7 miembros. Grupos alquilo preferidos son metilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, metoxietilo, carboximetilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, benciloxycarbonilmetilo, metoxycarbonilmetilo y piridilmetiloxycarbonilmetilo. Los "sustituyentes alquilo" preferidos son cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, aralcoxi, ariloxi, alquiltio, heteroariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralquilo, heteroaralquilo o $R_k^a R_{k+1}^a N-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, arilheterociclenilo anillado, arilheterociclilo anillado.

- 40 "Alquino" significa una cadena hidrocarbonada alifática lineal o ramificada que comprende 2 - 12 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Ramificada significa que la cadena alquínica lineal contiene uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo. El grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes de estructura igual o diferente ("sustituyente alquilo") incluyendo halógeno, alquenilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquinoxilo, aralcoxi, ariloxi, ariloxycarbonilo, alquiltio, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralquilo, heteroaralquilo o $R_k^a R_{k+1}^a N-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2-$, en donde R_k^a y R_{k+1}^a independientemente uno de otro representan "sustituyentes del grupo amino", cuyos significados se definen en esta sección, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heteroarilo, o R_k^a and R_{k+1}^a junto con el átomo de N al que están unidos forman a través de R_k^a y R_{k+1}^a un heterociclilo o heterociclenilo de 4-7 miembros. Grupos alquilo preferidos son metilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, metoxietilo, carboximetilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, benciloxycarbonilmetilo y piridilmetiloxycarbonilmetilo. Los grupos alquenilo preferidos son etenilo, propenilo, *n*-butenilo, *iso*-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, buta-1,3,5-trieno y hexa-1,3,5-trieno.

"Alquinoxalquilo" significa un grupo alquinoxil-O-alquilo, en el que el alquilo y el alquino se definen en esta sección.

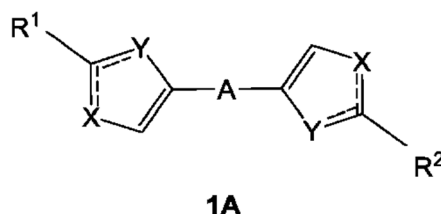
- 55 "Alcoxi" significa un grupo alquil-O-, donde el alquilo se define en esta sección. Grupos alcoxi preferidos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi y *n*-butoxi.

- "Alquiloalquilo" significa un grupo alquil-O-alquilo, en el que los grupos alquilo son independientes entre sí y se definen en esta sección.
- "Alquiloalquilenoxialquilo" significa un grupo alquil-O-(CHR)_n-O-alquilo, donde R representa hidrógeno o alquilo, n >2, preferiblemente 2, 3 o 4.
- 5 "Alquiloarilo" significa un grupo alquil-O-arilo, donde el alquilo y el arilo se definen en esta sección.
- "Alqueniloarilo" significa un grupo alquenil-O-arilo, donde el alquenilo y el arilo se definen en esta sección.
- "Alquiniloarilo" significa un grupo alquil-O-arilo, donde el alquinilo y el arilo se definen en esta sección.
- "Alquiltio" significa un grupo alquil-S, en el que el grupo alquilo se define en esta sección.
- 10 "Alquiltioalquilo" significa un grupo alquil-S-alquilo, donde los grupos alquilo son independientes entre sí y se definen en esta sección.
- "Alquiltioarilo" significa un grupo alquil-S-arilo, donde el alquilo y el arilo se definen en esta sección.
- "Alqueniltioarilo" significa un grupo alquenil-S-arilo, donde el alquenilo y el arilo se definen en esta sección.
- "Alquiniltioarilo" significa un grupo alquil-S-arilo, donde el alquinilo y el arilo se definen en esta sección.
- 15 "Arilo" significa un sistema mono- o policíclico aromático con 6 - 14 átomos de carbono, predominantemente 6-10 átomos de carbono. El arilo puede tener uno o más "sustituyentes del sistema cíclico" de estructura igual o diferente. El fenilo o el naftilo, el fenilo sustituido o el naftilo sustituido son los representantes de los grupos arilo. El arilo puede estar anillado con un sistema cíclico o heterociclo no aromático.
- "Arioxi" significa un grupo Aril-O-, donde el significado de arilo se define en esta sección. el fenoxi- y el 2-naftiloxi son los representantes de los grupos arioxi.
- 20 "Arltio" significa un grupo aril-S-, donde el significado de arilo se define en esta sección. El feniltio- y el 2-naftiltio-son representantes de grupos arltio-.
- "Birradsical" significa a un derivado en la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos enlaces C-H de la molécula.
- "Sustituyente" significa un radical químico, que está ligado a un armazón (fragmento), por ejemplo, un "sustituyente alquilo", un "sustituyente de un grupo amino", un "sustituyente carbamilo", un "sustituyente de un sistema cíclico".
- 25 "Componente activo" (sustancia farmacológica) significa un compuesto fisiológicamente activo de orígenes sintéticos u otros (biotecnológico, vegetal, animal, microbiano, etc.) que exhibe actividad farmacológica que es un ingrediente activo de una composición farmacéutica que se emplea en la producción y la preparación de medicamentos.
- "Medicamento" es un compuesto (o una mezcla de compuestos en la forma de una composición farmacéutica) en forma de comprimidos, cápsulas, inyecciones, pomadas u otras formas listas destinadas a la restauración, la mejora o la modificación de funciones fisiológicas en seres humanos y animales, y para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades o diagnóstico, anestesia, anticoncepción, cosmetología y otros.
- 30 "Alquilo inferior" significa alquilo lineal o ramificado con 1-4 átomos de carbono.
- "Estuche terapéutico" es una combinación administrada simultáneamente de dos o más sustancias farmacológicas con diferente mecanismo de acción farmacológica y destinadas a diferentes dianas biológicas que toman parte en la patogénesis de la enfermedad.
- 35 "Composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de fórmula general 1 y la menos uno de los componentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes, disolventes, diluyentes, portadores, agentes auxiliares, distribuidores e indicadores, tales como conservantes, estabilizantes, excipientes, desintegrantes, humedecedores, emulsionantes, agentes de suspensión, espesantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes aromatizantes, agentes antibacterianos, fungicidas, lubricantes y controladores del aporte
- 40

prolongado, farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente compatibles, y cuyas proporciones adecuadas dependen de la naturaleza y el modo de administración y la dosificación. Ejemplos de agentes de suspensión adecuados son alcohol isoestearílico etoxilado, polioxieteno, sorbitol y éter de sorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y también sus mezclas. La protección contra la acción de microorganismos se puede proporcionar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, ácido sórbico y compuestos similares. La composición también puede contener agentes isotónicos tales como, por ejemplo, azúcar, cloruro sódico y compuestos similares. El efecto prolongado de la composición se puede alcanzar mediante agentes que frenan la absorción del ingrediente activo, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Ejemplos de portadores, disolventes, diluyentes y agentes de aporte adecuados incluyen agua, etanol, polialcoholes y sus mezclas, aceites naturales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos (tales como oleato de etilo) para inyecciones. Ejemplos de excipientes son lactosa, azúcar de la leche, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico y similares. Ejemplos de desintegradores y distribuidores son almidón, ácido algínico y sus sales y silicatos. Ejemplos de lubricantes adecuados son estearato magnésico, laurilsulfato sódico, talco y polietilenglicol de alto peso molecular. Una composición farmacéutica para la administración oral, sublingual, transdérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, local o rectal del ingrediente activo, solo o en combinación con otro compuesto activo, se puede administrar a seres humanos y animales en forma de administración estándar, o en una mezcla con portadores farmacéuticos tradicionales. Formas de administración estándar adecuadas incluyen formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, píldoras, polvos, gránulos, gomas de mascar y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublinguales y transbucales; aerosoles; implantes; formas locales, transdérmicas, subcutáneas, intramusculares, intravenosas, intranasales o intraoculares y formas de administración rectal.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa sales tanto orgánicas como inorgánicas relativamente atóxicas de ácidos y bases divulgados en esta invención. Se podrían preparar sales in situ en procedimientos de síntesis, aislamiento o purificación de compuestos o se podrían preparar especialmente. En particular, las sales de bases se podrían preparar partiendo de una base purificada de un compuesto divulgado y un ácido orgánico o mineral adecuado. Ejemplos de sales preparadas de este modo incluyen hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, bisulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, oxalatos, valeriatos, oleatos, palmitatos, estearatos, lauratos, boratos, benzoatos, lactatos, p-toluenosulfonatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, tartratos, metanosulfonatos, malonatos, salicilatos, propionatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, sulfamatos y similares (Una descripción detallada de las propiedades de estas sales se da en: Berge S.M. y cols., "Pharmaceutical Salts" J.Pharm.Sci., 1977, 66: 1-19). Sales de los ácidos divulgados también se puede preparar mediante la reacción de ácidos purificados específicamente con una base adecuada; por otra parte, también se pueden sintetizar sales metálicas y sales de amina. Las sales metálicas son sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio, litio y aluminio, prefiriéndose el sodio y el potasio. Bases orgánicas adecuadas a partir de las cuales se pueden preparar sales metálicas son sodio hidróxido, carbonato, bicarbonato e hidruro; hidróxido potásico, carbonato y bicarbonato, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico, hidróxido de cinc. Bases orgánicas adecuadas para la preparación de las sales de ácido divulgadas son aminas y aminoácidos de la basicidad suficiente para producir una sal estable y adecuada para el uso con propósitos médicos (en particular, tienen que tener baja viscosidad). Estas aminas incluyen amoníaco, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, bencilamina, dibencilamina, dicitclohexilamina, piperacina, etilpiperidina, tris(hidroximetil)aminometano y similares. Además, se pueden preparar sales usando algunos hidróxidos de tetraalquilamonio, tales como, por ejemplo, holina, tetrametilamonio, tetraetilamonio y similares. Los aminoácidos se pueden seleccionar de los principales aminoácidos - lisina, ornitina y agrinina.

El objeto de la presente invención son nuevos azoles sustituidos de la fórmula general 1A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

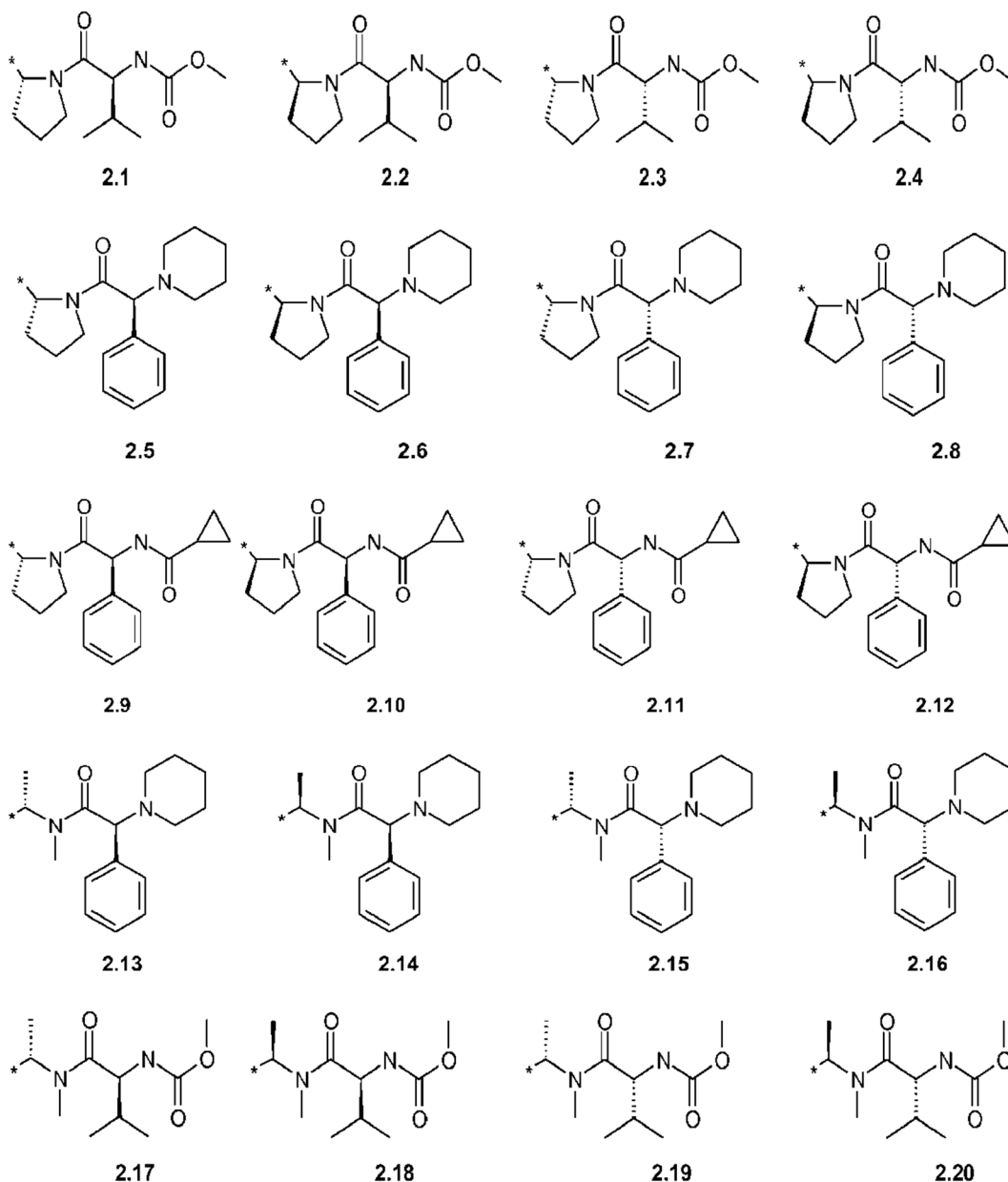


en donde:

las líneas sólidas con líneas discontinuas (---) adjuntas representan un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que si uno de ellos es un enlace sencillo, entonces el otro es un doble enlace;

X e Y aceptan opcionalmente diferentes significados y representan un átomo de nitrógeno o un grupo NH;

R¹ y R² - representan radicales opcionalmente idénticos seleccionados de 2.1-2.20, en donde un asterisco (*) indica los lugares de ligazón al fragmento de azol;

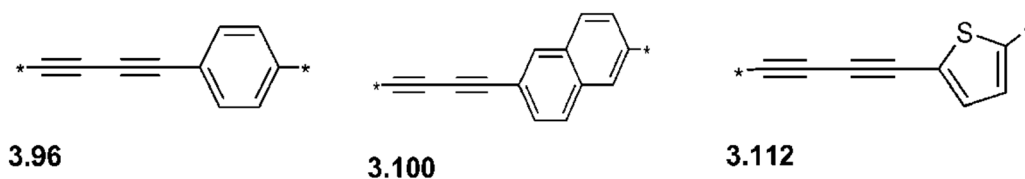


5

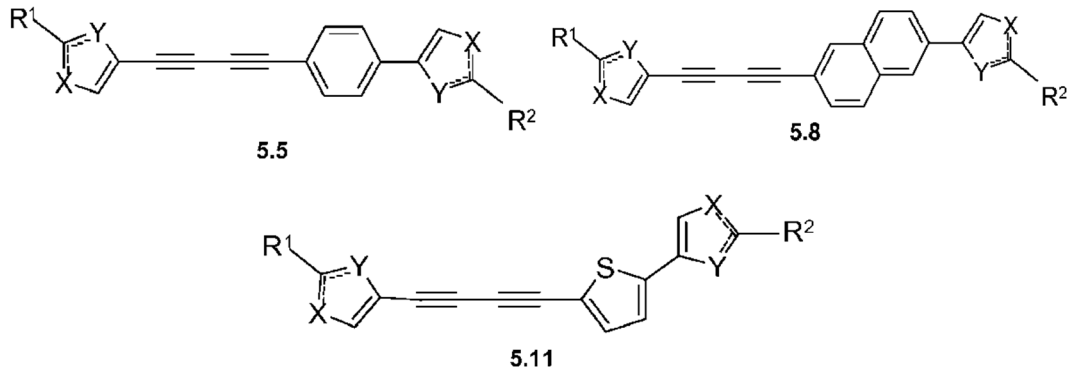
A representa:

un birradical alquilarílico o alquiltiofénico seleccionado de los birradicales de fórmulas 3.96, 3.100 y 3.112, en donde un asterisco (*) indica los lugares de ligazón al fragmento de azol;

