

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 942**

51 Int. Cl.:

C07D 249/10 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/EP2013/060266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171334**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13722781 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2870141**

54 Título: **Compuestos de metanotiona que tienen actividad antiviral**

30 Prioridad:

18.05.2012 US 201261648700 P

14.06.2012 US 201261659516 P

29.06.2012 US 201261666286 P

08.03.2013 US 201361774991 P

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

07.03.2018

73 Titular/es:

VIRONOVA INFLUENZA AB (100.0%)

Gävlegatan 22

113 30 Stockholm, SE

72 Inventor/es:

HOMMAN, MOHAMMED;

KINGI, NGARITA;

BERGMAN, JAN y

BERG, ROBERT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 942 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de metanotiona que tienen actividad antiviral

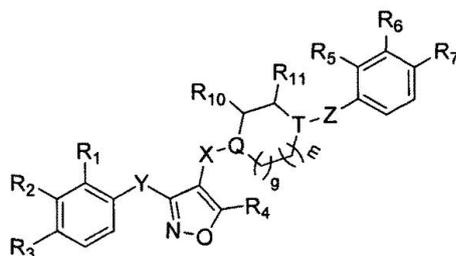
Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados tio que tienen actividad antiviral, en particular contra el virus de la gripe, a las composiciones que comprenden tales compuestos y a los métodos de preparación de estos derivados y al uso de los mismos.

El trabajo que conduce a esta invención ha recibido financiación del Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (FP7/2007-2013) bajo el acuerdo de subvención nº 259972.

Antecedentes de la invención

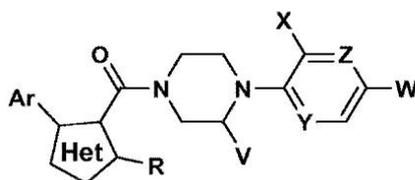
- 10 La gripe es causada por un virus de ARN de la familia orthomyxoviridae. Los virus de la gripe pueden ser clasificados en tres tipos (A, B, y C), basándose en las diferencias antigénicas en la nucleoproteína y la proteína de la matriz. El virus de la gripe A es muy patógeno para los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, cerdos, hurones, caballos) y las aves y causa un serio problema de salud mundial. Desde 1900 más de 50 millones de personas han muerto de gripe.
- 15 La solicitud de patente internacional N° PCT/CN2010/001187, publicada como WO 2011/015037, está dirigida a compuestos que presentan actividad antiviral, particularmente contra el virus de la gripe. En una realización, los compuestos son amidas heterocíclicas que contienen piperazina y anillos de isoxazol y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, los compuestos descritos en la misma se representan por la fórmula



- 20 en donde X, Y, y Z están independientemente ausentes o se seleccionan del grupo que consiste en -C(=O)-, S(=O)-, -SO₂-, -N(R₁₂)-, -C(R₁₃)=C(R₁₄)-, y -C(R₁₅R₁₆)n-,

- n, g, y m son independientemente 0 a 6; Q y T se seleccionan independientemente del nitrógeno o CR₁₇; y R₁-R₁₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₁-C₆ lineal o ramificado, alquino C₁-C₆ lineal o ramificado, o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, amino, azido, ciano, nitro, nitrilo, isonitrilo, amida, carboxilato, urea, guanidina, isocianato, isotiocianato, y tioéter.
- 25

La solicitud de patente internacional N° PCT/US2011/052965, publicada como WO/2012/044531, describe un compuesto de la fórmula:

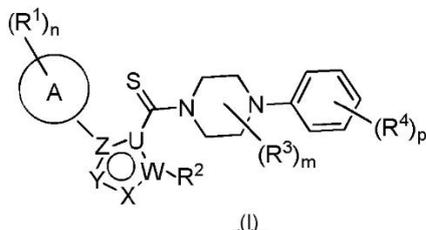


- 30 en donde Het es un heterociclo de 5 o 6 miembros con N, O, o S adyacente al sustituyente Ar o adyacente al punto de unión para el sustituyente Ar; Ar es arilo o heteroarilo; R es CH₃, CH₂F, CHF₂ o CH=CH₂; V es H, CH₃ o =O; W es NO₂, Cl, Br, CH₂OH o CN; X es Cl, Br, F, CH₃, OCH₃ o CN; Y es CH o N y Z es CH o N, útiles en composiciones para la prevención y tratamiento del virus de la gripe.

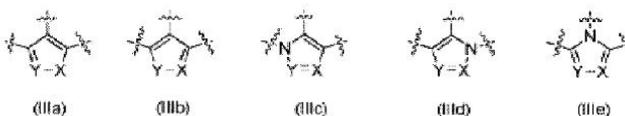
- 35 Todavía queda una necesidad urgente de un mejor tratamiento de infecciones virales, en particular infecciones por el virus de la gripe. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos antivirales adicionales que traten o prevengan de manera efectiva las infecciones virales, particularmente las infecciones de la gripe, formulaciones que contengan estos compuestos, métodos de producción de los compuestos, y métodos de uso de los compuestos.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde el anillo de 5 miembros que contiene X, Y, Z, U y W es un anillo de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe)



- 5 en donde en la fórmula (IIIa), X es NH u O; e Y es N o CH,
- en donde en la fórmula (IIIb), X es N o CH; e Y es NH u O,
- en donde en la fórmula (IIIc), X es N o CH; e Y es N o CH,
- en donde en la fórmula (IIId), X es N o CH; e Y es N o CH, y
- 10 en donde en la fórmula (IIIe), X es N o CH; e Y es N o CH,
- el anillo A



es arilo o heteroarilo de 6 miembros:

n es un número entero de 0 a 3;

- 15 m es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 3;

cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; OH; halógeno; y R⁵R⁶N;

R² se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆;

- 20 cada R⁴ se selecciona independientemente de NO₂; halógeno; alquilo C₁-C₆; y alcoxi C₁-C₆;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

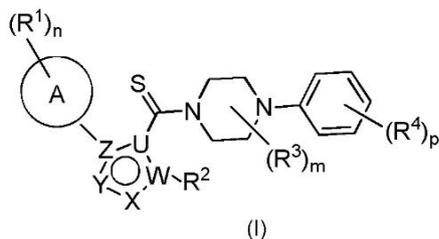
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente en la presente memoria, para su uso en terapia, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de una infección viral, tal como una infección por un virus de la gripe.

En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otra realización más, se proporciona una composición farmacéutica como se definió anteriormente en la presente memoria para su uso en el tratamiento de una infección viral, tal como una infección por un virus de la gripe.

En otro aspecto, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



en donde

U es C o N;

5 W es C o N;

X es N, CH, O o NH;

Y es N, CH, O o NH;

Z es C o N;

el anillo A



10

es arilo o heteroarilo de 6 miembros;

n es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 3;

15 cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; OH; halógeno; y R⁵R⁶N;

R² se selecciona de H y alquilo C1-C6;

cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6;

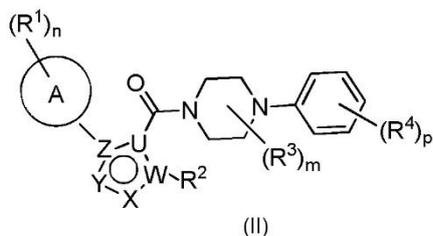
cada R⁴ se selecciona independientemente de NO₂; halógeno; alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6;

cada R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H y alquilo C1-C6;

20 en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



25 en donde X, Y, Z, U, W, el anillo A, n, m, p, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria,

con P₂S₅·2C₅H₅N como agente de tionación, en un medio disolvente líquido; y preparar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un diagrama de barras que muestra experimentos de inhibición realizados sobre (A) el virus de la gripe de Texas, (B) el virus de la gripe H1N1 y (C) el virus de la Estomatitis Vesicular.

5 La figura 2 es un diagrama de barras que muestra experimentos de inhibición realizados sobre (A) el virus de la gripe de Texas, (B) el virus de la gripe H1N1.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto, cualquier grupo alquilo como se refiere en la presente memoria puede ser ramificado o no ramificado. Esto también se aplica a dichos grupos cuando están presentes en restos tales como grupos alcoxi.

10 El término "alquilo" como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de cadena alquilo recta o ramificada, acíclica, a menos que se especifique lo contrario que contiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6, carbonos en la cadena normal, el cual incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Ejemplos de radicales de cadena ramificada, no excluyendo ninguno de los posibles isómeros no mencionados, son *iso*-propilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 3-metilpentilo, y similares. A menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto, "cualquier alquilo está opcionalmente substituido con uno o varios átomos de halógeno", la referencia a "cualquier alquilo" incluye alquilos que constituyen o bien el radical *per se*, tal como en R³, o que son parte de un grupo funcional, por ejemplo, un radical alcoxi.

A menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto, "cualquier resto de alquilo C1-C6" se refiere a un radical alquilo *per se* o a un radical alquilo que es parte de un grupo funcional, por ejemplo, un radical alcoxi.

20 El término "arilo de 6 miembros" se refiere a fenilo.

El término "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un anillo aromático que contiene 6 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales, por ejemplo 1-3, o 1-2, por ejemplo 1, es un heteroátomo, por ejemplo N. Ejemplos de heteroarilo de 6 miembros son piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

25 El término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo, en donde los radicales halógenos preferidos son fluoro y cloro.

El término alcoxi se refiere a un radical del tipo:

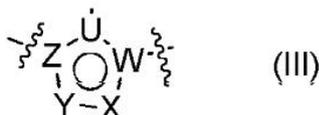


en donde R es un resto alquilo.

El término nitro se refiere al radical -NO₂.

30 El término virus de la gripe, como se usa en la presente memoria, se refiere generalmente a un virus de la gripe de mamífero, por ejemplo, un virus de la gripe A de mamífero, por ejemplo, las cepas H3N2, H1N1, H2N2, H7N7 y H5N1 (virus de la gripe aviar) y variantes de las mismas.

En el compuesto de fórmula (I), el anillo de 5 miembros que contiene X, Y, Z, U y W (el "anillo de 5") es un anillo heteroaromático que puede estar representado por la fórmula (III)



35

en donde

U, W, X, Y y Z son como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), U es C. En otras realizaciones de un compuesto de fórmula (I), U es N.

40 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), W es C. En otras realizaciones de un compuesto de fórmula (I), W es N.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), Z es C. En otras realizaciones de un compuesto de fórmula (I), Z es N.

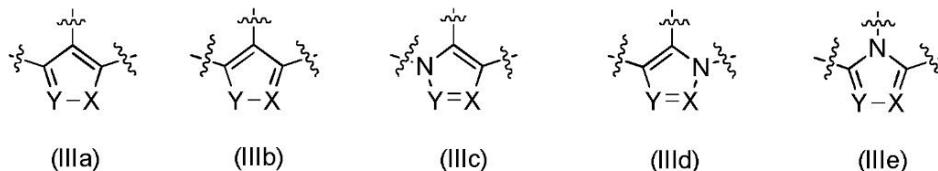
Por ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), U es C, W es C y Z es C o N; y en algunas otras realizaciones, U es C, W es C o N, y Z es C.

En otras realizaciones más U, W y Z todos son C.

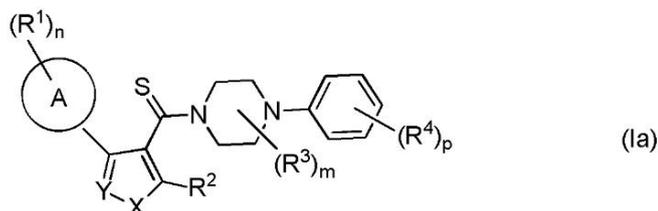
- 5 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), X es N, NH u O; por ejemplo, X es NH u O; o X es O. En algunas otras realizaciones, X es NH o N, por ejemplo, X es N. En algunas realizaciones, X es NH.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), Y es N, NH u O; por ejemplo, Y es NH u O; o Y es O. En algunas otras realizaciones, Y es NH o N, por ejemplo Y es N. En algunas realizaciones, Y es NH.

Un anillo de fórmula (III) puede corresponder a cualquiera de las siguientes alternativas:



- 10 Cuando el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIa), X es NH u O; e Y es N o CH.
 Cuando el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIb), X es N o CH; e Y es NH u O.
 Cuando el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIc), X es N o CH; e Y es N o CH.
 Cuando el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIc), X es N o CH; e Y es N o CH.
 Cuando el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIe), X es N o CH; e Y es N o CH.
- 15 En algunas realizaciones, el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIa), y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ia)

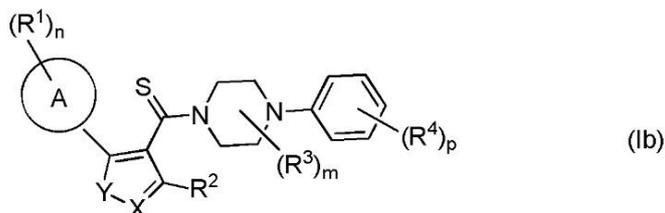


en donde X es NH u O; Y es N o CH; y

n, m, p, el anillo A, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria.

- 20 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ia), X es NH u O; e Y es N; por ejemplo, X es NH e Y es N; o X es O e Y es N.

En algunas realizaciones, el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIb), y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ib)

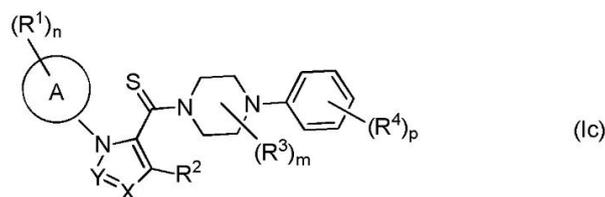


- 25 en donde X es N o CH; Y es NH u O; y

n, m, p, el anillo A, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ib), X es N; e Y es NH u O; por ejemplo, X es N e Y es NH; o X es N e Y es O.

En algunas realizaciones, el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIc), y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ic)

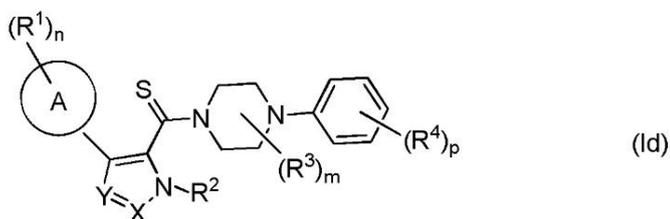


en donde X es N o CH; Y es N o CH; y

5 n, m, p, el anillo A, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ic) X es N, e Y es N o CH; por ejemplo, X es N e Y es N; o X es N e Y es CH.

En algunas realizaciones, el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIId), y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Id)



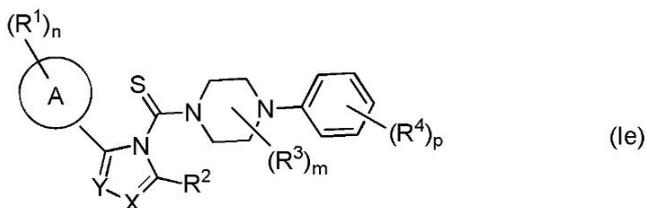
10

en donde X es N o CH; Y es N o CH; y

n, m, p, el anillo A, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definieron anteriormente en el presente documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Id) X es N, e Y es N o CH; por ejemplo, (X es N e Y es N; o X es N e Y es CH).

15 En algunas realizaciones, el anillo de 5 es un anillo de fórmula (IIIe), y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ie)



en donde X es N o CH; Y es N o CH; y

n, m, p, el anillo A, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria.

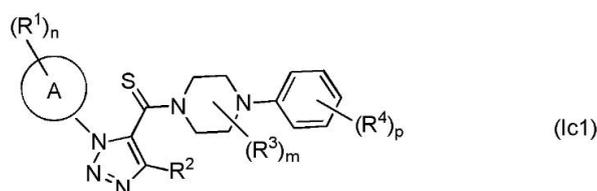
20 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ie), X es N, e Y es N o CH; por ejemplo, X es N e Y es N; o X es N e Y es CH.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id).

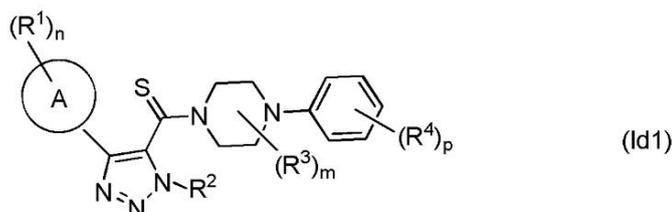
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic) o (Id).

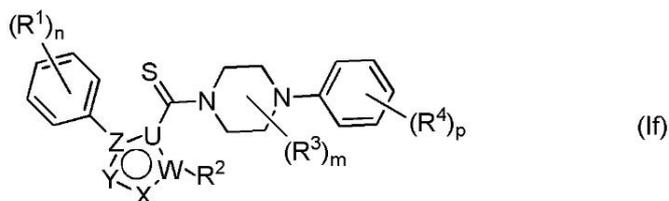
25 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic) o (Id), tanto X como Y son N; y o bien W es C y Z es N; o W es N y Z es C, es decir, el compuesto es un derivado de triazol de fórmula (Ic1)



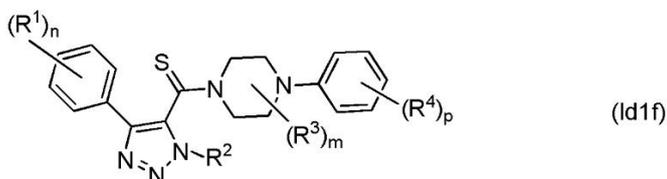
o de fórmula (Id1)



- 5 En el compuesto de fórmula (I), el anillo A (referido más adelante en la presente memoria simplemente como "A") es un anillo aromático o heteroaromático de 6 miembros, es decir, A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-3 N, tal como 1 o 2 N, por ejemplo 1 N. En algunas realizaciones, A es piridilo, por ejemplo, A es 3-piridilo o 4-piridilo. En algunas realizaciones, A es fenilo, y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (If)

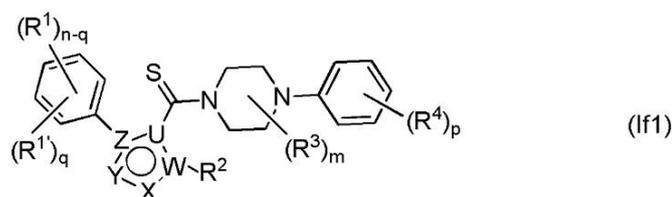


- 10 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (If), el anillo de cinco miembros es un anillo de triazol en donde X, Y y W son N y U y Z son C, y entonces el compuesto puede estar representado por la fórmula (Id1f)



En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Id1f), R² es metilo.