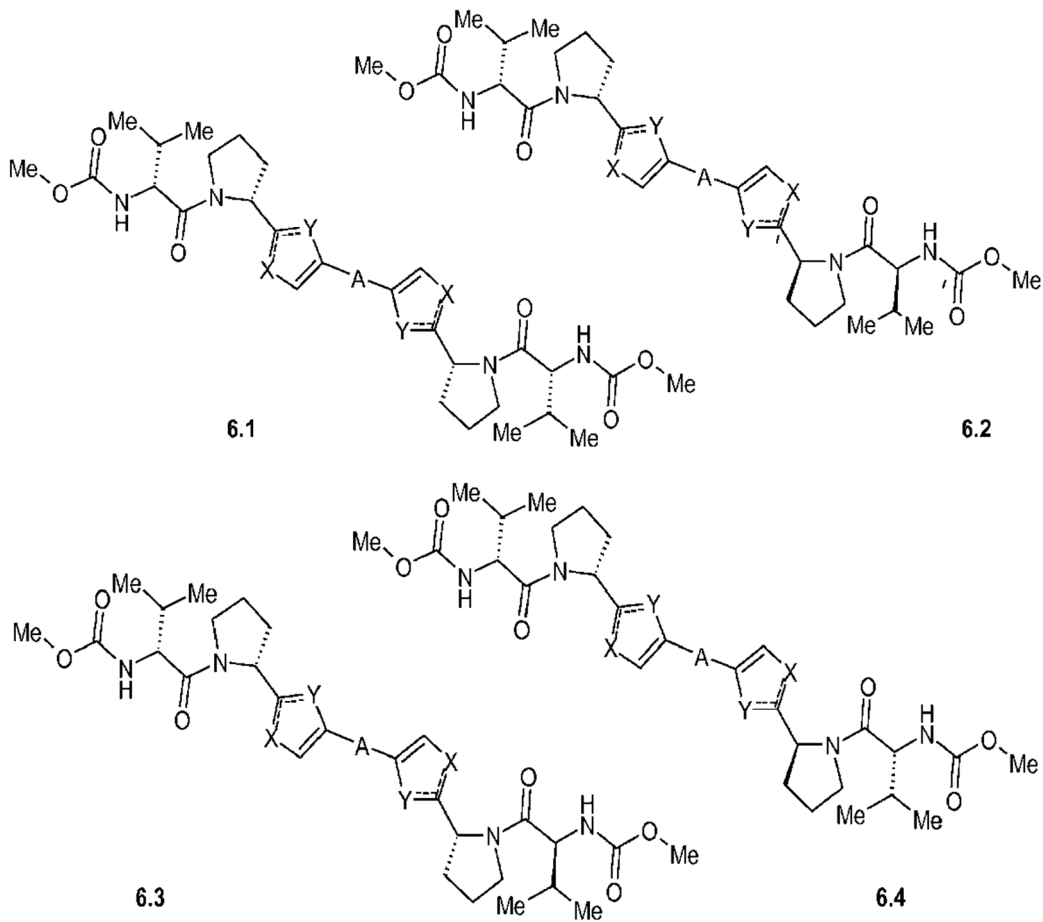
10

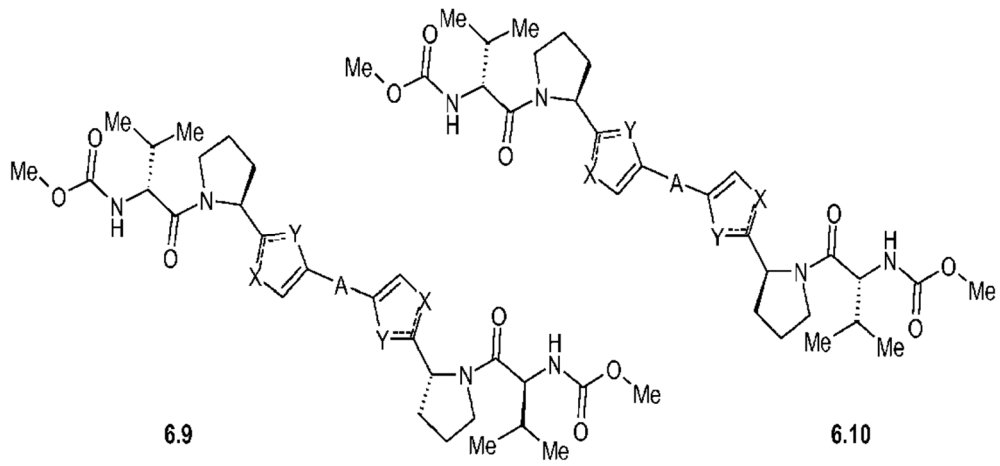
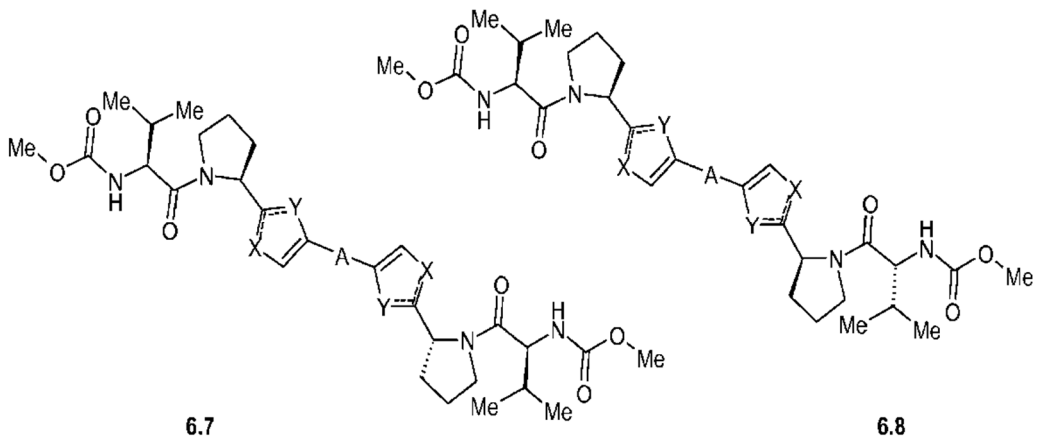
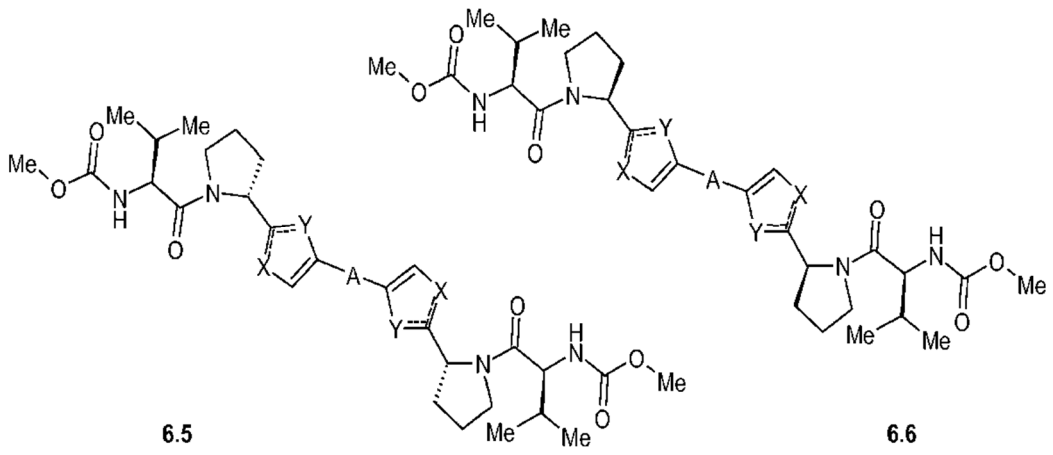


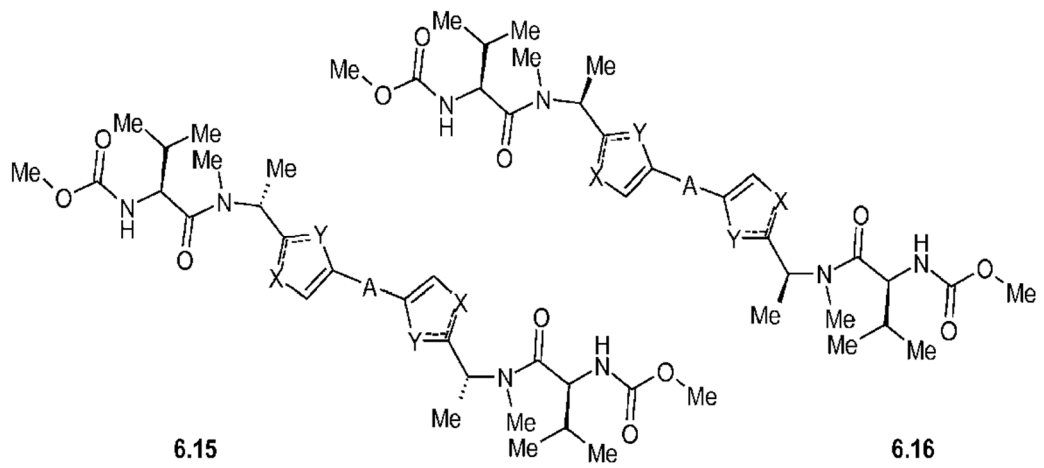
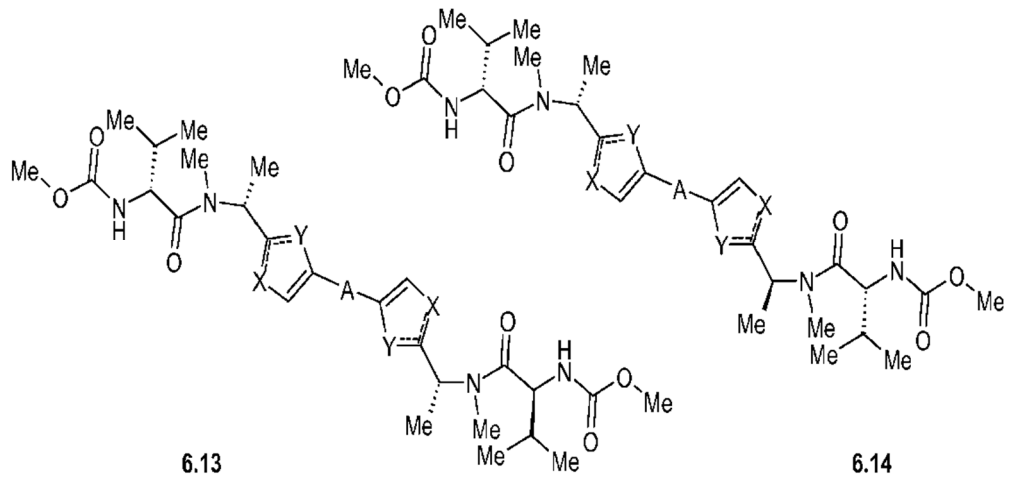
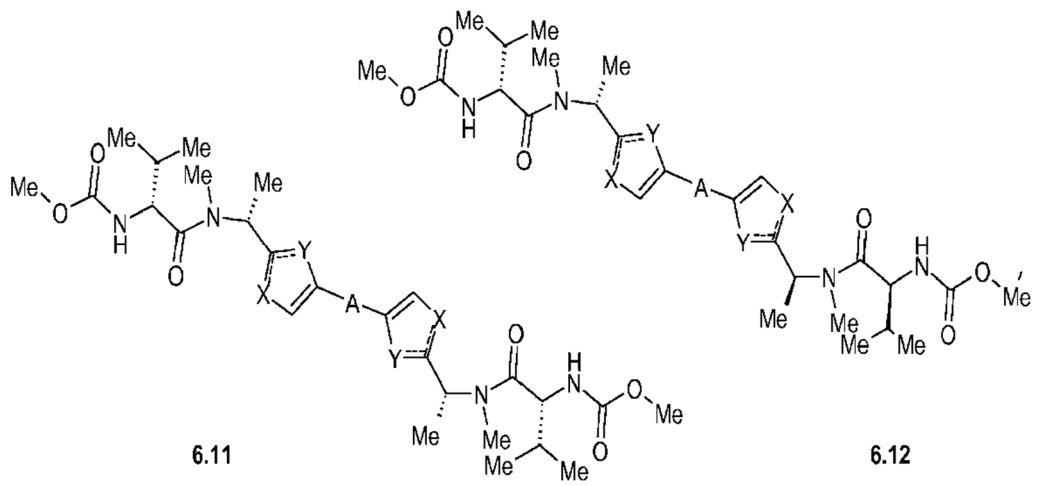
Los azoles sustituidos más preferibles de las fórmulas generales 5.5, 5.8 y 5.11, donde X, Y, R¹, R² y las líneas sólidas con líneas discontinuas (---) adjuntas tienen los significados anteriores.

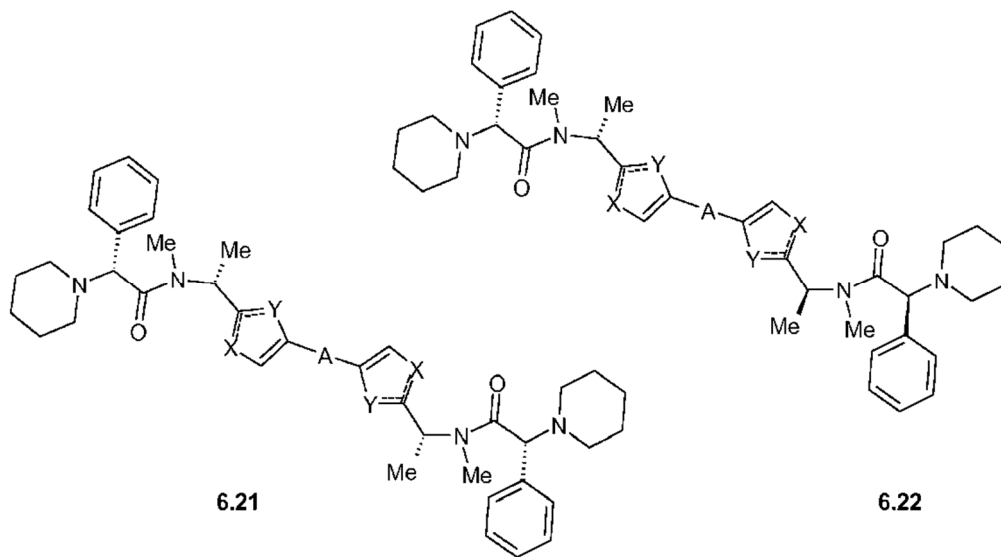
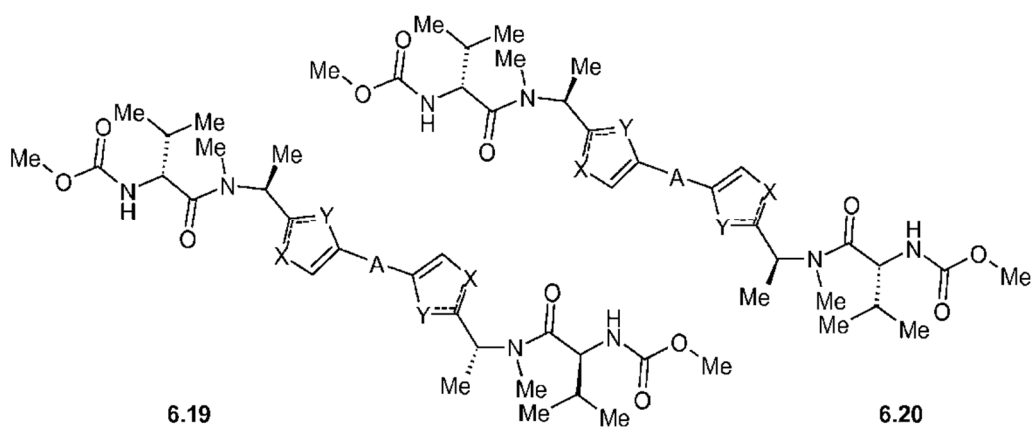
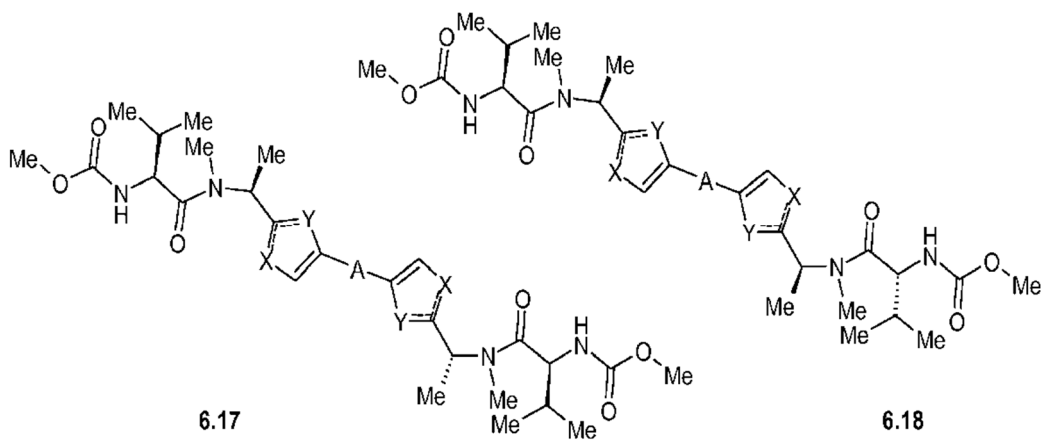


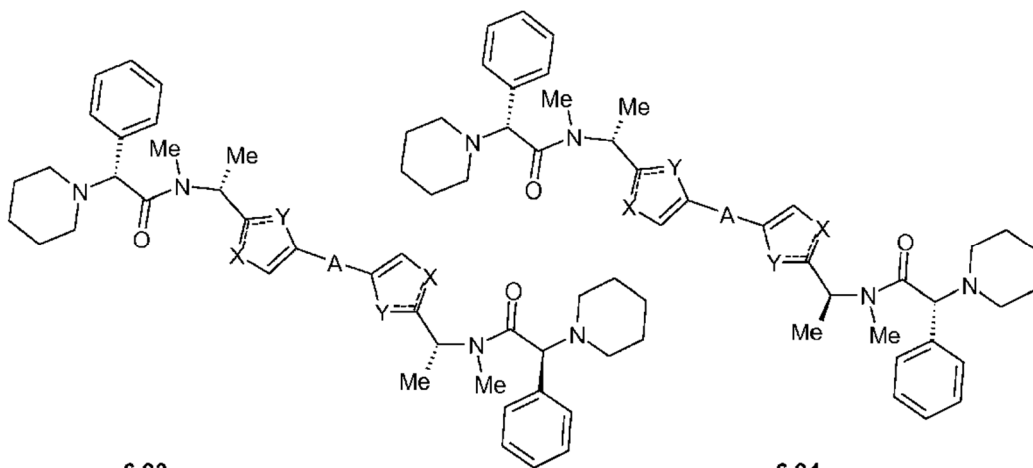
5 Los azoles sustituidos más preferibles son compuestos de las fórmulas generales 6.1 - 6.50, en donde A, X, Y y las líneas sólidas con líneas discontinuas (---) adjuntas tienen los significados anteriores





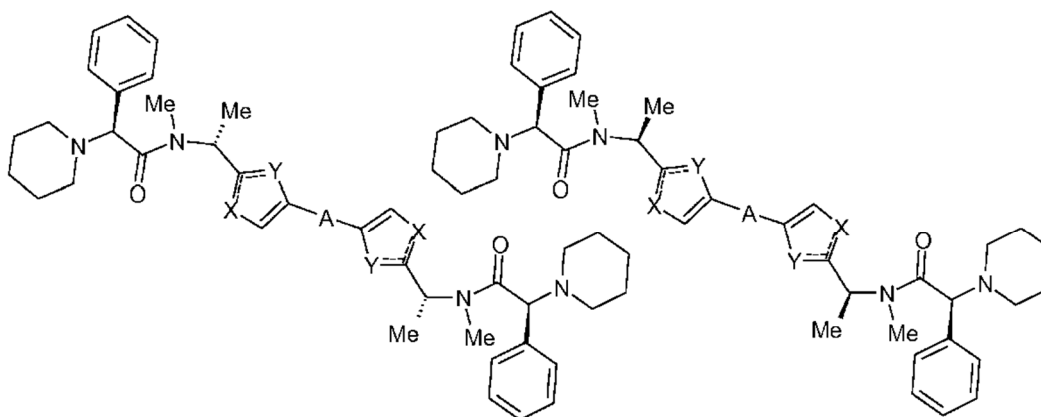






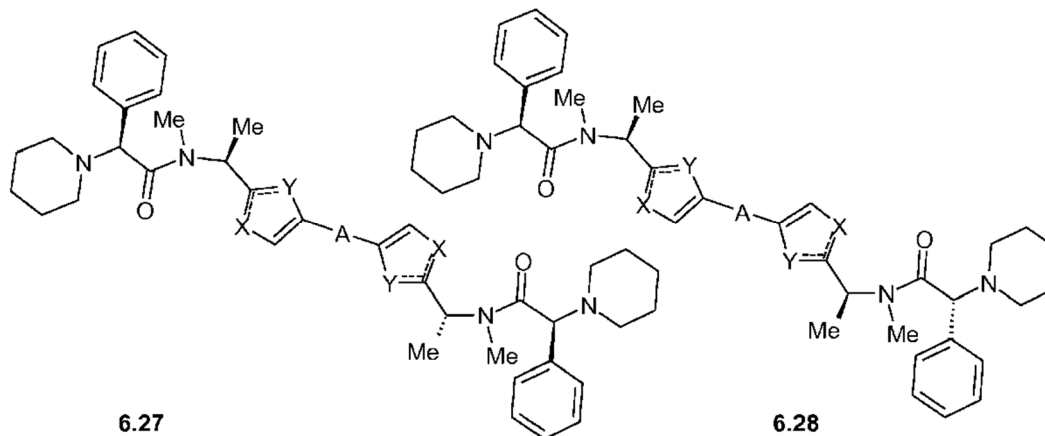
6.23

6.24



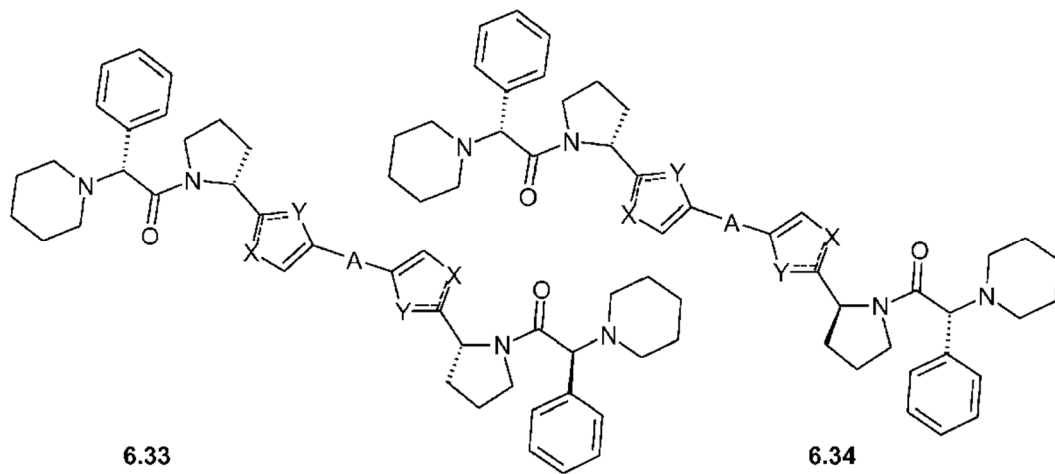
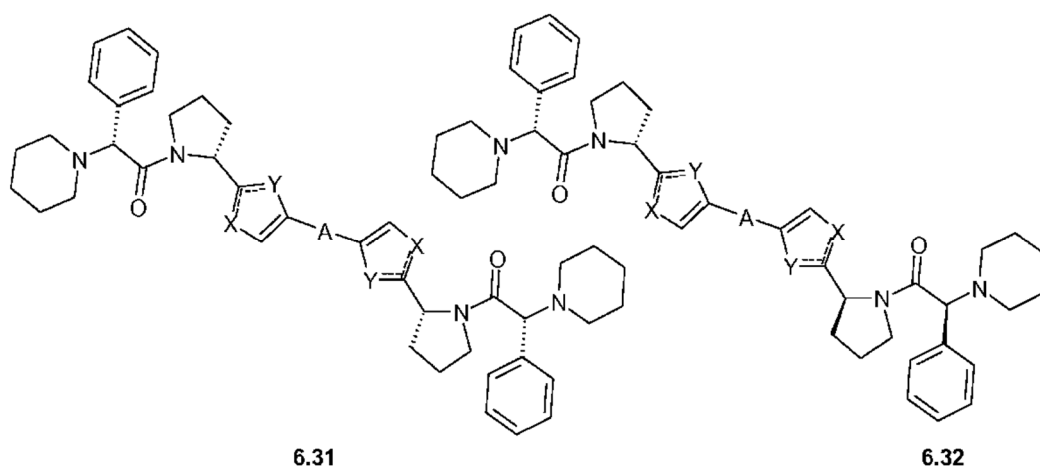
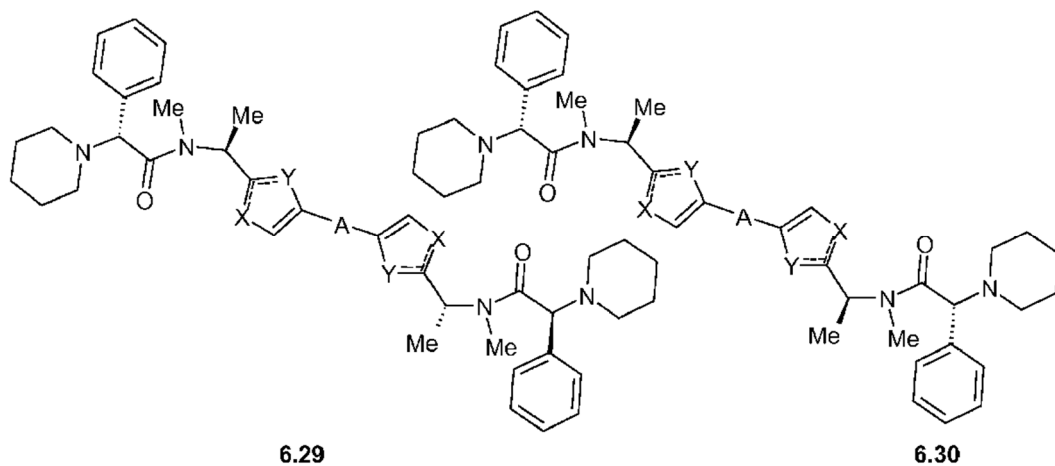
6.25

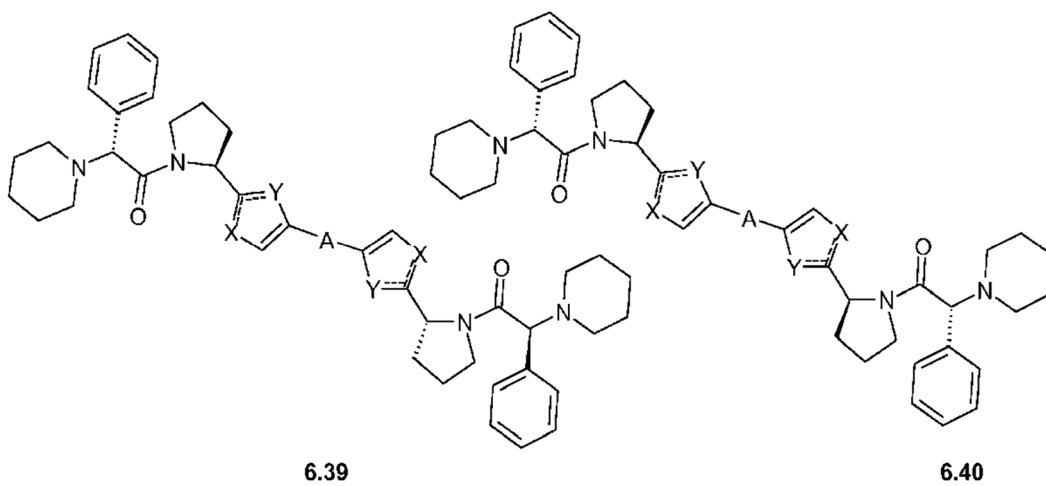
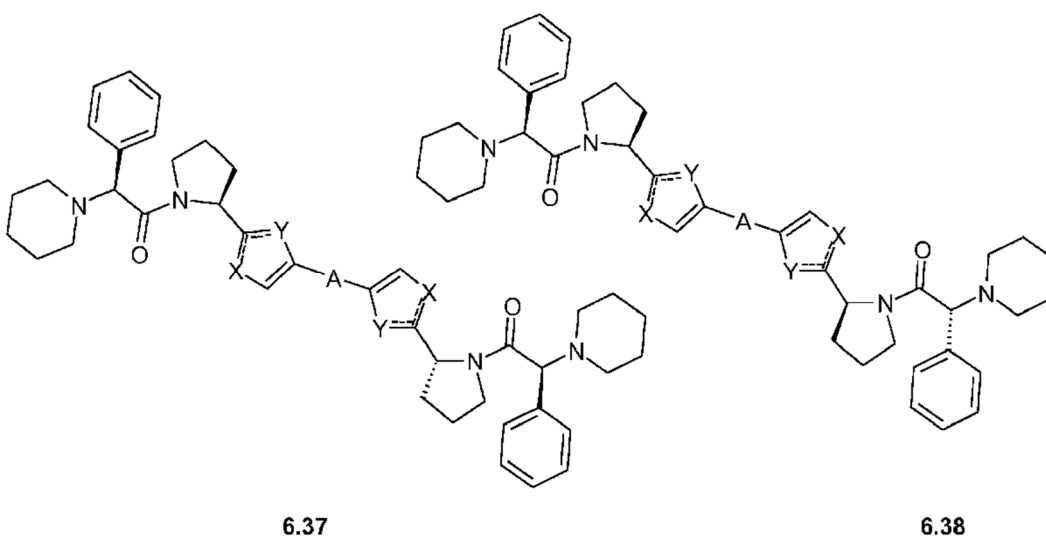
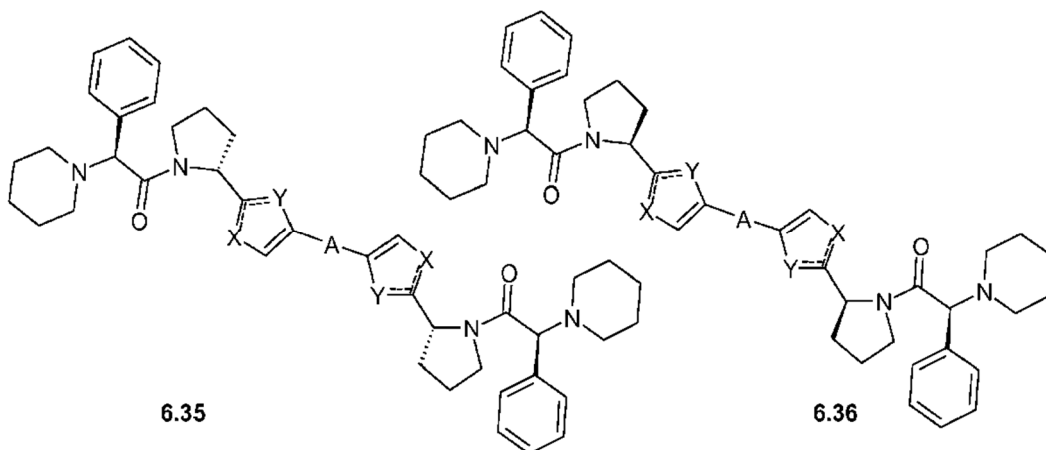
6.26

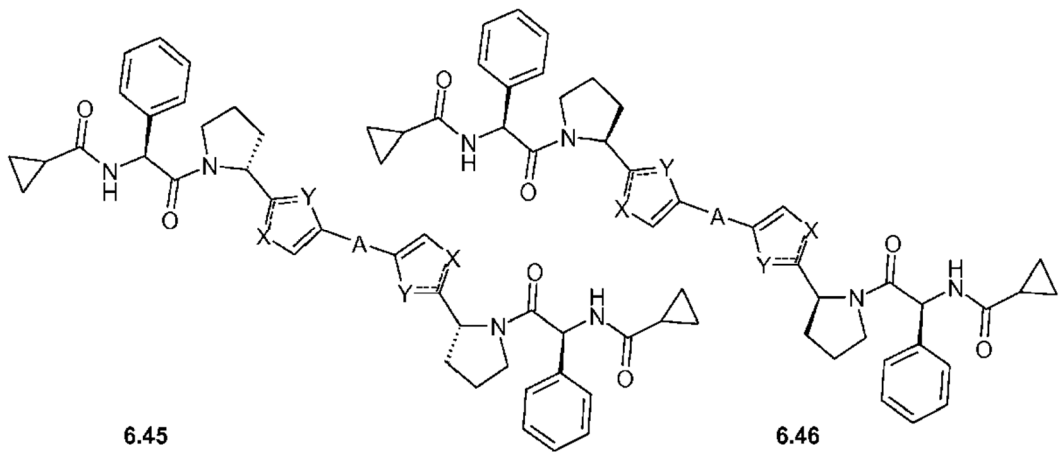
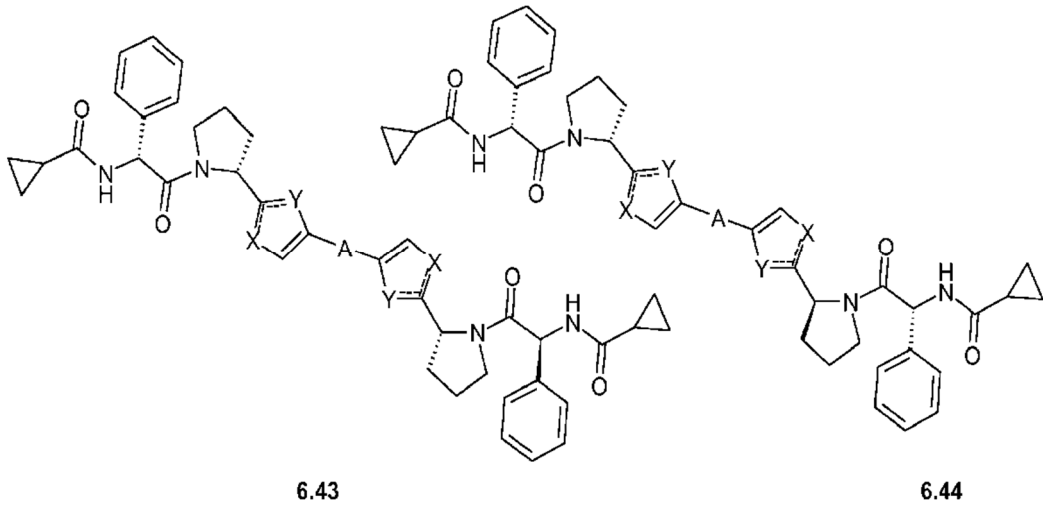
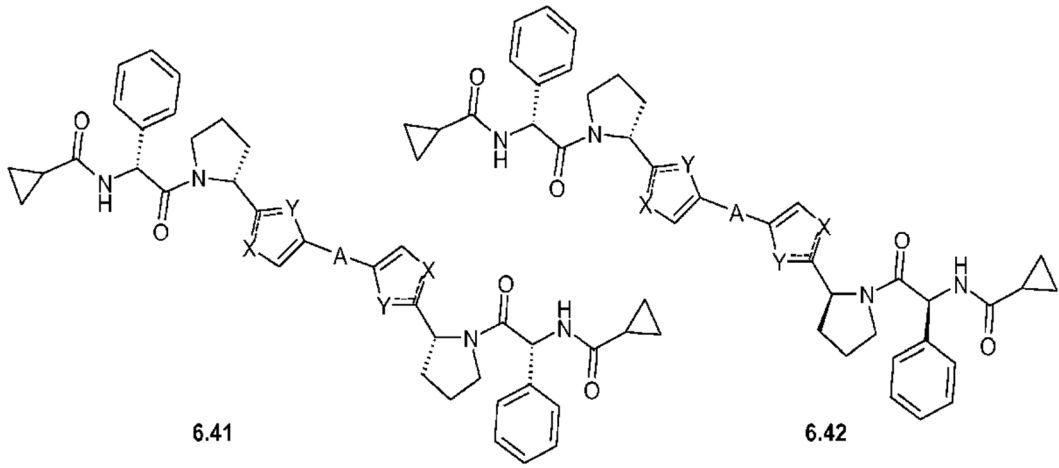