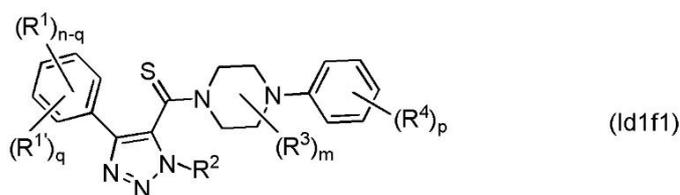
- 15 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), A es fenilo que tiene al menos un sustituyente en la posición orto o para, y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (If1)



en donde q es 1, 2 o 3; y

cada R^{1'} está en la posición orto o para en el anillo de fenilo.

- 20 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (If1), el anillo de cinco miembros es un anillo de triazol en donde X, Y, y W son N y U y Z son C, y entonces el compuesto puede estar representado por la fórmula (Id1f1)

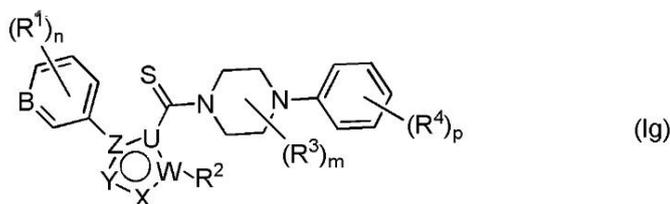


En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (If1), por ejemplo, en un compuesto de fórmula (Id1f1), cada R^1 se selecciona independientemente de alcoxi C1-C6, OH y halógeno, por ejemplo, de alcoxi C1-C3, OH y halógeno, por ejemplo, de metoxi, OH y halógeno, tal como metoxi, OH y F.

5 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Id1f1), R^2 es metilo.

En algunas otras realizaciones, A es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-3 N, tal como 1 o 2 N, por ejemplo 1 N. En algunas realizaciones, A es piridilo, por ejemplo, A es 3-piridilo o 4-piridilo.

10 En algunas realizaciones, A es fenilo o 3-piridilo, y entonces el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ig)



en donde B es CH o N, por ejemplo, B es N.

En la fórmula (I),

n es un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 0 a 2, tal como 0 o 1, por ejemplo 1;

15 m es un número entero de 0 a 2, por ejemplo 0 o 1, por ejemplo 0; y

p es un número entero de 0 a 3, por ejemplo 1 o 2.

En algunas realizaciones, n es un número entero de 0 a 2. En algunas otras realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones particulares, n es 0.

20 En algunas realizaciones, m es un número entero de 0 a 2. En algunas otras realizaciones, m es 0 o 1, por ejemplo 1. En algunas realizaciones particulares, m es 0.

En algunas realizaciones, p es un número entero de 1 a 3. En algunas otras realizaciones, p es 1 o 2, por ejemplo 2. En algunas realizaciones particulares, p es 1.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, tanto n como m son 0 o 1, por ejemplo, ambos son 0, y p es un número entero de 1 a 3, por ejemplo 1 o 2.

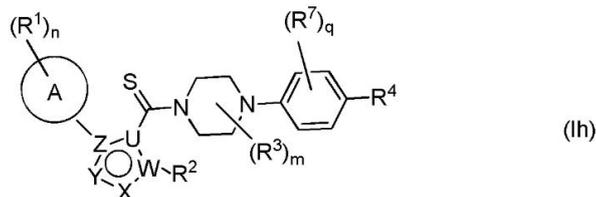
25 En la fórmula (I) cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; OH, halógeno; y R^5R^6N . En algunas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; OH; halógeno; y R^5R^6N . En algunas otras realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C1-C6 y halógeno, por ejemplo, alquilo C1-C3, fluoro y cloro, tal como metilo, fluoro y cloro. En R^5R^6N , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H y alquilo C1-C6, por ejemplo, de H y alquilo C1-C3, tal como H y metilo, en particular H.

30 R^2 se selecciona de H y alquilo C1-C6. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C3, tal como metilo. En algunas otras realizaciones, R^2 se selecciona de H y metilo.

Cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C1-C6. En algunas realizaciones, cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C1-C3, por ejemplo, cada R^3 es metilo.

35 Cada R^4 se selecciona independientemente de NO_2 ; halógeno; alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6. En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona independientemente de NO_2 ; halógeno y alquilo C1-C6, por ejemplo, de NO_2 ; halógeno; y alquilo C1-C3, o de NO_2 ; halógeno y alquilo C1-C3, por ejemplo, de NO_2 ; halógeno; y metilo. Cuando R^4 es halógeno, por ejemplo, es Cl.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ih)



en donde el anillo A, X, Y, Z, U, W, n, m, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria;

5 q es un número entero de 0 a 2; y

cada R⁷ se selecciona independientemente de NO₂; halógeno; alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6.

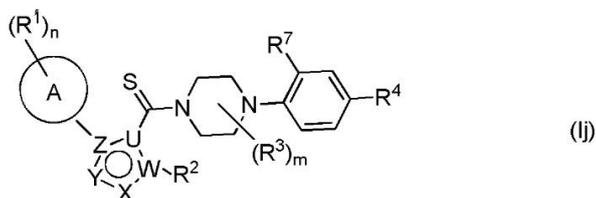
En algunas realizaciones, cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno; alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6, tal como halógeno y alquilo C1-C6, por ejemplo, halógeno. Cuando R⁷ es halógeno, es por ejemplo Cl.

En algunas realizaciones, el número entero q se selecciona de 0 y 1.

10 En algunas realizaciones, en un compuesto de fórmula (I), en particular de fórmula (Ih), R⁴ se selecciona de NO₂ y alquilo C1-C6, por ejemplo, NO₂ y alquilo C1-C3; tal como NO₂ y metilo; en donde cualquier alquilo opcionalmente está sustituido con al menos un halógeno, por ejemplo, al menos un fluoro, tal como en CF₃.

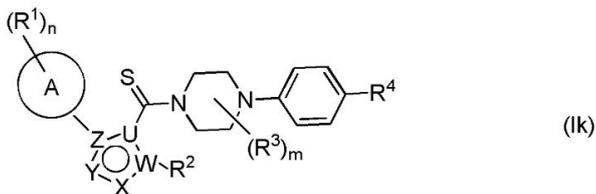
En algunas realizaciones, en un compuesto de fórmula (Ih), R⁴ es NO₂.

15 En algunas realizaciones, en un compuesto de fórmula (Ih), q es 1, y R⁷ está situado en la posición orto en el anillo de fenilo, es decir, el compuesto puede estar representado por la fórmula (Ij)



en donde A, X, Y, Z, U, W, n, m, R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son como se definieron anteriormente en la presente memoria.

En algunas otras realizaciones, en un compuesto de fórmula (Ih), q es 0, y entonces el compuesto puede estar representado por la fórmula (Ik)



20

en donde A, X, Y, Z, U, W, n, m, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria.

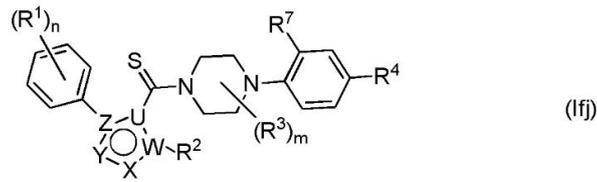
En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ik), R⁴ es CF₃.

25

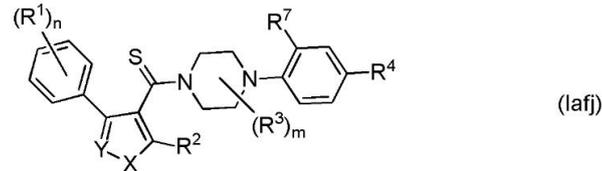
Se debería entender que cualquier referencia a la fórmula (I) también se entiende como una referencia a cualquiera de las realizaciones de dicha fórmula, como las representadas por las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij) y (Ik), a menos que se especifique lo contrario o sea claramente evidente a partir del contexto. De manera semejante, cualquier combinación de una realización particular como la representada por (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), con una realización particular como la representada por la fórmula (If) o (Ig), y/o con una realización particular como la representada por la fórmula (Ih), (Ij) o (Ik) está contemplada dentro del alcance de la invención.