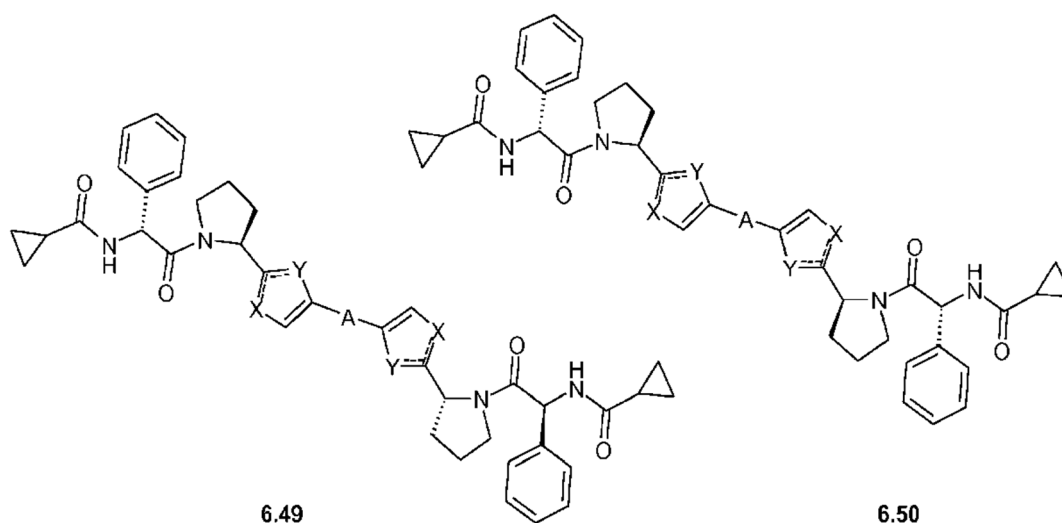
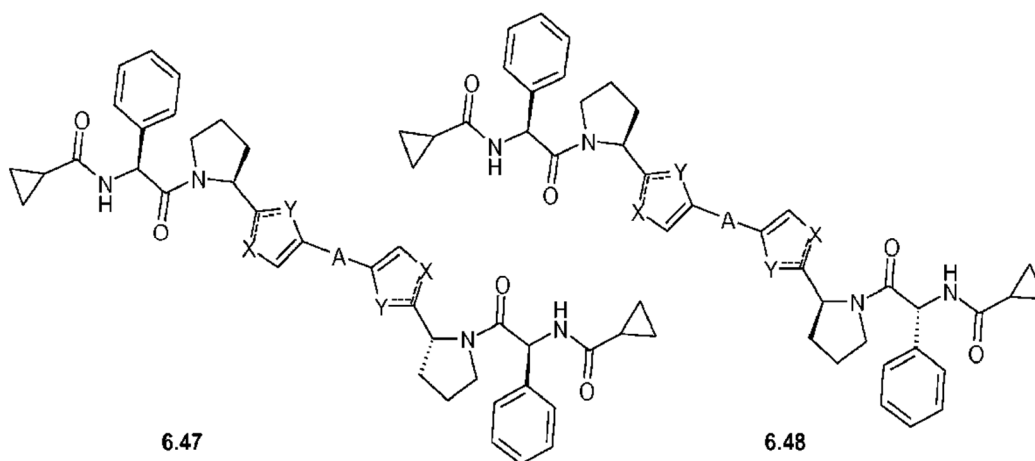
6.27

6.28

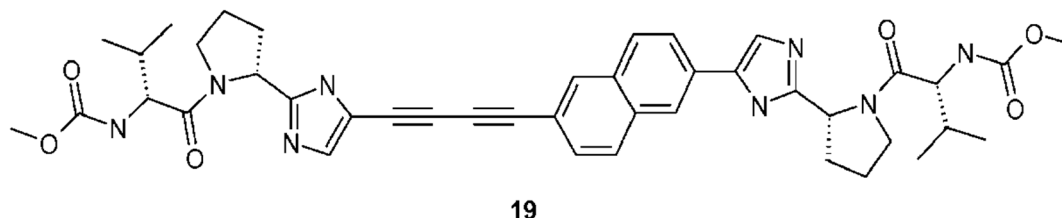
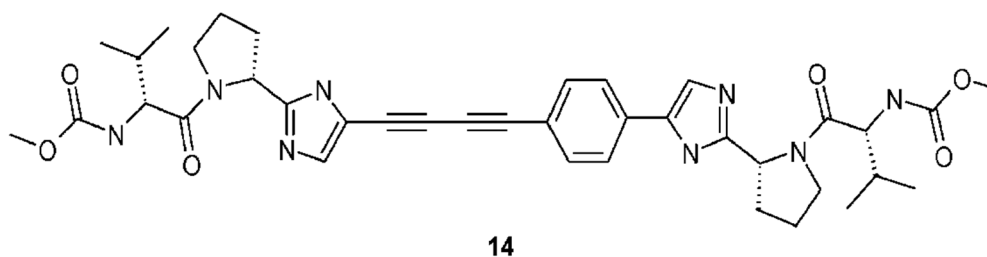








Los azoles sustituidos más preferibles son los compuestos de fórmulas 14 y 19



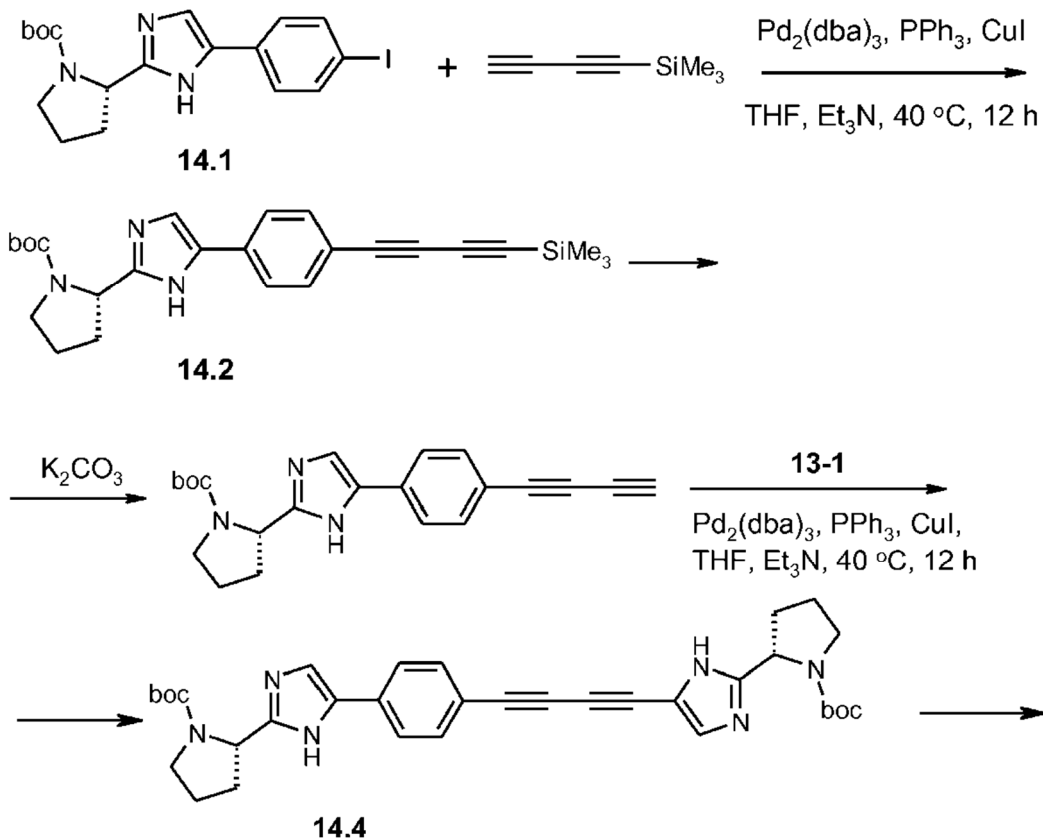
5

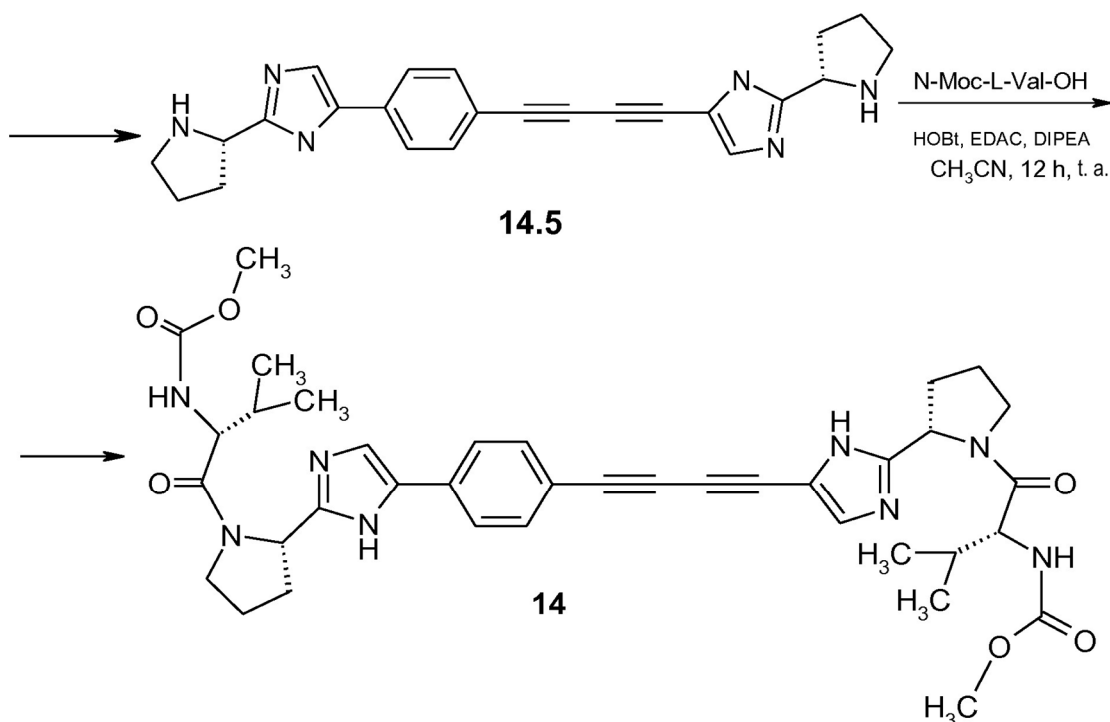
Según la invención, los azoles sustituidos de la fórmula general 1A se prepararon usando reacciones químicas conocidas y reactivos comerciales. La estructura de los compuestos preparados se confirmó mediante datos de LCMS y NMR. Los compuestos se nombraron usando el programa Chem Draw (Chembridge Soft Inc.).

10 Las siguientes abreviaturas se usaron en los esquemas: DIPEA - diisopropiletilamina, EDAC - hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, HOBt - 1-hidroxibenzotriazol, *N*-Boc-L-Pro-OH - *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina, *N*-Moc-L-Val-OH = *N*-(metoxicarbonil)-L-valina, RP HPLC - cromatografía de líquidos de alta resolución en

fase inversa, HPLC - cromatografía de líquidos de alta resol, DCM - diclorometano, DMF - *N,N*-dimetilformamida, PdCl₂dppf - [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), TBTU - tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, VHC - virus de la hepatitis C, DMEM - medio de Eagle modificado de Dulbecco - medio de cultivo.

5 Así, se preparó éster metílico de ácido [(1*S*)-1-[[[(2*S*)-2-[5-[4-[4-[2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-1-oxobutil]-2-pirrolidinil]-1*H*-imidazol-5-il]-1,3-butadiinil]fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-carbámico 14 según el siguiente esquema:





Actividad biológica de azoles de la fórmula general 1A.

Se determinó la actividad antiviral de azoles sustituidos de la fórmula general 1A en la línea celular de hepatoma humano Huh7, que comprende VHC de replicón de ARN subgenómico (genotipo 1b, clon Con1). Una versión de un ensayo inmunoenzimático (IEA) sobre proteína viral NS5A en una placa de 96 pocillo se usó como un método experimental. La citotoxicidad de los compuestos se estimó en un régimen paralelo.

Las células Huh7 se sembraron en una placa de 96 pocillos ($7,5 \times 10^3$ células a cada pocillo en 100 μ l de medio de cultivo). Se prepararon soluciones de los compuestos probados en medio DMEM {DMEM} 1X; Fuente: Cellgro; Catálogo: 10-013-CV} inmediatamente antes del uso. Se prepararon once diluciones de tres veces en serie con variación de las concentraciones desde 20 nM hasta 0,2 pM. En 4 horas después de la siembra, se añadieron a las células diluciones en serie de los compuestos (100 μ l a cada pocillo). La concentración final de los compuestos probados se varió de 10 nM a 0,1 pM, y DMSO - 0,5%. Si fuera necesario, se investigaron concentraciones superiores de los azoles divulgados.

Cada dilución del compuesto se probó sobre dos pocillos idénticos. A continuación, las células se incubaron durante tres días a 37°C/5% de CO₂ y se fijaron mediante la adición de mezcla de acetona/metanol (1:1) en una cantidad de 250 μ l/pocillo. En 1 min las células se lavaron 3 veces con solución PBS (solución salina tamponada con fosfato). A continuación, las células se bloquearon mediante la adición de suero de ternero fetal al 10% en solución PBS en una cantidad de 150 μ l/pocillo durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, las células se incubaron con anticuerpos monoclonales de ratón para VHC de antígeno del núcleo, clon C7-50 (Fuente: Affinity BioReagents; Catálogo: MA1-080) (100 μ l/pocillo, dilución de trabajo - 1:500 en suero de ternero fetal al 10% en solución PBS) durante 2 h a 37°C. Las células se lavaron 6 veces con solución de PBS/Tween 20 al 0,05%, a continuación, se incubaron durante 1 h con anticuerpos caprinos anti-inmunoglobulina de ratón (conjugado con peroxidasa de rábano picante, 100 μ l/pocillo, dilución de trabajo - 1:2500 en suero de ternero fetal al 10% en solución de PBS). Las células se lavaron 6 veces con solución de PBS/Tween 20 al 0,05%, una vez con solución PBS, después de esto, se añadió sustrato (1 comprimido de o-fenilendiamina (oPD) + 12 ml de tampón de citrato/fosfato + 5 μ l de H₂O₂ al 30%) en una cantidad de 100 μ l/pocillo. Las placas se mantuvieron durante 30 min en la oscuridad a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de H₂SO₄ 2 N en una cantidad de 100 μ l/pocillo, y se midió la densidad óptica (longitud de onda 490 nm) por medio de un lector de placas de barrido múltiple Victor3 V 1420 (Perkin Elmer). Los valores de IC₅₀ (concentración de azol, disminuyendo el nivel de replicón de ARN viral en 50%) para cada azol probado se calcularon con la ayuda del programa XLfit 4.

La citotoxicidad de los azoles divulgados se probó en experimentos en la línea celular de hepatoma humano Huh7. La cantidad de células vivas se determinó con la ayuda del estuche ATPLite (Perkin Elmer, Boston, EE. UU. de A.) según las instrucciones del fabricante. La acción citotóxica se estimó al sembrar las células en una microplaca negra con fondo transparente (96 pocillos, 10⁴ células para cada pocillo). Se usaron tres repeticiones independientes para cada bisazol. Los bisazoles probados se añadieron en 18 h, después de esto las células se incubaron junto con los

5 compuestos durante 96 h. Cada pocillo se lavó dos veces con solución salina tamponada con fosfato (0,2 ml/pocillo) y a continuación las células se sometieron a lisis mediante la adición de tampón para células (50 µl/pocillo) (todos los reactivos mencionados se incluyen en el estuche ATPLite). La microplaca se incubó durante 5 min sobre una plataforma giratoria a 600 r/min, después de esto, se añadieron a cada pocillo 50 µl de solución de sustrato (una parte del estuche ATPLite). La microplaca se incubó durante 5 min adicionales sobre una plataforma giratoria a 600 r/min, se mantuvo durante 10 min en la oscuridad, después de esto se midió la luminiscencia usando un instrumento TopCount NXT (Packard, Perkin Elmer).

10 El valor de CC₅₀ correspondiente a la concentración de bisazol a la que 50% de las células se destruían se usó como una característica cuantitativa para la estimación de la citotoxicidad.

15 Cálculo del valor de CC₅₀: para el cálculo de la eficacia de inhibición (% Inh) se usó la siguiente ecuación: $\% \text{ Inh} = \left[\frac{L^{\text{pos}} - L^{\text{ex}}}{L^{\text{pos}} - L^{\text{neg}}} \right] * 100\%$, donde L^{pos} - control positivo, luminiscencia en los pocillos con células sin compuestos; L^{neg} - control negativo, luminiscencia en los pocillos con medio sin células; L^{ex} - luminiscencia en los pocillos con un compuesto de concentración definida. A continuación, se calcularon los valores de CC₅₀ con la ayuda del programa XLfit 4. Los resultados de prueba para nuevos azoles de la fórmula general 1A dan testimonio de su actividad alta (nanomolar) o muy alta (picomolar). La actividad de inhibición hacia el VHC de genotipo gT1b, gT1a y gT2a de nuevos azoles de la fórmula general 1A se muestran en la Tabla dada posteriormente e indicada como: * > 1000 nM, ** de 999 nM a 10 nM, *** de 9,9 nM a 1 nM y **** < 1 nM.

20

Nº comp.	gT1b	gT2a	gT1a
14·2HCl	****	****	****

El objeto de la presente invención son nuevos ligandos, cuyo intervalo de actividad biológica incluye la proteína viral NS5A, que son azoles sustituidos de la fórmula general 1A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 El objeto de la presente invención es un componente activo para composiciones farmacéuticas y medicamentos destinados al tratamiento y la profilaxis de enfermedades flavivirales (género Flaviviridae) provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis GBV-C, el virus de la fiebre amarilla, el virus de Nilo Occidental, el virus del dengue, que representa azoles sustituidos de la fórmula general 1A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

35 Un objeto adicional de la presente invención son los presentes compuestos de fórmula general 1A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso como un medicamento, en donde preferiblemente el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades flavivirales provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis GBV-C, el virus de la fiebre amarilla, el virus de Nilo Occidental o el virus del dengue

40 Un objeto adicional de la presente invención son los presentes compuestos de fórmula general 1A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades virales, en donde preferiblemente la enfermedad viral se selecciona de enfermedades flavivirales provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis GBV-C, el virus de la fiebre amarilla, el virus de Nilo Occidental o el virus del dengue.

45 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende como un componente activo una cantidad farmacéuticamente eficaz de un azol sustituido de la fórmula general 1A y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables. Excipientes farmacéuticamente aceptables significan diluyentes, agentes auxiliares y/o portadores aplicados en el campo de la farmacia. Según la invención, la composición farmacéutica puede incluir además del componente activo de la fórmula general 1A otros ingredientes activos con la condición de que no den lugar a efectos no deseables, por ejemplo, reacciones alérgicas.

55 Si es necesario, según la presente invención, las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la práctica clínica en diversas formas preparadas al mezclar dichas composiciones con portadores farmacéuticos tradicionales; por ejemplo, formas orales (tales como comprimidos, cápsulas gelatinosas, píldoras, soluciones o suspensiones); formas para inyecciones (tales como soluciones o suspensiones para inyecciones, o un polvo seco para inyecciones que requiere solamente la adición de agua para las inyecciones antes de la utilización); formas locales (tales como pomadas o soluciones).

60 Según la presente invención, los portadores usados en las composiciones farmacéuticas representan portadores que se usan en el ámbito de la farmacia para la preparación de formas comúnmente aplicadas incluyendo: agentes aglutinantes, agentes engrasantes, desintegrantes, disolventes, diluyentes, estabilizantes, agentes de suspensión, agentes incoloros, sabores se usan para las formas orales; agentes antisépticos, solubilizantes, estabilizantes se

usan en las formas para inyecciones; materiales de base, diluyentes, agentes engrasantes, agentes antisépticos se usan en las formas locales.

El objeto de la presente invención también es un método para la preparación de composiciones farmacéuticas, que consiste en la mezclado de al menos un componente activo de la fórmula general 1A o su sal farmacéuticamente aceptable con un excipiente y/o disolvente inerte.

La presente composición farmacéutica en la forma de comprimidos, cápsulas o inyecciones se puede introducir en un envase farmacéuticamente aceptable.

El azol sustituido de la fórmula general 1A o su sal farmacéuticamente aceptable o la nueva composición farmacéutica se puede usar en un método para el tratamiento de enfermedades flavivirales provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus del dengue mediante la introducción de los mismos en una cantidad farmacológicamente eficaz.

Las dosis clínicas de la composición farmacéutica que comprende como componente activo el azol de la fórmula general 1A se pueden corregir dependiendo de: la eficacia terapéutica y la bioaccesibilidad de los ingredientes activos en el organismo del paciente, la velocidad de su intercambio y la retirada del organismo, y la edad, el género y la gravedad de los síntomas del paciente. Así, la toma diaria para adultos es normalmente 10-500 mg. Según esto, las dosis eficaces anteriores se han de tener en cuenta mientras se prepara el medicamento a partir de la composición farmacéutica de la presente invención, cada unidad de dosis de medicamento contiene 10-500 mg de azol de la fórmula general 1A. Siguiendo las instrucciones del médico o el farmacéutico, los medicamentos se pueden tomar varias veces a lo largo de períodos especificados (preferiblemente, de una a seis semanas).

El objeto de la presente invención también es un estuche terapéutico para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades, entre ellas enfermedades provocadas por virus de la hepatitis C, virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus del dengue, el virus de la hepatitis GBV-C, que incluye como un componente el azol sustituido de la fórmula general 1A o su sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica que comprende un azol mencionado anteriormente.

Los estuches terapéuticos para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades flavivirales mencionadas anteriormente, entre ellas la hepatitis C, junto con las sustancias farmacológicas divulgadas en la invención, pueden incluir: inhibidores inosina-5-monofosfato deshidrogenasa, por ejemplo, Ribavirin (permitido) y Ribamidine; inhibidores de proteasa C de hepatitis NS3, por ejemplo, Telaprevir y Boceprevir; inhibidores de RNK-polimerasa NS5B, por ejemplo, VX222, R7128, PF-868554, ANA598; inhibidores de alfa-glucosidasa, por ejemplo, el aminocarbhidrato Selgozvir; y también agonistas del receptor TLR, hepatoprotectores, ciclosporinas, diversas proteínas (por ejemplo, interferones), anticuerpos, vacunas, etc.

Para las terapias de combinación, cualesquiera clases de agentes que pueden ser útiles cuando se combinan con azoles sustituidos de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa de VHC, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de NS4B y agentes médicos que inhiben funcionalmente el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) y otros medicamentos que inhiben la ligazón celular al VHC o la entrada del virus, la traducción, la replicación de ARN de VHC o la maduración de VHC o la liberación de virus. Compuestos específicos en estas clases y útiles en esta invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de proteasa de VHC macrocíclicos, heterocíclicos y lineales tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (también conocido como TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor de cofactor de proteasa NS4A de VHC) VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (y congéneres) y VBY-376; los inhibidores de polimerasa (replicasa) de VHC nucleosídicos útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y varios otros análogos nucleosídicos y nucleotídicos e inhibidores de VHC que incluyen (pero no se limitan a) los derivados como un nucleósido o nucleótido modificado con metilo en 2'-C; y nucleósido o nucleótido modificado con 7'-desaza. Inhibidores de polimerasa (replicasa) de VHC no nucleosídicos útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 y GL-60667.

Además, se pueden usar inhibidores de NS5A de la presente invención en combinación con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (por ejemplo, sin limitación, compuestos de DEBIO, NM-811, así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de cinasa, inhibidores de proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90, HSP70), otros agentes inmunomoduladores que pueden incluir, sin limitación, interferones (alfa, beta, omega, gamma, lambda o sintéticos), tales como Intron A™, Roferon-A™, Canferon-A300T™, Advaferon™, Infergen™, Humoferon™, Sumiferon MP™, Alfaferon™, IFN-β™, Feron™, y similares, compuestos de interferón derivados con polietilenglicol (pegilados), tales como: PEG interferón-α-2a (Pegasys™), PEG interferón-α-2b (PEGIntron™), IFN-α-con 1 pegilado y similares; formulaciones de derivados de compuestos de interferón de acción prolongada, tales como interferón fusionado a albúmina, Albuferon™, Locteron™, y similares; interferones con diversos tipos de sistemas de aporte controlado (p. ej. ITCA-638, interferón omega aportado mediante el sistema de aporte subcutáneo DUROS);

compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, tales como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que potencian el desarrollo de la respuesta de células T cooperadoras tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas del receptor similar a TOLL, tales como: CpG-10101 (acción), isotorabina, ANA773 y similares; timosina α -1, ANA-245 y ANA-246, dihidrocloruro de histamina, propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligén; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos tales como: civacir, XTL-6865 y similares y vacunas profilácticas y terapéuticas, tales como: Inno Vac, HCV E1 E2/MF59 y similares. Además, cualquiera de los métodos descritos anteriormente que implique administrar un inhibidor de NS5A, un agonista del receptor de interferón tipo 1 (p. ej., un IFN- α) y a un agonista del receptor de interferón tipo 2 (p. ej., IFN- γ) se puede ampliar mediante la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α . Antagonistas de TNF- α no limitativos ejemplares que son adecuados para el uso en estas terapias de combinación incluyen ENBREL™ y HUMIRA™.

Además, se pueden usar inhibidores de NS5A de la presente invención en combinación con antiprotozoarios y otros antivirales que se crea que son eficaces en el tratamiento de una infección por VHC, tales como el profármaco nitazoxanida. La nitazoxanida se puede usar como un agente en combinación con los compuestos divulgados en esta invención así como en combinación con otros agentes útiles para tratar una infección por VHC tales como peginterferón alfa-2a y ribavarina (véase, por ejemplo, Rossignol, JF y Keeffe, EB, Future Microbiol. 3:539-545, 2008).

Los inhibidores de NS5A de la presente invención también se pueden usar en combinación con formas alternativas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (p. ej., Tarabavarin, levoviriona), microARN, compuestos de ARN interferente pequeños (p. ej., SIRPLEX-140-N) y similares, análogos nucleotídicos o nucleosídicos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios y otros inhibidores de NS5A.

Inhibidores de otras diana en el ciclo vital de VHC incluyen inhibidores de NS3 helicasa; inhibidores del cofactor NS4A, inhibidores oligonucleotídicos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARN de horquilla corta (shRNA) codificado por vector; ribozimas específicas de VHC tales como heptazima, RPI, 139199 y similares; inhibidores de la entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de IMPDH. Otros compuestos inhibidores de VHC ilustrativos incluyen los divulgados en las publicaciones científicas y de patentes conocidas.

Adicionalmente, se pueden administrar combinaciones de, por ejemplo, ribavirina e interferón como una terapia de combinación múltiple con al menos un azol de la presente invención. La presente invención no se limita a las clases o los compuestos susodichos y contempla compuestos conocidos y nuevos y combinaciones de agentes biológicamente activos. Se pretende que las terapias de combinación de la presente invención incluyan cualquier combinación químicamente compatible de un bisazol de este grupo de la invención con otros compuestos del grupo de la invención u otros compuestos fuera del grupo de la invención, con la condición de que la combinación no elimine la actividad antiviral del compuesto de este grupo de la invención o la actividad antiviral de la propia composición farmacéutica.

La terapia de combinación puede ser secuencias, esto es el tratamiento con un agente en primer lugar y a continuación un segundo agente (por ejemplo, donde cada tratamiento comprende un compuesto diferente de la presente invención o donde un tratamiento comprende un compuesto de la presente invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos) o puede ser un tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo. La terapia secuencial puede incluir un tiempo razonable después de la finalización de la primera terapia antes de empezar la segunda terapia. El tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo puede ser en la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia de combinación no necesita limitarse a dos agentes y puede incluir tres o más agentes. Las dosificaciones de la terapia de combinación tanto simultánea como secuencias dependerá de las velocidades de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los componentes de la terapia de combinación así como otros factores conocidos por un experto en la técnica. Los valores de la dosificación también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Para cualquier sujeto particular, los regímenes y los esquemas de dosificación específicos se pueden ajustar a lo largo del tiempo según la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que administre o supervise la administración de la terapia de combinación.

Aunque la invención precedente se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con propósitos de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para un experto normal en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención que se pueden hacer en la misma ciertos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu o el alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas .

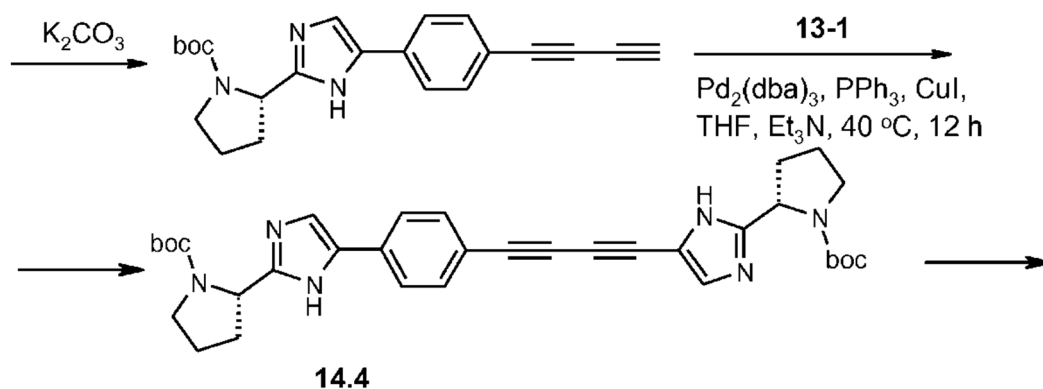
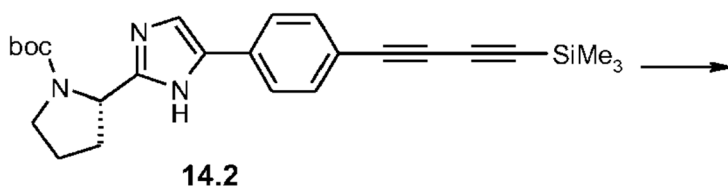
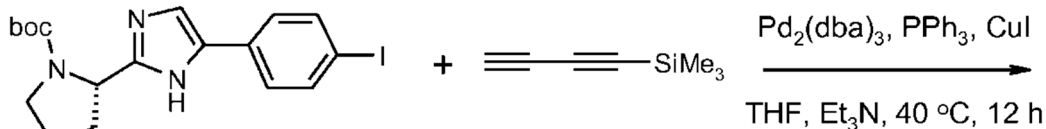
Mejor realización de la invención

Posteriormente, la invención se describe por medio de ejemplos específicos, que ilustran pero no limitan el alcance de la invención.

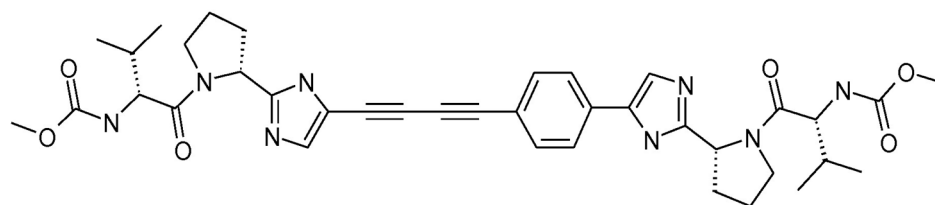
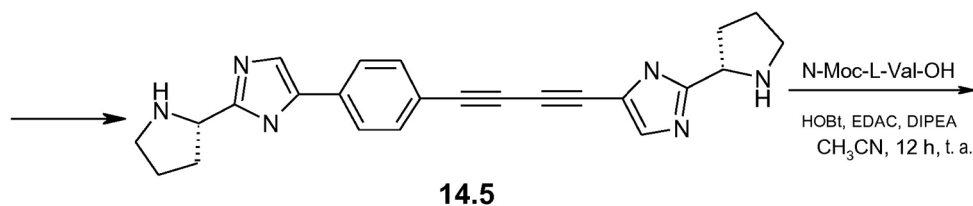
Ejemplos

Ejemplo 1

Éster metílico de ácido [(1S)-1-[[[(2S)-2-[5-[4-[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-1-oxobutil]-2-pirrolidinil]-1*H*-imidazol-5-il]-1,3-butadiinil]fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-carbámico 14.