30

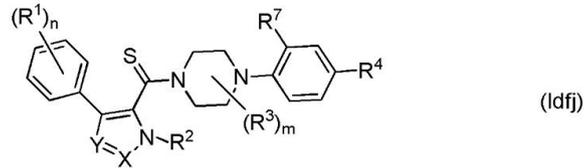
Por ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (If), el compuesto es un compuesto de fórmula (Ij), es decir, el compuesto puede estar representado por la fórmula (Ifj)



En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ifj), el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia), es decir, el compuesto puede estar representado por la fórmula (Iafj)

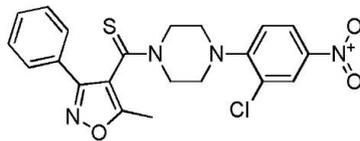


5 En algunas otras realizaciones de un compuesto de fórmula (Ifj), el compuesto es un compuesto de fórmula (Id), es decir, el compuesto puede estar representado por la fórmula (Idfj)

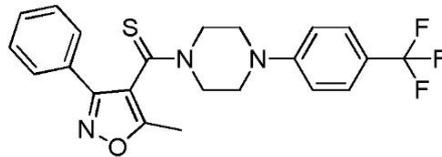


Adoptando una nomenclatura semejante, otras realizaciones particulares son los compuestos de fórmula (Ibfj), (Icfj), (Iagj), (Iafk), (Iagk), etc.

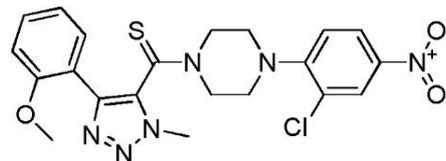
10 Ejemplos de los compuestos de la invención son



(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metanotiona;

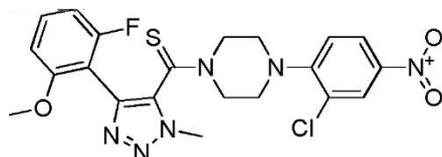


(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanotiona;

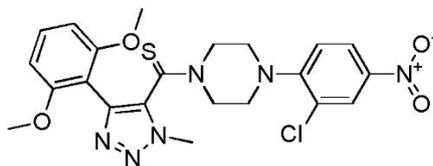


15

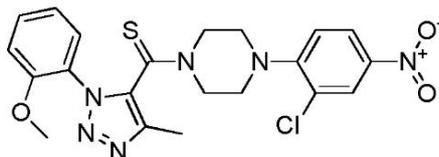
(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona;



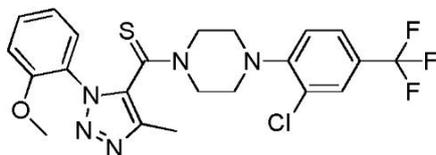
(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona;



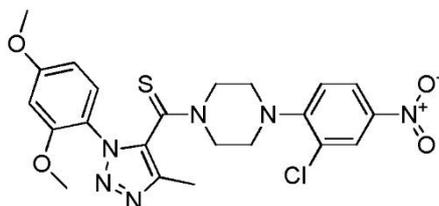
(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona;



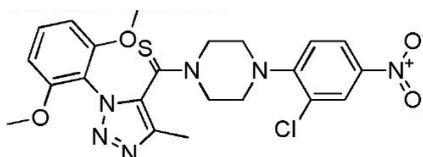
5 (4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona;



(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona;



(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona; y



10

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,6-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona.

En algunas realizaciones se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, y arilsulfónico.

15

“Farmacéuticamente aceptable” como se usa generalmente en la presente memoria se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del sensato juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

20

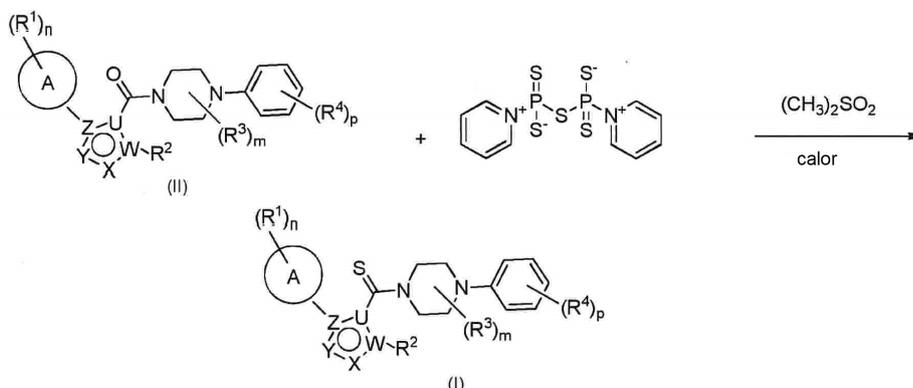
El compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria es útil para la prevención y tratamiento de las infecciones virales, en particular la gripe. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se usa para tratar o prevenir una infección viral de gripe A. Los virus de la gripe A que se pueden prevenir o tratar con formulaciones y compuestos como se definen en la presente memoria incluyen H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2,

25

H7N2, H7N3, y H10N7. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de la cepa A de infección por gripe causada por H1N1 o H3N2.

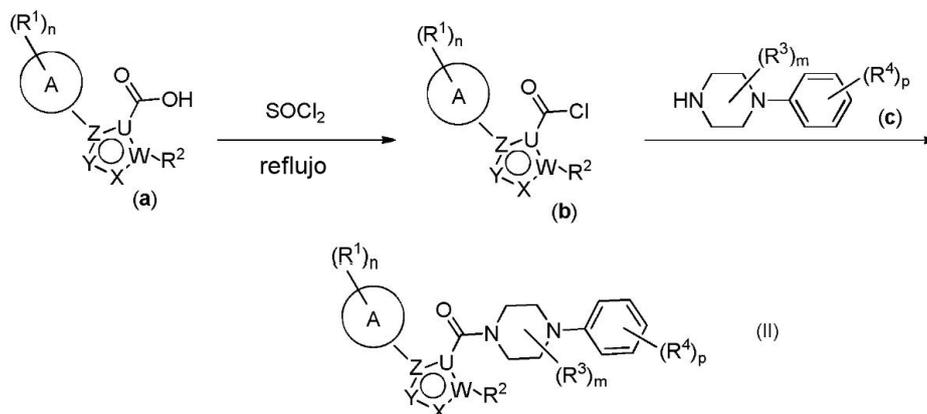
- En un aspecto, por tanto, se proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en la invención, que incluyen, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la técnica y están fácilmente disponibles al público. El portador farmacéuticamente aceptable puede ser uno que es químicamente inerte a los compuestos activos y que no tiene efectos secundarios perjudiciales o toxicidad bajo las condiciones de uso. Las formulaciones farmacéuticas se encuentran, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704.
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente memoria por cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, tal como, por ejemplo, por técnicas de inyección intravenosa o infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles). Para una administración parenteral, se emplea una solución acuosa parenteralmente aceptable, la cual está libre de pirógeno y tiene el pH, la isotonicidad y la estabilidad requeridos. Los expertos en la técnica son muy capaces de preparar soluciones adecuadas y numerosos métodos están descritos en la bibliografía. Una breve revisión de los métodos de administración de fármaco también se encuentra en la bibliografía científica [por ejemplo Langer, *Science* 249:1.527-1.533 (1990)]. También se contempla como posible la administración nasal o rectal.
- 20 Composiciones ilustrativas para la administración oral incluyen las suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y los comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos comprimidos o los comprimidos secados por congelamiento son formas ilustrativas que se pueden usar. Composiciones ilustrativas incluyen aquellas que formulan el(los) presente(s) compuesto(s) con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG).
- 30 Tales formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC, del inglés "Sodium Carboxy Methyl Cellulose"), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.
- 35 Composiciones ilustrativas para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónica, u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico, o Cremaphor. Composiciones ilustrativas para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, los cuales son sólidos a temperaturas normales, pero se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para la liberación del fármaco.
- Composiciones ilustrativas para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).
- 45 La dosis administrada a un sujeto vertebrado, por ejemplo, un mamífero, particularmente un ser humano, en el contexto de la presente invención debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica antiviral en el mamífero durante un periodo de tiempo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la dosis dependerá de una variedad de factores incluyendo la potencia del compuesto específico, la edad, la condición y el peso corporal del paciente, la naturaleza y el alcance de la afección a tratar, las recomendaciones del médico que proporciona el tratamiento, y las terapias o la combinación de terapias seleccionadas para administración, así como la fase y la gravedad de la infección viral. La dosis también estará determinada por la ruta (forma de administración), el momento y la frecuencia de administración. En el caso de la administración oral la dosis puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por día de un compuesto de fórmula (I) o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50
- 55 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar o administrar en combinación con uno o más principios terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo, una o más sustancias útiles en el tratamiento de las infecciones virales o en el alivio de los síntomas asociados con tales infecciones, por ejemplo, analgésicos, antipiréticos, etc.

Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar el derivado oxo correspondiente de fórmula (II) con 1,1'-[tiobis(mercaptofosfinitoiliden)]bis-,bis-piridinio preferiblemente cristalino, usando, por ejemplo, el método de tianación como se describe y se reivindica en la solicitud de patente internacional N° PCT/EP2012/051864, publicada como WO2012/104415, incorporada en la presente memoria como referencia, por ejemplo, en una reacción de tianación como se representa en el Esquema de Reacción 1:



Esquema de reacción 1

La síntesis de los compuestos de fórmula (II) se describe, por ejemplo, en el documento WO/2011/015037 y en el documento WO/2012/044531, véase, por ejemplo, la descripción general en las páginas 39 a 42 y los Ejemplos 1 a 5 en las páginas 46 a 56 del documento WO 2011/015037; así como en las páginas 19 a 25 y los Ejemplos en el documento WO/2012/044531. Además, un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por un método como se representa en el Esquema de Reacción 2:

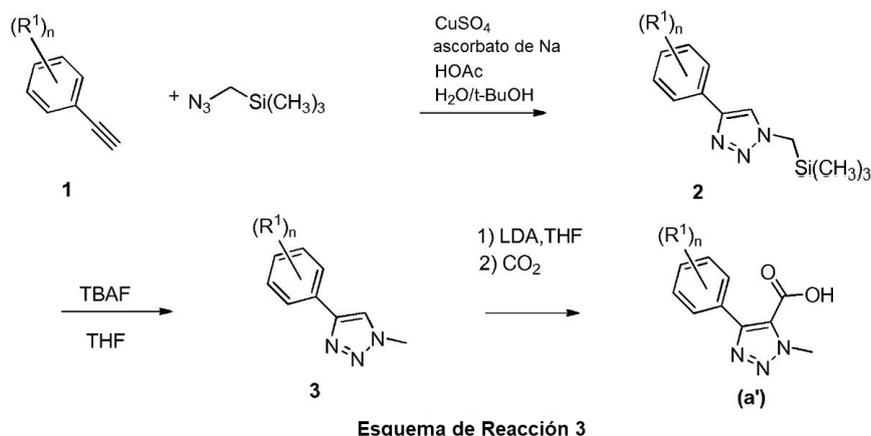


Esquema de Reacción 2

es decir, haciendo reaccionar el derivado del ácido carboxílico (a) con un agente de cloración tal como SOCl_2 para obtener el derivado de cloruro de carbonilo (b) y hacer reaccionar (b) con piperazina sustituida (c). Los componentes de la reacción (a) y (c) están comercialmente disponibles o pueden ser preparados sin excesiva dificultad, por ejemplo, siguiendo la descripción general en el documento WO 2011/015037.

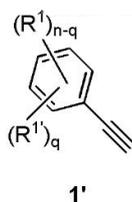
También, para preparar un derivado de triazol el material de partida (a) en la reacción de acuerdo con el Esquema de Reacción 2 se puede preparar o bien por una reacción como se describe en la patente americana N° 6.642.390 de Kolb et al., o en un método como se describe en Cheng, H. et al. *J. Med. Chem.* 2012: 55; 2.144-2.153.

En la presente memoria también se proporciona un método novedoso para preparar un compuesto de fórmula (Id1f), en donde R^2 es metilo. Como se ilustra en el Esquema de Reacción 3, un compuesto de fórmula (a'), en donde R^1 y n es como se define con respecto a la fórmula (I), se prepara en una reacción que comprende la cicloadición mediada por cobre del compuesto 1 con trimetilsilil metilazida para dar el compuesto 2, el cual mediante separación del grupo TMS da el 3 exclusivamente. El grupo carboxi es introducido por litación de 3 y desactivación ("quenching") del 3 litiado con dióxido de carbono a temperaturas bajas (-70°C), dando el ácido carboxílico deseado (a').



A continuación, el compuesto (a') se puede hacer reaccionar más como se ilustra de manera general en los Esquemas de Reacción 1 y 2 para proporcionar un compuesto de fórmula (Id1f) en donde R² es metilo.

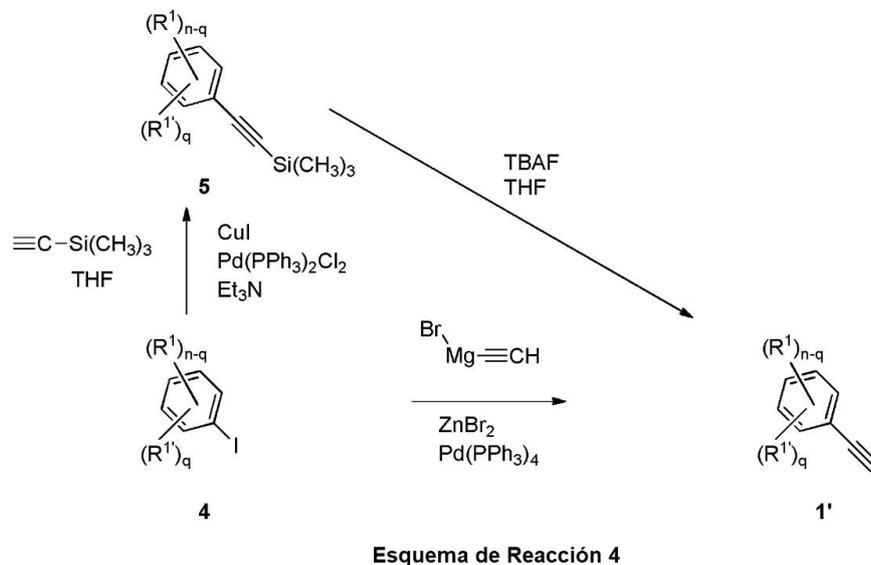
En algunas realizaciones, el compuesto 1 en el Esquema de Reacción 3 es un compuesto 1'



5

en donde n y R¹ son como se definen con respecto a la fórmula (I), q es 1, 2 o 3 y cada R¹ se selecciona independientemente de alcoxi C1-C6, OH y halógeno, por ejemplo de alcoxi C1-C3, OH y halógeno, o de metoxi, OH y halógeno, tal como metoxi, OH y F; o en donde cada R¹ se selecciona independientemente de alcoxi C1-C6, y halógeno, por ejemplo, de alcoxi C1-C3, y halógeno, o de metoxi, y halógeno, tal como metoxi y F.

- 10 El compuesto 1' se puede preparar por una reacción de acoplamiento de Negishi (Negishi, E-I.; Kitora, M.; Xu, C.; *J. Org. Chem.* 1997; 62; 8.957-8.960) del compuesto 4 usando un reactivo orgánico de zinc de acetileno, como se ilustra en el Esquema de Reacción 4. Alternativamente, también como se ilustra en el Esquema de Reacción 4, el compuesto 1' se puede preparar por una reacción de acoplamiento de Sonogashira (Huang, Q.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 2003; 68; 980-988) con etinil trimetilsilano que da el compuesto 5, el cual a continuación se hace reaccionar con fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF, del inglés "Tetra-n-Butylammonium Fluoride") en THF para dar el compuesto 1'.
- 15



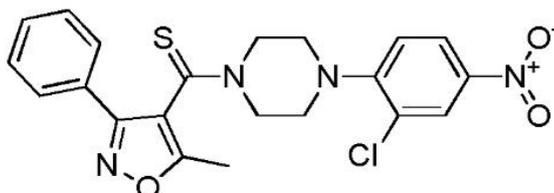
Se pueden realizar diversas modificaciones a los métodos anteriormente ilustrados, como será evidente para un experto en la técnica.

Ejemplos

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes.

5 Ejemplo 1

(4-(2-Cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metanotiona



1.1 Síntesis de cloruro de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonilo

- 10 Se calentó una mezcla de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,0 g, 4,9 mmol, comercialmente disponible) y cloruro de tionilo (5 ml) bajo reflujo durante 3 h. La separación de las sustancias volátiles en exceso por evaporación proporcionó el cloruro de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonilo (1,01 g, 93 %) como un aceite amarillo, el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

1.2 Síntesis de (4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metanona (nucleozina)

- 15 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-metil-3-isoxazol-4-carbonilo (1,19 g, 5,37 mmol) en dioxano (15 ml, anhidro) a una mezcla enfriada (0 °C) que contenía 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-piperazina (1,3 g, 5,37 mmol) y piridina (0,81 ml, 0,01 mol) en dioxano (25 ml, anhidro). La solución de reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución proporcionando un residuo naranja aceitoso. El agua se separó y el residuo aceitoso se disolvió en una mezcla de MeOH/Acetonitrilo (2:1) que dio nucleozina cristalina (1,74 g, 76 %).

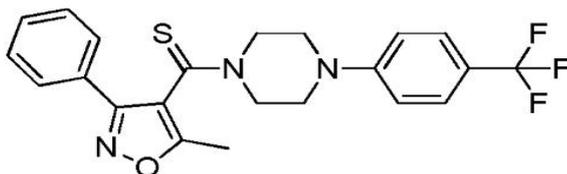
1.3 Síntesis de (4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metanotiona

- 20 Se calentó una mezcla de nucleozina (0,2 g, 0,47 mmol) y 1,1'-[tibiobis(mercaptosofinotioilideno)]bis-,bis-piridinio (0,38 g, 1 mmol) durante 10 a 15 minutos a 120 °C con dimetil sulfona (1 g). Se añadió agua a las sustancias fundidas y la solución de reacción se dejó que hirviera durante 10 a 15 minutos. Después de enfriar, se aisló la precipitación por filtración proporcionando el material en bruto (0,2 g, 96 %). La recristalización se consiguió disolviendo en MeOH/Acetonitrilo (2:1) y dio nucleozina tónada cristalina.
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, 1H, J=2,5 Hz), 8,14 (dd, 1H, J=9,0, 2,2 Hz), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J=9,3 Hz), 4,50 (a, 1H), 4,35 (a, 1H), 3,69 (a, 1H), 3,50 (a, 1H), 3,39 (a, 1H), 3,18 (a, 1H), 3,08 (a, 1H), 2,48 (a, 1H), 2,47 (s, 3H).

¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 188,0(s), 167,3(s), 157,7(s), 153,5(s), 142,0(s), 130,4(d), 129,3(d, 2C), 127,9(s), 127,4(d, 2C), 126,2(s), 126,0(d), 123,8(d), 120,5(d), 117,4(s), 50,6(t), 49,2(t), 48,6(t), 47,8(t), 10,9(c).

30 Ejemplo 2

(5-Metil-3-fenilisoxazol-4-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanotiona



2.1 Síntesis de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil]-metanona

- 35 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-metil-3-isoxazol-4-carbonilo (1,19 g, 5,37 mmol) en dioxano (15 ml, anhidro) a una mezcla enfriada (0 °C) que contenía 1-(4-(trifluoro-metilfenil)-piperazina (1,24 g, 5,38 mmol) comercialmente disponible) y piridina (0,81 ml, 0,01 mol) en dioxano (25 ml, anhidro). La solución de reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución proporcionando una precipitación que se

aisló por filtración. La recristalización a partir de una mezcla de MeOH/Acetonitrilo (2:1) proporcionó un compuesto cristalino blanco (1,74 g, 75 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61-7,60 (m, 2H), 7,49-51 (m, 5H), 7,01-6,99 (m, 2H), 3,75 (a, 2H), 3,32 (a, 4H), 2,94 (a, 2H), 2,48 (s, 3H).

- 5 $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 169,6(s), 162,4(s), 160,5(s), 153,6(s), 131,0(d), 129,8(d, 2H), 129,1(s), 128,2(d, 2C), 127,0 (c, $^4J_{\text{CF}}=3,7$ Hz, CCF3, 2C), 125,8 (c, $^1J_{\text{CF}}=270,1$ Hz, CCF3), 119,6 (c, $^2J_{\text{CF}}=32,0$ Hz, CCF3), 115,4 (d, 2C), 112,0(s), 48,0 (t, 4CH₂), 12,1(c).

2.2 Tionación de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil]-metanona

- 10 Se calentó una mezcla de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil]-metanona (0,2 g, 0,48 mmol) y 1,1'-[tiobis(mercaptosfinitoioilideno)]bis-,bis-piridinio (0,38 g, 1 mmol) durante 10 a 15 minutos a 120 °C con dimetil sulfona (1 g). Se añadió agua a las sustancias fundidas y la solución de reacción se dejó que hirviera durante 10 a 15 minutos. Después de enfriar, el agua se separó por filtración dejando un precipitado amarillo (0,19 g, 92 %). La recristalización a partir de una mezcla de MeOH/Acetonitrilo (2:1) proporcionó el compuesto de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil]-metanona tionada cristalina.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63-7,62 (m, 2H), 7,47-52 (m, 5H), 7,00-6,94 (m, 2H), 4,5 (a, 1H), 4,20 (a, 1H), 3,63 (a, 2H), 3,47 (a, 1H), 3,27 (a, 2H), 2,54 (a, 1H), 2,45 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 187,5(s), 167,5(s), 157,6(s), 152,1(s), 130,4(d), 129,3 (d, 2C), 127,9(s), 127,3(d, 2C), 126,3 (c, $^4J_{\text{CF}}=3,2$ Hz, CCF3, 2C), 122,3 (c, $^1J_{\text{CF}}=270,4$ Hz, CCF3) 118,0 (c, $^2J_{\text{CF}}=32,7$ Hz, CCF3), 117,3(s) 114,2 (d, 2C), 50,4(t), 48,0(t), 46,4(t), 45,6(t), 11,4(c).

- 20 Ejemplo 3

Procedimiento General (Esquema de Reacción 4)

- 25 Se añadió una mezcla de yodobenceno apropiadamente substituido 4 (1 eq.), etiniltrimetilsilano (1,2 eq), trietilamina (2,5 ml/1 g de yodobenceno), THF (2,5 ml/1 g de yodobenceno) a Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,025 eq.) y CuI (0,1 eq.) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (ac.) saturado (10 ml/1 g de yodobenceno) a la reacción. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml/1 g de yodobenceno). La capa orgánica se lavó con salmuera acuosa (10 %), se secó (Na₂SO₄) y se filtró a través de un tapón de SiO₂. El disolvente se separó y el compuesto 5, en forma de un aceite, se usó directamente en la siguiente etapa.

- 30 Se añadió TBAF (1,2 eq.) en THF (1 M) a una solución del derivado de 2-(trimetilsilil)etnil-benceno 5 (1 eq.), agua (2 eq.) y THF (5 ml/1 g de derivado de 2-(trimetilsilil)etnil-benceno 5) a 0 °C. La reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se pudo detectar material de partida juzgando por el análisis de TLC (aproximadamente 30 min). Se añadió una solución de salmuera acuosa (10 %) (10 ml/1 g de 2-(trimetilsilil)etnil-benceno 5) a la reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml/1 g de derivado de 2-(trimetilsilil)etnil-benceno 5 x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa (10 %), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío y el aceite oscuro se purificó por cromatografía usando acetato de etilo y éter de petróleo (60 a 80 °C) para dar el compuesto 1'.

- 35 Ejemplo 4

Procedimiento general (Esquema de Reacción 4)

- 40 Se añadió una solución de ZnBr₂ en THF (25 ml) a una solución de bromuro de etinilmagnesio en THF (0,5 M, 75 ml) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante unas 1,5 h adicionales bajo argón antes de la adición del compuesto 4 (1 eq.). Se añadió una solución de Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.) a la suspensión y la reacción se agitó durante unas 17 h adicionales a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter etílico (2x40 ml) secado con Na₂SO₄. El disolvente se separó por evaporación bajo presión reducida. La cromatografía con SiO₂ y acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) seguido de una segunda cromatografía con acetato de etilo/éter de petróleo (0:1 luego gradualmente acetato de etilo al 2 % en éter de petróleo) dio el compuesto 1'.

Ejemplos de compuestos 1' preparados siguiendo ambos Ejemplo 3 y Ejemplo 4 son:

1-fluoro-3-metoxi-2-etinilbenceno

- 50 IR ν_{max} : 3265, 3021, 2842, 1608, 1472, 1242, 774, 721 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl₃): 7,28 (1H, td), 6,74 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,55 (1H, s); y

1-metoxi-2-etinilbenceno

IR ν_{\max} : 3285, 2943, 2836, 1595, 1489, 1249, 748 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 7,49 (1H, dd), 7,34 (1H, dt), 6,93 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,33 (1H, s).

Ejemplo 5

Procedimiento General (Esquema de Reacción 3)

- 5 Se añadieron trimetilsilil metilazida (2 eq.) y una solución de ácido acético (0,3 eq.), agua (5 ml/1 g del compuesto 1) y t-butanol (10 ml/1 g del compuesto 1) al compuesto 1 (1 eq.), sulfato de cobre (0,05 eq.) y ascorbato de sodio (0,15 eq.). La reacción se calentó a 50 °C hasta que no se pudo detectar compuesto 1 restante juzgando por análisis de TLC (aproximadamente 1 a 2h). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución acuosa se extrajo con dietil éter (20 ml/1 g del compuesto x2). Las fases éter combinadas se lavaron con salmuera acuosa (10 %), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío y el aceite oscuro se purificó por cromatografía usando acetato de etilo y éter de petróleo (60 a 80 °C), para dar el compuesto 2.

- 15 Se añadió TBAF (1,2 eq.) en THF (1 M) a una solución del 2 (1 eq.), agua (2 eq.) y THF (5 ml/1 g del 2) a 0 °C. La reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se pudo detectar el material de partida juzgando por análisis de TLC (aproximadamente 30 min). Se añadió solución de salmuera acuosa (10 %) (10 ml/1 g del 2) a la reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml/1 g de 2 x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa (10 %), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío y el aceite oscuro se purificó por cromatografía usando acetato de etilo y éter de petróleo (60 a 80 °C), dando el 3.

- 20 Se añadió una solución de LDA (2 M) en THF (1,25 eq.) a una solución del 3 en THF bajo argón a -75 °C durante 20 min. La suspensión se agitó a -75 °C durante 1 h. Se burbujeó dióxido de carbono a través de la solución durante 10 min a -75 °C y después de esto la mezcla de reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente mientras que se mantenía el burbujeo de dióxido de carbono a través del medio de reacción. Se añadió agua (15 ml/1 g del 3). El THF se separó por evaporación bajo presión reducida. La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml/1 g del 3 x2). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (36 %) y después de un par de minutos de agitación se formó un sólido. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua (5 ml/1 g del 3 x3) y se secó, dando el compuesto a'.