5



10

15

Se añadió solución de MeLi 1,5 M x LiBr en éter (31 ml, 46,5 mmol) a una solución de 1,4-bis-(trimetilsilil)-1,3-butadiino (8,15 g, 42 mmol) en éter seco (50 ml) bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, se añadió lentamente a la mezcla solución saturada de NH₄Cl (50 ml), se extrajo con pentano, se secó sobre Na₂SO₄ y los disolventes se evaporaron a vacío suave. El residuo líquido se evaporó disolvió en THF (70 ml), a continuación se añadieron uno después de otro trietilamina (20 ml), el compuesto 14.1 (8,8 g, 20 mmol), Pd₂(dba)₃ (458 mg, 0,5 mmol), trifetilfosfina (524 mg, 2 mmol), 190 mg de CuI (1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a 40°C bajo argón. La mezcla se filtró a través de celita, se aplicó a gel de sílice y el compuesto 2 se aisló mediante cromatografía de desarrollo rápido (eluyente CHCl₃ : EtOAc = 10:1). El rendimiento es 7,56 g (87%). LCMS (M+H)⁺ 434.

Se añadió K_2CO_3 (7,04 g, 51 mmol) a una solución del compuesto 14.2 (7,36 g, 17 mmol) en THF (120 ml) y metanol (120 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a vacío, el residuo se trató con THF (150 ml) y se filtró. El compuesto 13-1 (5-yodo-2-[(2S)-1-boc-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol) (5,56 g, 15,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (366 mg, 0,4 mmol), trifenilfosfina (630 mg, 2,4 mmol) y CuI (152 mg, 0,8 mmol) se añadieron posteriormente a la solución obtenida de compuesto 14.3, y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a 40°C bajo argón. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se aplicó a gel de sílice y el compuesto 14.4 se separó de la parte principal de las mezclas mediante cromatografía de desarrollo rápido (eluyente $CHCl_3$: MeOH = 80:1). Después de la evaporación del disolvente el residuo se trató con acetonitrilo (60 ml), se mantuvo en un baño ultrasónico hasta el principio de la cristalización y se dejó durante 3 h. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo, éter y se secó a vacío. El rendimiento es 5,47 r (54%). LCMS (M+H)⁺ 597. Se añadió solución de HCl 3 M en dioxano (15 ml) al compuesto 14.4 (0,695 g) y se agitó durante 12 h. Después de que la mezcla se evaporara a vacío, daba el compuesto 14.5, el rendimiento es 55%. LCMS (ESI): LCMS (M+H)⁺ 397. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2,02 (s ancho, 8H), 2,99 (m, 4H), 3,40 (s ancho, 2H), 6,22 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,83 (d, 2H). Una mezcla de N-metoxicarbonil-L-valina (50 mg, 0,283 mmol, 2,4 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,295 mmol, 2,5 eq.) e hidrócloro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (53 mg, 0,277 mmol, 2,35 eq.) en acetonitrilo (1 ml) se agitó durante 1 h, a continuación se añadieron el compuesto 14.5 (64 mg, 0,118 mmol, 1 eq.) y 82 mkl (61 mg, 0,472 mmol, 4 eq.) de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se controló mediante el método de LCMS. Después de que la reacción se finalizara el disolvente se evaporó hasta sequedad en un evaporador giratorio, el residuo se disolvió en diclorometano. El extracto se lavó con solución de Na_2CO_3 al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó en un evaporador giratorio. Se llevó a cabo purificación adicional mediante un método de HPLC. El dihidrocloruro 14·2HCl se preparó mediante la adición de un exceso de solución de HCl 3 M en dioxano a una solución de la base 14 en CH_2Cl_2 y la precipitación con éter. Daba 56 mg (67%) de compuesto 14·2HCl. LCMS (M+1)⁺ 711. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 0,87 (t, $J_1 = 6,50$, $J_2 = 0,93$, 6H), 0,97 (t, $J_1 = 6,50$, $J_2 = 0,93$, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,63 (m, 8H), 4,02 (d, $J = 0,42$, 2H), 4,73 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,26$, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,80 (m, 4H).

De manera análoga, usando las correspondientes materias primas y unidades estructuras quirales adecuadas, se han preparado los siguientes compuestos: Éster metílico de ácido [(1S)-1-[[[(2S)-2-[5-[6-[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-1-oxobutil]-2-pirrolidinil]-1H-imidazol-5-il]-1,3-butadiinil]-2-naftalenil]-1H-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-carbámico, compuesto 19, LCMS (M+1) 761 40 ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 0,88 (t, $J_1 = 6,50$, $J_2 = 0,93$, 6H), 0,97 (t, $J_1 = 6,50$, $J_2 = 0,93$, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,45 (d, $J = 14,76$, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,63 (m, 8H), 4,01 (d, $J = 0,42$, 2H), 4,75 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,56$, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,05 (d ancho, 2H), 8,61 (t, $J_1 = 1,65$, $J_2 = 0,33$, 1H), 8,79 (m, 4H).

N-Metil-N-[(1R)-1-[5-[4-[5-[2-[(1R)-1-[metil[(2S)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil]amino]etil]-1H-imidazol-5-il]-2-tienil]-1,3-butadiinil]-1H-imidazol-2-il]etil]-α-fenil-, (αS)-1-piperidinoacetamida, LCMS (M+1) 782.

Ejemplo 14

Preparación de una composición farmacéutica en forma de comprimido. Se mezclaron entre sí almidón (1600 mg), lactosa triturada (1600 mg), talco (400 mg) y bisazol 14 (1000 mg). La barra resultante se molió en gránulos y se tamizó a través de un tamiz para recoger gránulos de malla 14-16. Los gránulos así obtenidos se conformaron como comprimidos de forma adecuada que pesaban 560 mg cada uno.

Ejemplo 15

Preparación de una composición farmacéutica en forma de cápsulas. El bisazol 14 y polvo de lactosa se mezclaron cuidadosamente en una relación 2:1. La mezcla en polvo resultante se introdujo en cápsulas de gelatina de tamaño adecuado en 300 mg por cápsula.

Ejemplo 16

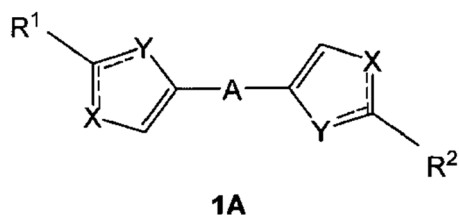
Preparación de una composición farmacéutica en forma de composiciones inyectables para inyecciones intramusculares, intraperitoneales o hipodérmicas. Se mezclaron entre sí el bisazol 14 (500 mg), clorobutanol (300 mg), propilenglicol (2 ml) y agua inyectable (100 ml). La solución resultante se filtró y se puso en ampollas de 1 ml, que se cerraron herméticamente.

Aplicabilidad industrial

La invención se podría usar en medicina, veterinaria, bioquímica.

REIVINDICACIONES

1. Azoles sustituidos de la fórmula general 1A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

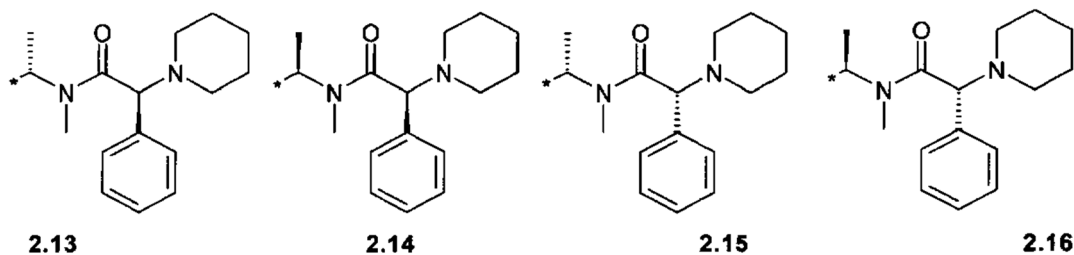
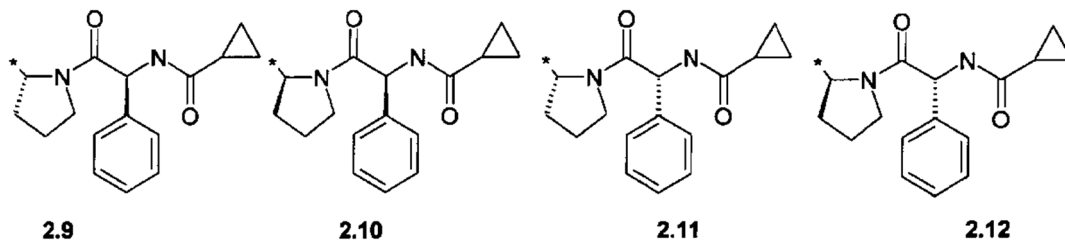
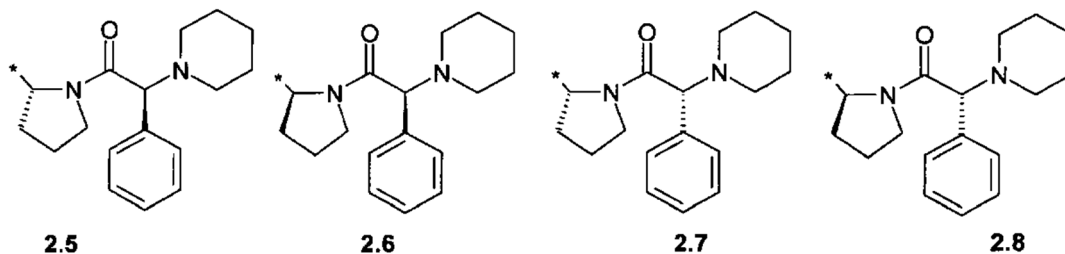
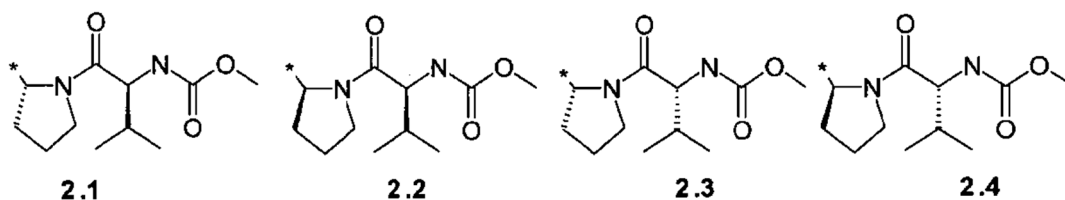


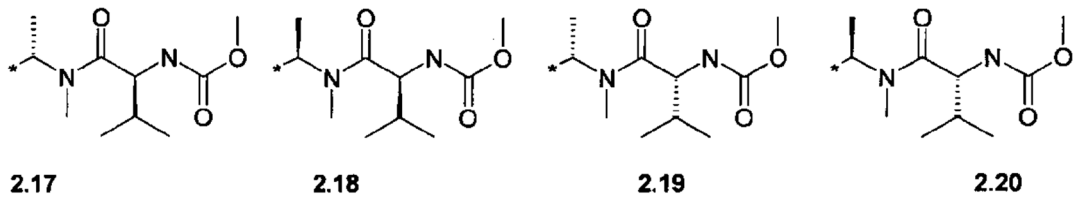
5 en donde:

las líneas sólidas con líneas discontinuas adjuntas (—) representan un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición que si uno de ellos es un enlace sencillo, entonces el otro sea un doble enlace;

X e Y tienen significados opcionalmente diferentes y representan un átomo de nitrógeno o un grupo NH;

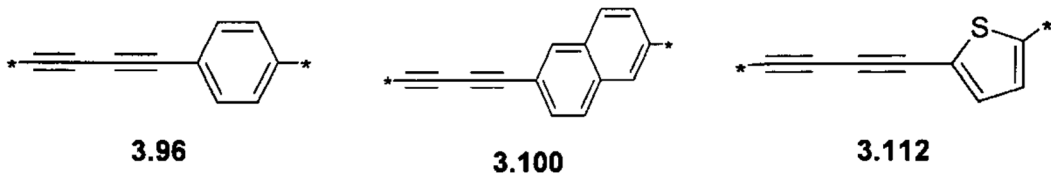
10 R^1 y R^2 - representan radicales opcionalmente idénticos 2.1-2.20, en los que un asterisco (*) indica la posición de ligazón del fragmento azólico;





A representa:

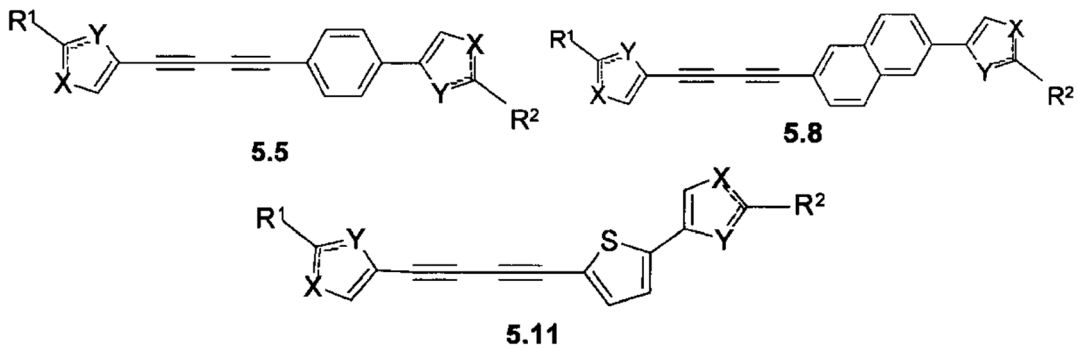
- un birradical alquinilarílico o alquiniltiofénico seleccionado de los birradicales de fórmulas 3.96, 3.100 y 3.112, en donde un asterisco (*) indica las posición de ligazón a los fragmentos azólicos;



5

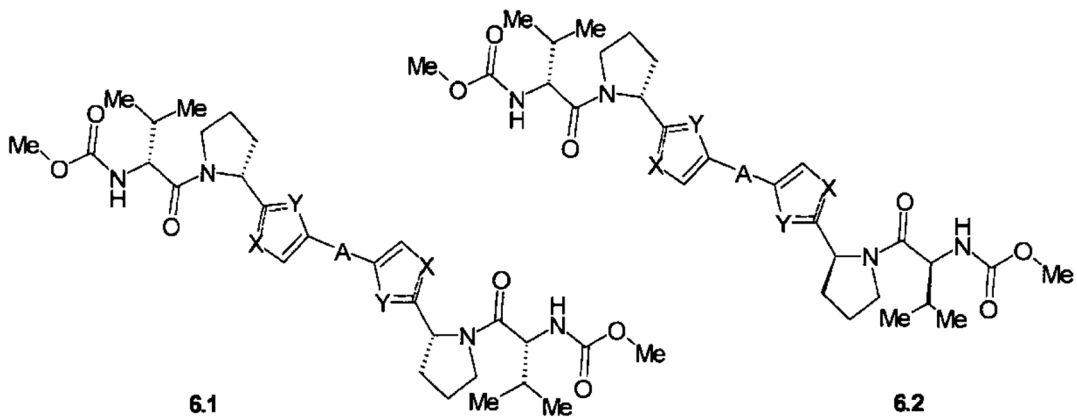
2. Compuestos según la reivindicación 1, que representan azoles sustituidos de las fórmulas generales 5.5, 5.8 y 5.11, en donde X, Y, R¹, R² y las líneas sólidas con las líneas discontinuas adjuntas (---) tienen los significados anteriores

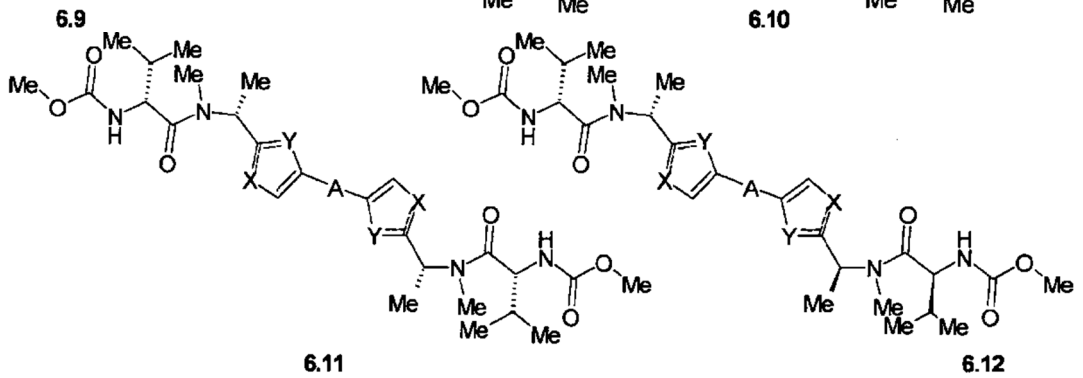
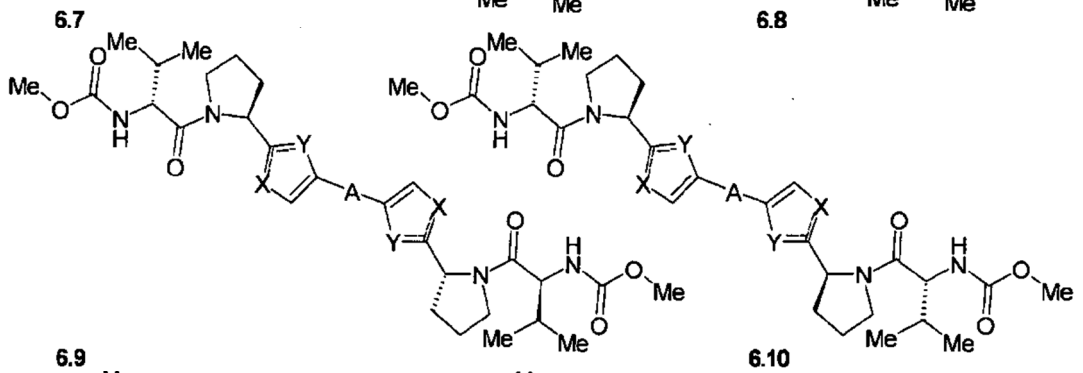
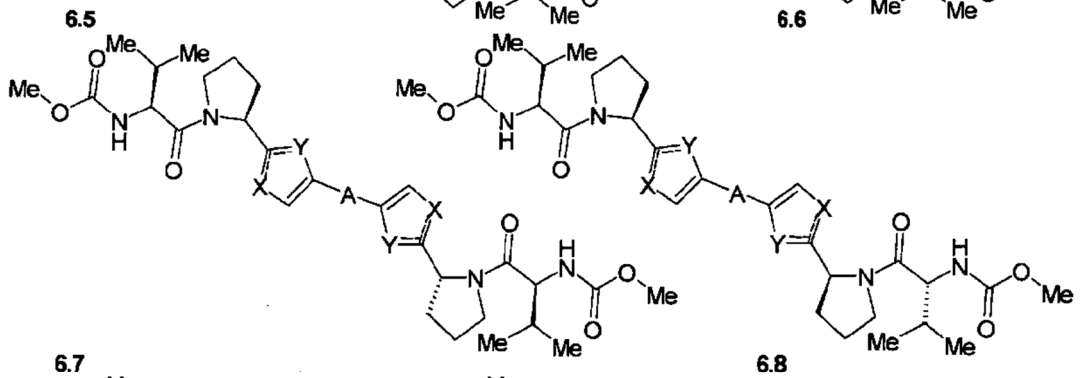
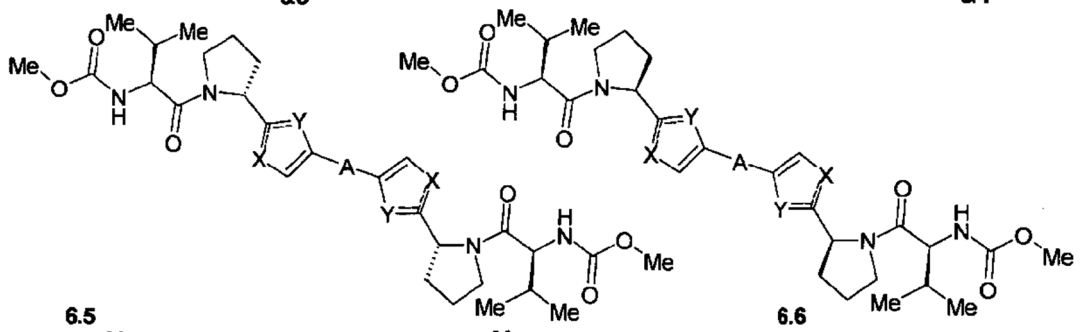
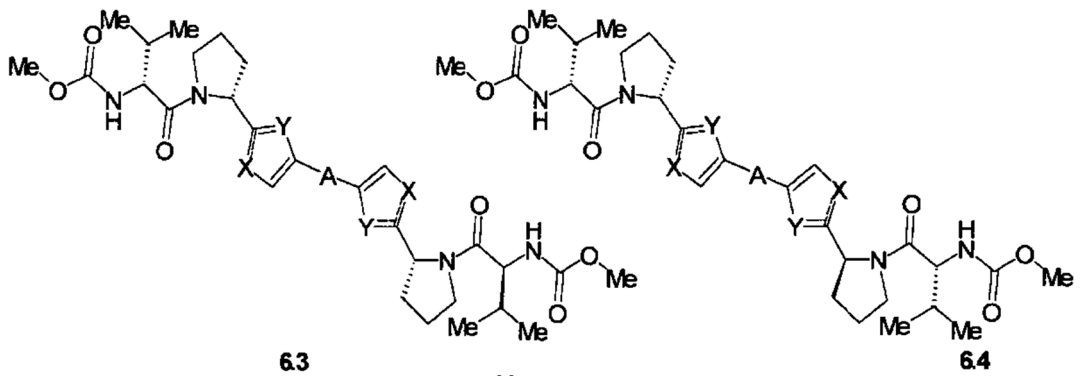
10

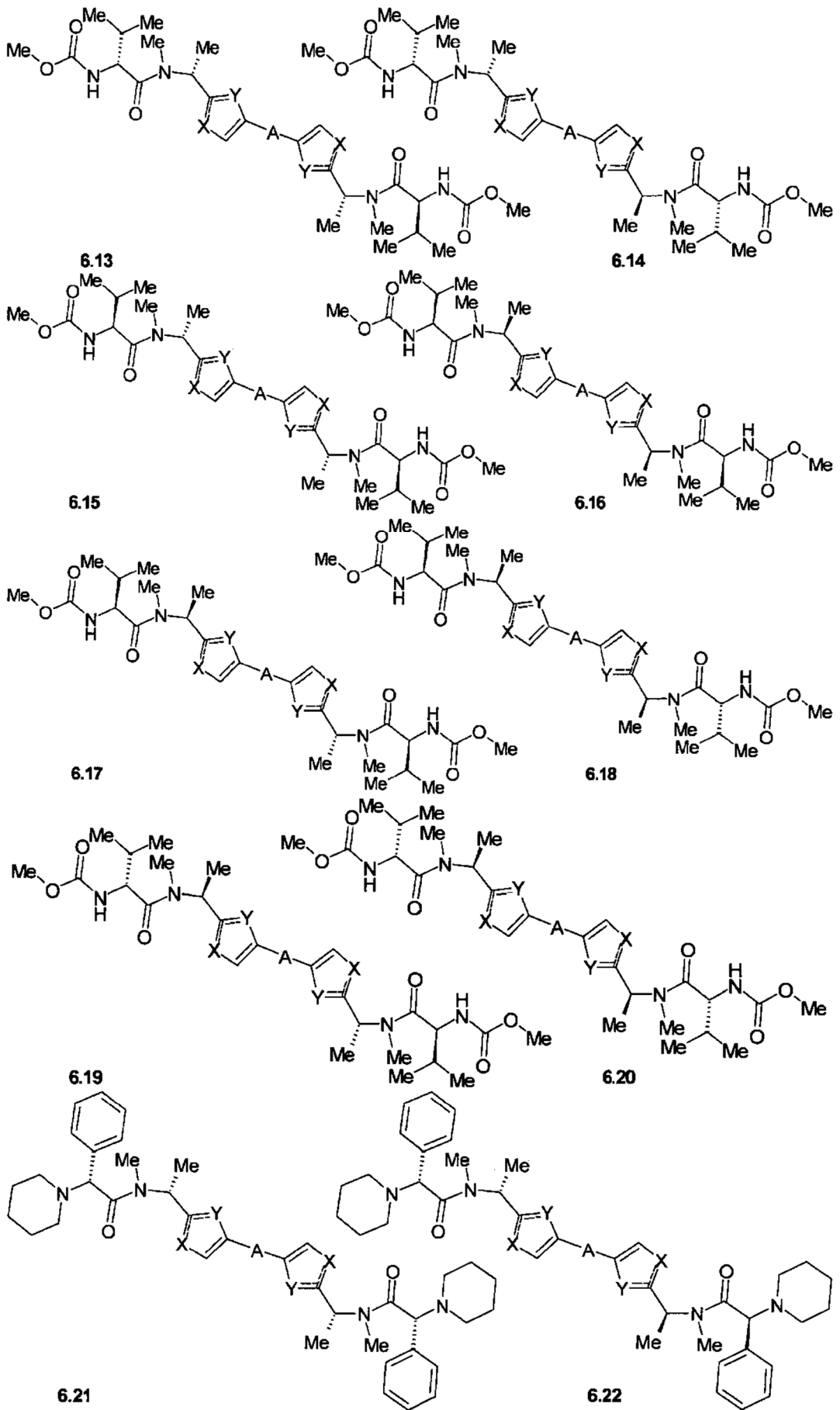


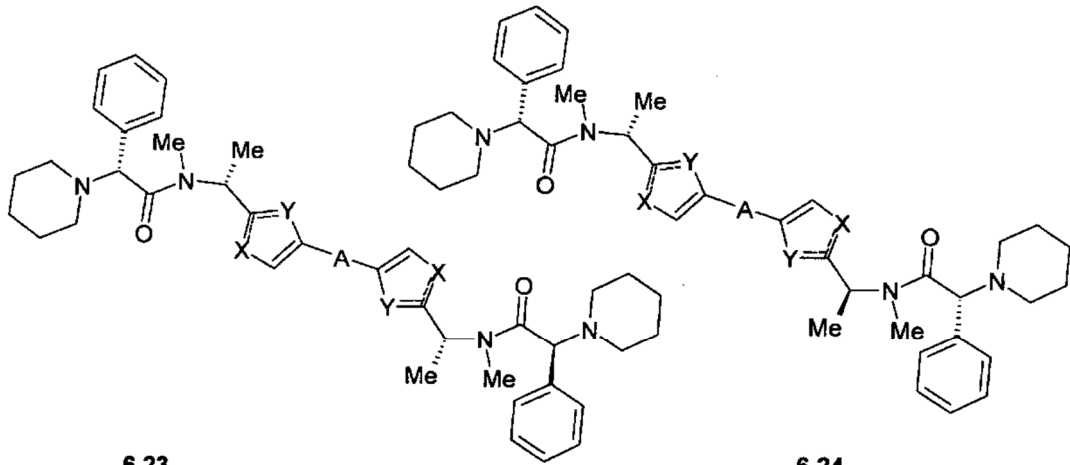
15

3. Compuestos según la reivindicación 1, que representan azoles sustituidos de las fórmulas generales 6.1 - 6.50, en donde A, X, Y y las líneas sólidas con líneas discontinuas (---) adjuntas tienen los significados anteriores