- 25 Ejemplo de un compuesto intermedio 2 preparado en el procedimiento general del Ejemplo 5 es:

1-[(trimetilsilil)metil]-4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-[1,2,3]triazol

Rendimiento: 75 % (Aceite amarillo). IR ν_{\max} : 2955, 2840, 1581, 1476, 1231, 844, 781 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 7,74 (1H, s), 7,28 (1H, td), 6,81 (2H, m), 3,99 (2H, s), 3,90 (3H, s), 0,20 (9H, s).

- 30 Ejemplos de compuestos a' preparados siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 son:

ácido 1-metil-4-(2-metoxifenil)-[1,2,3]triazol-5-carboxílico

Rendimiento: 83 % (Sólido blanco). Pf: 178 °C, IR ν_{\max} : 1701, 1459, 1246, 1170, 1023, 769, 747, 731 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 7,42 (1H, dd), 7,29 (1H, m), 6,94 (1H, m), 6,86 (1H, d), 4,23 (3H, s), 3,69 (3H, s); y

ácido 1-metil-4-(2,6-dimetoxifenil)-[1,2,3]triazol-5-carboxílico

- 35 Rendimiento: 48 % (Sólido blanco). Pf: 205 °C; IR ν_{\max} : 1704, 1610, 1472, 1251, 1107, 775, 739, 717 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 7,20 (1H, t), 6,50 (2H, d), 4,22 (3H, s), 3,61 (6H, s); δ_{C} :

Ejemplo 6

Procedimiento General (Esquema de Reacción 2)

- 40 Se calentó una mezcla del ácido carboxílico a (1 eq.) y cloruro de tionilo (10 eq.) a reflujo durante 5 h. Se añadió tolueno (3x20 ml/g de ácido carboxílico) a la reacción y el disolvente se separó por evaporación bajo presión reducida. El cloruro de ácido b formado *in situ* se disolvió en diclorometano (10 ml/g de ácido carboxílico). La solución se añadió lentamente a una mezcla de la piperazina c (1,2 eq.), trietilamina (3 eq.) y diclorometano (10 ml/g de ácido carboxílico) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 a 24 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, solución de hidróxido de sodio (1 M), y solución de salmuera acuosa (10 %), se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío y el sólido se purificó por cromatografía usando acetato de etilo y éter de petróleo (60 a 80 °C) o metanol y diclorometano, dando el compuesto de fórmula (II).

- 45 Ejemplos de compuestos de fórmula (II) preparados siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 6 son:

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona (VNFC 040)

Rendimiento: 99 % (Sólido amarillo). Pf: 126 °C; IR ν_{\max} : 1652, 1515, 1340, 1231, 1019, 755, 703 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 8,25 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 7,43 (1H, m), 7,13 (1H, t), 7,00 (1H, m), 6,85 (1H, d), 4,20 (3H, s), 3,94 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,24 (2H, m), 3,15 (2H, m), 2,55 (2H, s a), 1,76 (2H, s a);

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona (VNFC 050)

- 5 Rendimiento: 90 % (Sólido amarillo). Pf: 148 °C; IR ν_{\max} : 1650, 1513, 1471, 1340, 1232, 1080, 1020, 786, 766, 744, 704 cm^{-1} ; δ_{H} (DMSO-d_6): 8,23 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 7,51 (1H, td), 7,10 (1H, d), 7,00 (2H, m), 4,12 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,70 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,08 (2H, m), 2,54 (2H, m);

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona (VNFC 044)

- 10 Rendimiento: 84 % (Sólido amarillo). Pf: 188 °C; IR ν_{\max} : 1642, 1582, 1473, 1331, 1255, 1107, 1014, 785, 761 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 8,25 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,39 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,23 (3H, s), 3,80 (8H, m), 3,33 (2H, m), 3,0 (2H, m), 2,25 (2H, m);

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona (VNFC 025)

- 15 Rendimiento: 74 % (Sólido amarillo). Pf: 186 °C; IR ν_{\max} : 1636, 1506, 1450, 1333, 1227, 1015, 763, 747, 704 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 8,28 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,50 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,00 (1H, d), 3,87 (5H, s a), 3,49 (2H, m), 3,15 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,50 (3H, s);

(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona (VNFC 042)

Rendimiento: 82 % (Sólido blanco). Pf: 166 °C; IR ν_{\max} : 1650, 1504, 1446, 1325, 1268, 1107, 1019, 820, 749, 698 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 7,65 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,50 (2H, m), 7,15 (1H, t), 7,08 (1H, d), 7,01 (1H, d), 3,84 (5H, s a), 3,49 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,51 (3H, s);

- 20 (4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona (VNFC 027)

Rendimiento: 58 % (Sólido amarillo). Pf: 115 °C; IR ν_{\max} : 2926, 2852, 1643, 1510, 1336, 1209, 1011, 886, 789, 770, 746, 694 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 8,30 (1H, d), 8,14 (1H, dd), 7,57 (1H, s), 7,04 (1H, d), 6,61 (1H, s), 3,99 (3H, s), 3,85 (5H, m), 3,60 (2H, m), 3,21 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,48 (3H, s); y

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,6-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona (VNFC 047)

- 25 Rendimiento: 72 % (Sólido amarillo). Pf: 188 °C; IR ν_{\max} : 2931, 2834, 1649, 1509, 1441, 1336, 1224, 1133, 1041, 1011, 881, 823, 774, 747, 705 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 8,28 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,02 (3H, m), 3,82 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,54 (2H, m), 3,19 (2H, m), 3,05 (2H, m), 2,49 (3H, s).

Ejemplo 7

Procedimiento General (Esquema de Reacción 1)

- 30 Se añadió el complejo de pentasulfuro difosforoso dipiridinio (3 eq.) a una solución de un compuesto de fórmula (II) en dimetil sulfona (4 g/g del compuesto de fórmula (II)) a 120 a 145 °C. Cuando el análisis de TLC no mostró material de partida restante, la sustancia fundida se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml/g del compuesto de fórmula (II)) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 a 10 min. El sólido así formado se aisló por filtración y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía usando acetato de etilo y éter de petróleo (60 a 80 °C) o metanol y diclorometano y se recristalizó dando un compuesto de fórmula (I).

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) preparados siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 7 son:

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotona (VNFC 041)

- 40 Rendimiento: 78 % (Sólido naranja). Pf: 188 °C; IR ν_{\max} : 1583, 1474, 1433, 1336, 1227, 1013, 827, 755, 743, 698 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3): 8,26 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 7,43 (1H, td), 7,10 (1H, t), 6,98 (1H, d), 6,82 (1H, d), 4,70 (1H, m), 4,24 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,42 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,12 (1H, m).

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotona (VNFC 051)

Rendimiento: 53 % (Sólido naranja). Pf: 213 °C; IR ν_{\max} : 1623, 1582, 1434, 1336, 1228, 1978, 1014, 784, 743, 698 cm^{-1} ; δ_{H} : 8,27 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,39 (1H, td), 6,83 (3H, m), 4,70 (1H, m), 4,23 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,60 (2H, m), 3,39 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,26 (1H, m).

- 45 (4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotona (VNFC 045)

Rendimiento: 39 % (Sólido naranja). Pf: 230 °C; IR ν_{\max} : 1583, 1471, 1327, 1226, 1103, 1009, 790, 769, 743, 681 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 8,27 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 6,79 (1H, d), 6,66 (2H, m), 4,86 (1H, m), 4,28 (3H, s), 3,92 (1H, m), 3,75 (7H, m), 3,46 (2H, m), 2,87 (1H, m), 2,74 (1H, m), 1,89 (1H, m).

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona (VNFC 026)

- 5 Rendimiento: 16 % (Sólido amarillo). Pf: ; IR ν_{\max} : cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 8,30 (1H, s), 8,15 (1H, dd), 7,52 (2H, m), 7,14 (1H, td), 7,07 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,48 (1H, m), 4,30 (1H, m), 3,80 (4H, m), 3,59 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,16 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,48 (3H, s).

(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona (VNFC 043)

- 10 Rendimiento: 83 % (Sólido amarillo). Pf: 163 °C; IR ν_{\max} : cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 7,66 (1H, d), 7,51 (3H, m), 7,12 (1H, td), 7,07 (1H, d), 7,00 (1H, d), 4,46 (1H, m), 4,31 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,78 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,46 (1H, s).

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona (VNFC 028)

- 15 Rendimiento: 50 % (Sólido amarillo). Pf: 199 °C; IR ν_{\max} : 1584, 1512, 1490, 1337, 1229, 1210, 1020, 818, 769, 746, 712 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 8,31 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 7,52 (1H, s), 7,04 (1H, d), 6,59 (1H, s), 4,63 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,62 (1H, m), 3,30 (3H, m), 3,08 (1H, m), 2,43 (3H, s).

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,6-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona (VNFC 046)

Rendimiento: 62 % (Sólido naranja). Pf: 195 °C; IR ν_{\max} : 1582, 1508, 1479, 1335, 1225, 1018, 802, 746, 705 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 8,31 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 7,01 (3H, m), 4,50 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,78 (7H, m), 3,63 (1H, m), 3,22 (3H, m), 2,90 (1H, m), 2,45 (3H, s).

20 Ensayos Biológicos

Materiales y Métodos

Células MDCK en placas de 24 pocillos preparadas un día antes para alcanzar aproximadamente 80 % de confluencia celular antes de la infección por virus.