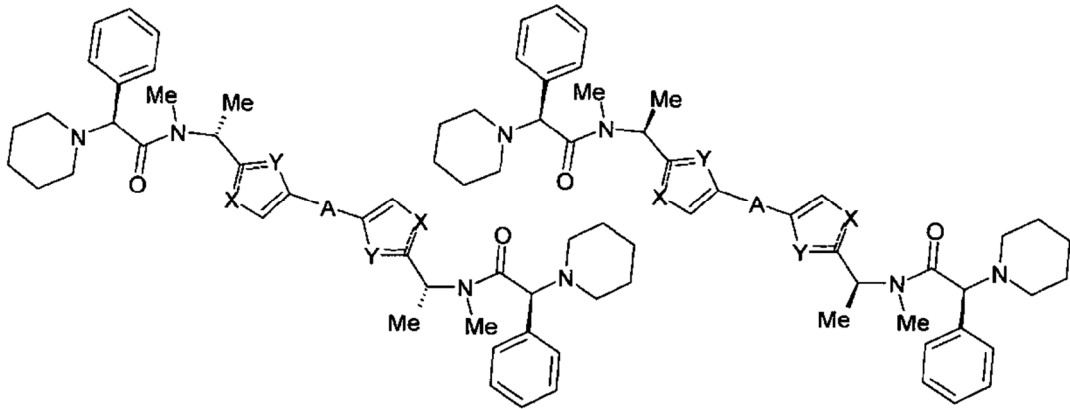






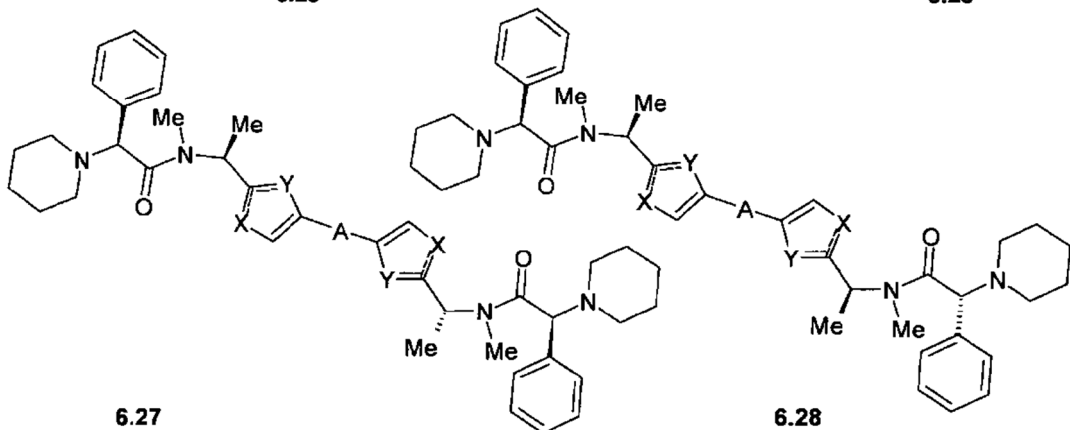
6.23

6.24



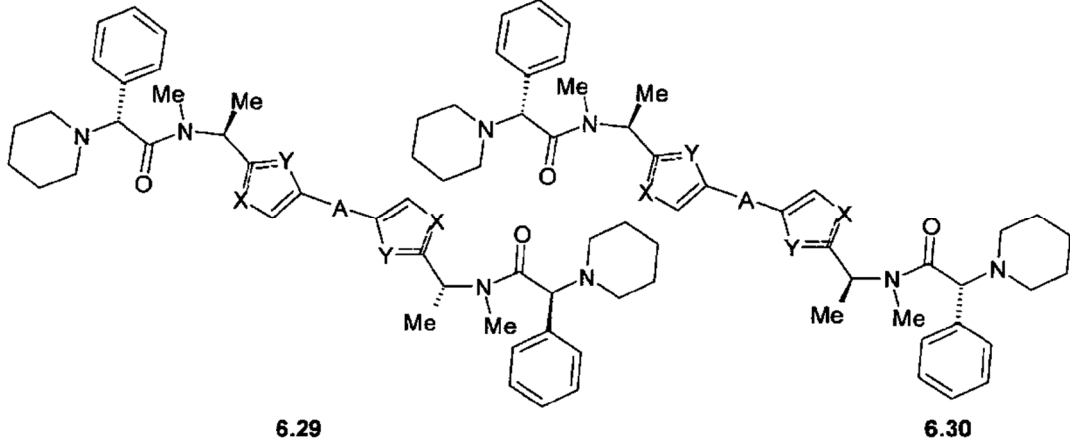
6.25

6.26



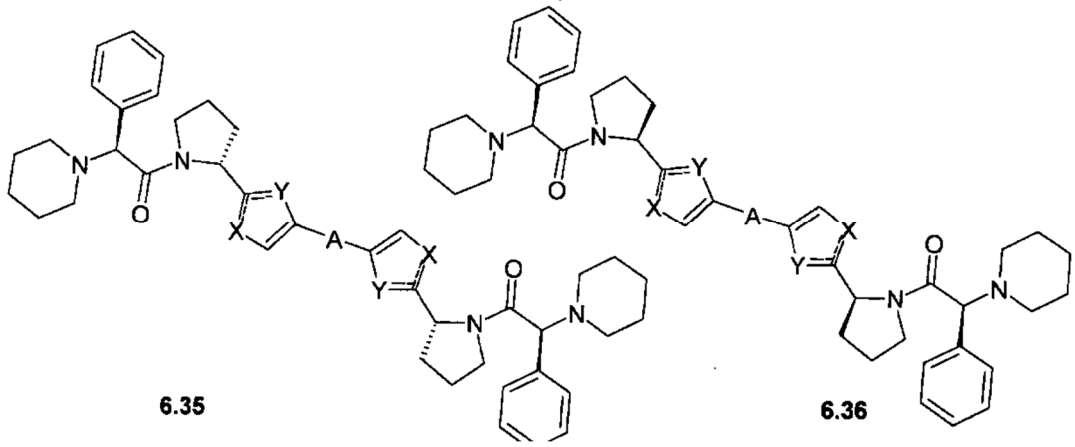
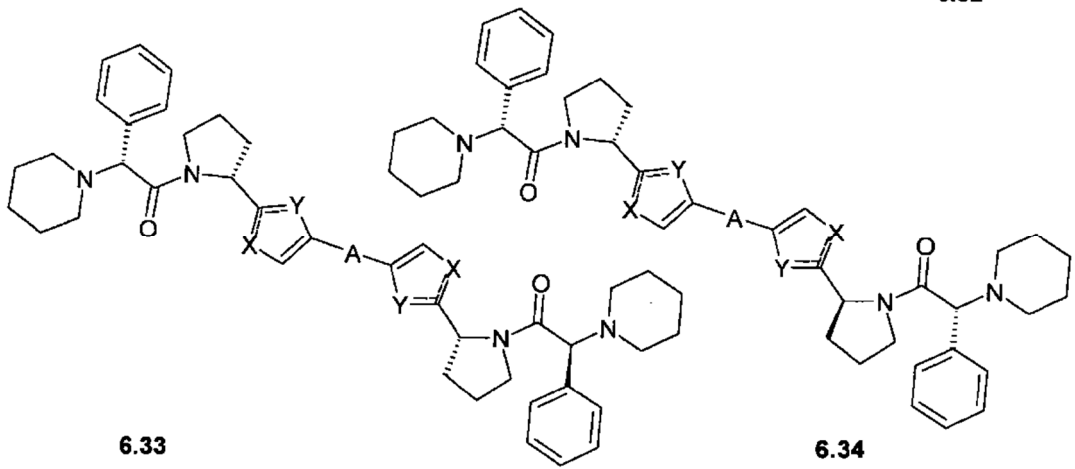
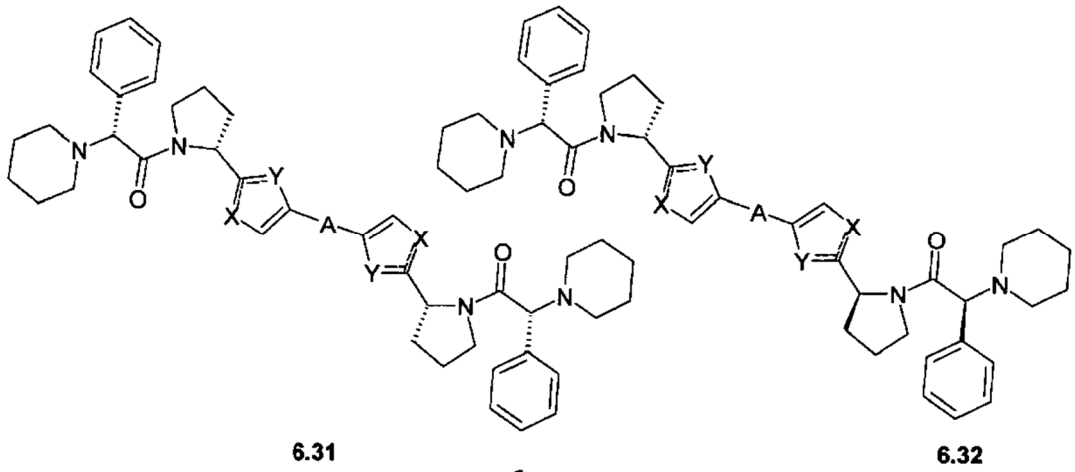
6.27

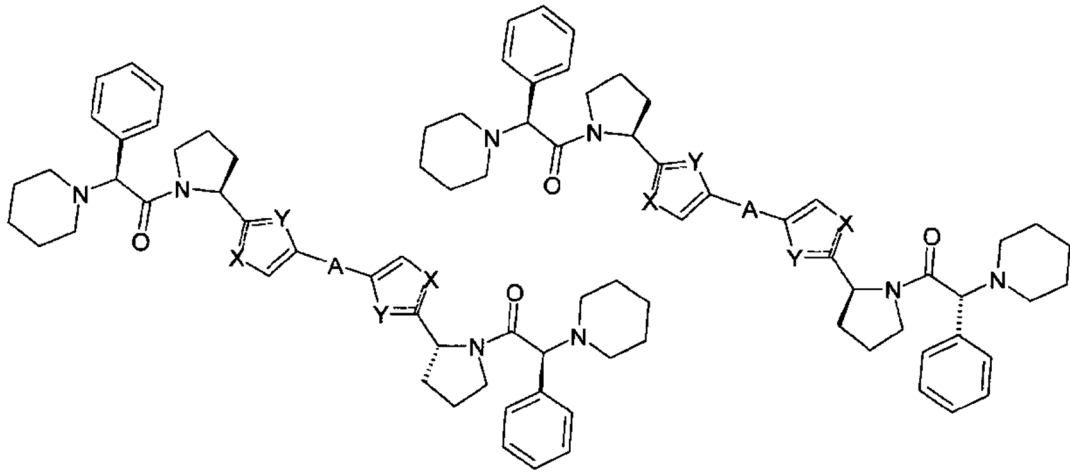
6.28



6.29

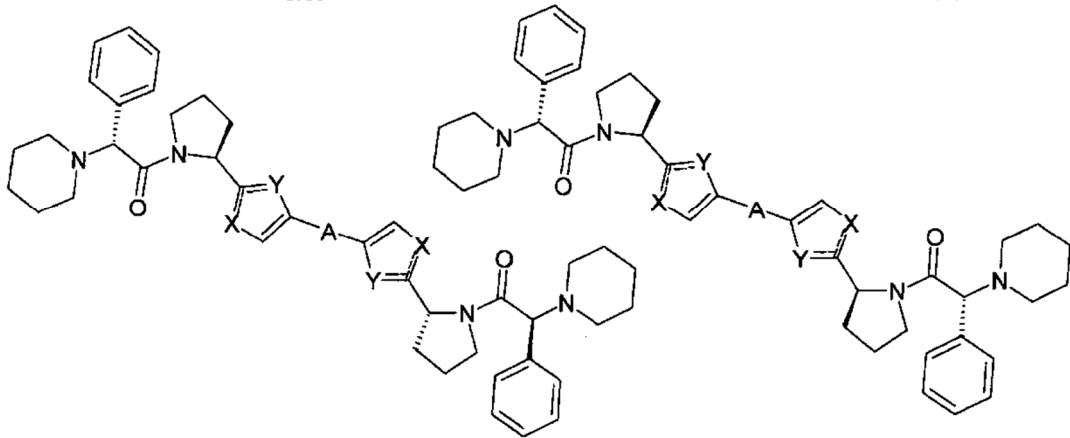
6.30





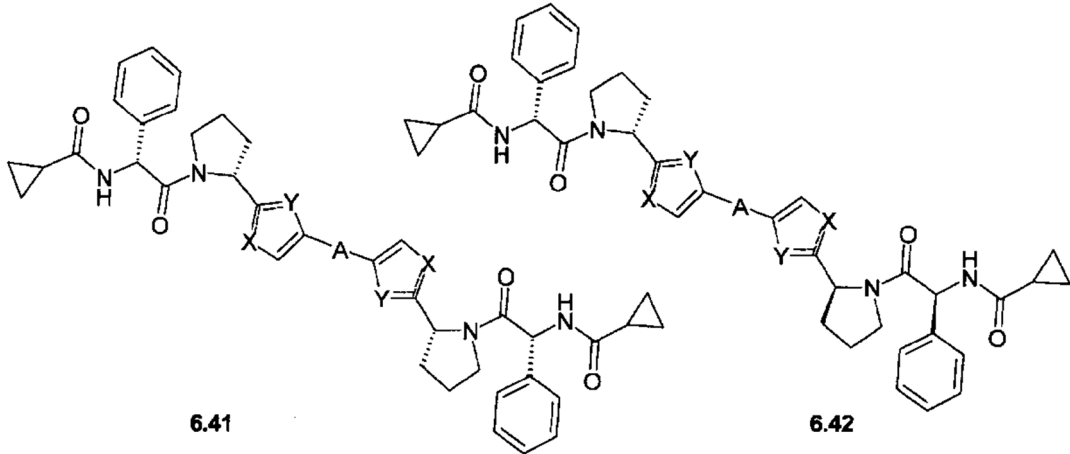
6.37

6.38



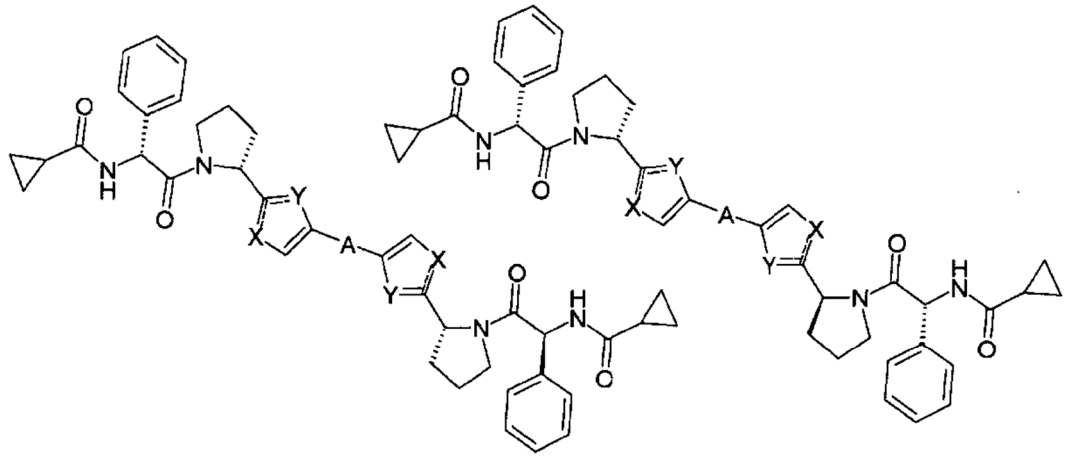
6.39

6.40



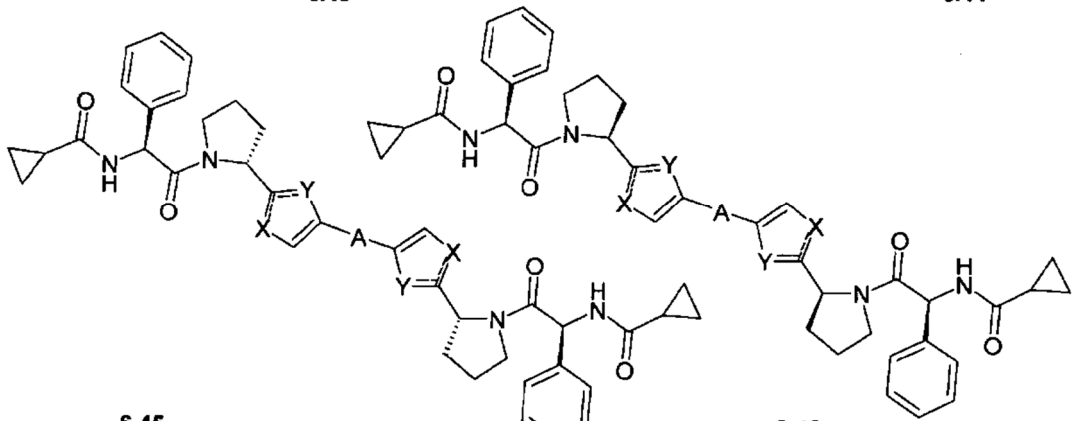
6.41

6.42



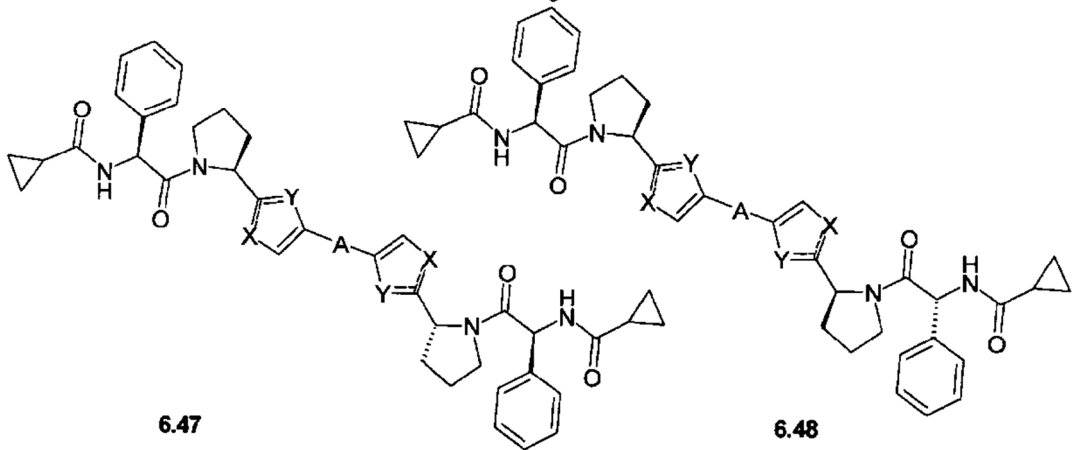
6.43

6.44



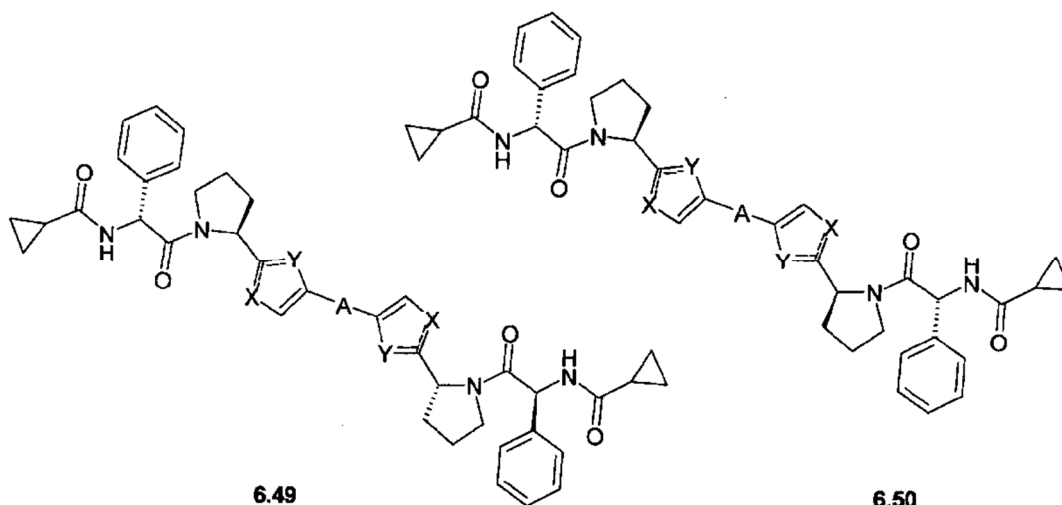
6.45

6.46

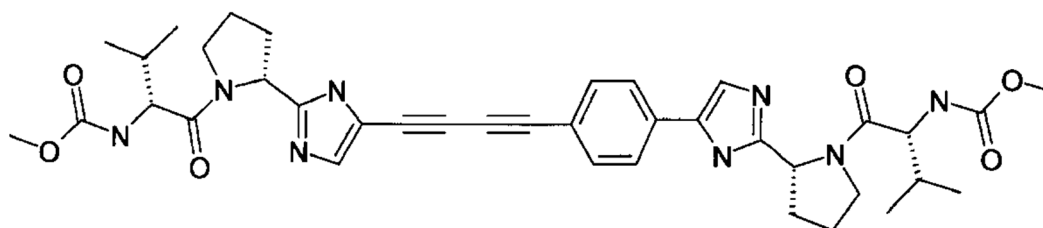


6.47

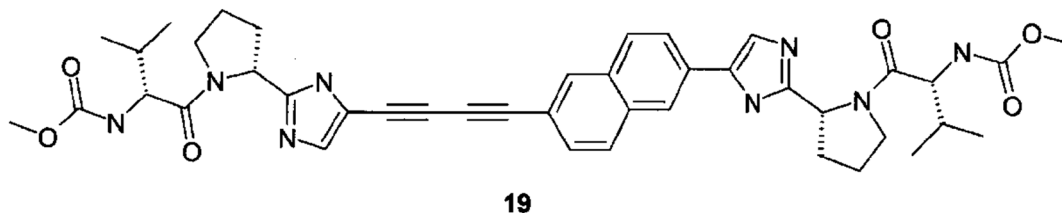
6.48



4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que representan azoles sustituidos de las fórmulas 14 y 19



5



5. Azoles sustituidos de la fórmula general 1A según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso como un medicamento.

10

6. Azoles sustituidos para el uso según la reivindicación 5, en los que el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades flavivirales provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis GBV-C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental o el virus del dengue.

7. Azoles sustituidos de la fórmula general 1A según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades virales.

8. Azoles sustituidos para el uso según la reivindicación 7, en donde la enfermedad viral se selecciona de enfermedades flavivirales provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus GBV-C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental o el virus del dengue.

9. Una composición farmacéutica que comprende un azol sustituido de la fórmula general 1A según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el componente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

25

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, para el uso en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades virales.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en donde las enfermedades virales se selecciona de enfermedades provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis GBV-C virus, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental o el virus del dengue.

30

12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en la forma de comprimidos, cápsulas o inyecciones envasadas en un envase farmacéuticamente aceptable.

5 13. Un método para la preparación de una composición farmacéutica mediante la mezcladura de al menos un componente activo de la fórmula general 1A según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente y/o disolvente inerte.

10 14. Estuche terapéutico para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades flavivirales que comprende como uno de los componentes un azol sustituido la fórmula general 1A según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

15 15. Estuche terapéutico según la reivindicación 14, en el que la enfermedad flaviviral se selecciona de enfermedades provocadas por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis GBV-C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental o el virus del dengue.