DMEM (Invitrogen) que contenía Pen/Step y 10 % de suero fetal bovino

- 25 OptiMEM con BSA (Invitrogen) al 0,3 %

PBS sin suplementos

Tripsina 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$

Serotipo de VSV Indiana en DMEM que contenía BSA al 0,1 %

Gripe A/Texas/91 (H1N1) en DMEM que contenía BSA al 0,1 %

- 30 Ensayo de reducción viral

El efecto de inhibición de los compuestos se determinó sobre células de riñón canino de Mardin-Darby (MDCK, del inglés "Mardin-Darby canine kidney") usando un ensayo de reducción viral (VRA, del inglés "Viral Reduction Assay). Un día antes de la infección, las células MDCK sembradas en placas de cultivo celular de 24 pocillos se cultivaron hasta una confluencia del 80 % en medio DMEM que contenía suero fetal bovino al 10 %, glutamina y Pen/Step a 37 °C en CO_2 al 5 %. Antes de la infección, el medio se separó y las células se lavaron una vez con PBS. Las soluciones madre del virus se diluyeron en un medio esencial mínimo libre de suero (optiMEM, Invitrogen) que contenía BSA al 0,3 % inmediatamente antes de su uso. La infección se realizó en un volumen de 200 μl por pocillo a una multiplicidad de infección (MOI, del inglés "Multiplicity of infection") de 0,01 a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, las células se lavaron una vez con PBS y medio DMEM fresco que contenía BSA al 0,1 % y 10 μM de los compuestos se añadió a las células. En el caso del virus de la gripe A, el medio contenía además 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de tripsina. El medio de los pocillos infectados se recolectó después de 24 h y se almacenó a -80 °C hasta que se evaluó para replicación viral.

- 35 Análisis de replicación del virus

Células MDCK en placas de 12 pocillos preparadas un día antes para alcanzar aproximadamente 80 % de confluencia celular antes de la infección por virus

- 45 OptiMEM que contenía BSA al 0,3 % (Invitrogen)

MEDIO Avicel (con tripsina)

12 ml requeridos para cada placa:

12 ml de DMEM 2X (penicilina-estropomicina)

12 µl de tripsina (µg/µl)

12 ml de Avicel (3 % en H₂O)

5 Mezclar inmediatamente antes de su uso

4 % de formaldehído en PBS

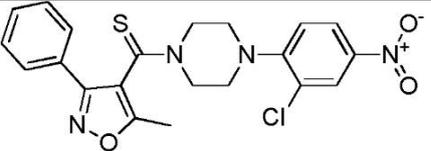
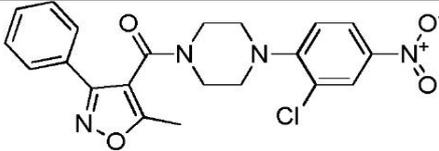
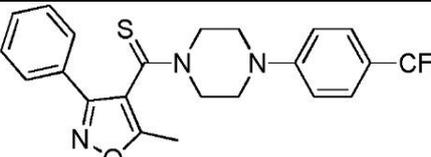
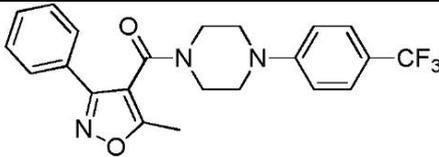
violeta cristalino al 0,5 % en 20 % de EtOH/agua.

10 Los títulos virales fueron evaluados por ensayo en placa sobre las células MDCK. Se prepararon diluciones en serie 1:10 de las preparaciones del virus (de 10⁻² a 10⁻⁷, 500 µl de volumen de cada una) en OptiMEM que contenía BSA al 0,3 %. Las células se lavaron una vez con PBS, antes de que las disoluciones del virus (500 µl) se añadieran y las células se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se separó el inóculo y se reemplazó por 2 ml del medio Avicel antes que las placas se incubaran durante 72 h a 37 °C en CO₂ al 5 %. Para la titulación de VSV, se usó el medio Avicel libre de tripsina. Para visualizar las placas del virus, el medio Avicel se separó, y las células se fijaron con formaldehído al 4%/PBS durante 10 min. A continuación, las células restantes se tiñeron con violeta cristalino al 0,5 % durante 10 min. Finalmente, las placas se lavaron con agua del grifo y se dejaron que se secaran antes que se contaran las placas de los pocillos que contenían >5 y <50 placas. Estos números se usaron para calcular los títulos. El límite de detección del ensayo es de 200 UFP por ml de la muestra.

Compuestos de ensayo

20 Los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO) para obtener soluciones madre 20 mM que se almacenaron a temperatura ambiente hasta su uso. Inmediatamente antes de su uso, las soluciones madre se diluyeron en un medio DMEM que contenía BSA al 0.1 %. Las diluciones de DMSO 20 mM sin los compuestos sirvieron como controles negativos. Los compuestos que se ensayaron (cotéjese la Tabla 1) eran los compuestos de la invención preparados en los Ejemplos 1 y 2, es decir (4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metanotiona (denominado VNFC 009) y (5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanotiona (denominado VNFC 0015), respectivamente. Con propósito de comparación, también se prepararon y ensayaron (4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metanotiona (denominado VNFC 007) y (5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanotiona (denominado VNFC 0014). La nucleozina comercialmente disponible se usó como referencia. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1

Compuestos de ensayo	
 <p>VNFC 0009</p>	 <p>Nucleozina/VNFC 0007*</p>
 <p>VNFC 0015</p>	 <p>VNFC 0014*</p>

30 * no de acuerdo con la invención

A partir de los resultados del ensayo parece que los compuestos de la invención son eficaces como inhibidores virales, en particular para los virus de la influenza.

Además, la actividad antiviral contra el virus de la gripe de los compuestos preparados en el Ejemplo 6 (no de acuerdo con la invención) y 7 (compuestos de la invención) ha sido ensayada en un ensayo del virus como se

describió anteriormente en la presente memoria. Los resultados se resumen en la Tabla 2, en donde los compuestos son referidos por los términos identificados en dichos Ejemplos.

Tabla 2

Compuesto	Actividad antiviral Texas H1N1
VNFC040*	+++
VNFC041	+++
VNFC050*	+++
VNFC051	+++
VNFC044*	+++
VNFC045	+++
VNFC025*	++
VNFC026	++
VNFC042*	-
VNFC043	-
VNFC027*	+
VNFC028	-
VNFC047*	++
VNFC046	+

*No de acuerdo con la invención

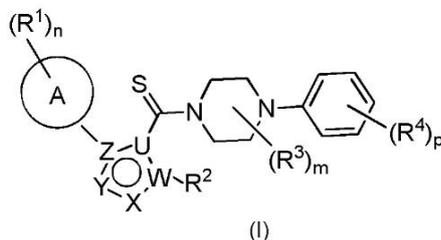
5 Ensayo de permeabilidad de Caco2

Se realizó un ensayo de permeabilidad de Caco2 usando el compuesto de la invención VNFC 0009 así como Nucleozina. El ensayo mostró buena biodisponibilidad de VNFC 0009 en comparación con la Nucleozina: la permeabilidad de Caco2 en la dirección apical a basal fue de aproximadamente 30 % mayor que la de Nucleozina y al mismo tiempo, la permeabilidad de Caco2 basal a apical de VNFC 0009 fue casi 7 veces menor que la de Nucleozina.

10

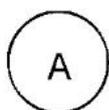
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5 el anillo A



es fenilo o heteroarilo de 6 miembros:

n es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 0 a 2;

10 p es un número entero de 0 a 3;

cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; OH; halógeno; y R⁵R⁶N;

R² se selecciona de H y alquilo C1-C6;

cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6;

cada R⁴ se selecciona independientemente de NO₂; halógeno; alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6;

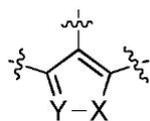
15 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H y alquilo C1-C6;

en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; y

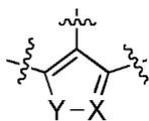
el anillo de fórmula (III)



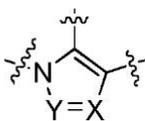
es un anillo de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III d) o (IIIe)



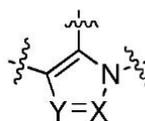
(IIIa)



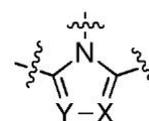
(IIIb)



(IIIc)



(III d)



(IIIe)

20

en donde

en la fórmula (IIIa), X es NH u O, e Y es N o CH;

en la fórmula (IIIb), X es N o CH, e Y es NH u O;

en la fórmula (IIIc), X es N o CH, e Y es N o CH;

en la fórmula (IIIId), X es N o CH, e Y es N o CH; y

en la fórmula (IIIe), X es N o CH, e Y es N o CH.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; OH; halógeno; y R⁵R⁶N;

R² se selecciona de H y alquilo C1-C6;

cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6;

cada R⁴ se selecciona independientemente de NO₂; halógeno; y alquilo C1-C6; y

10 cada R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de H y alquilo C1-C6;

en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de fórmula (III) es un anillo de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIIId).

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de fórmula (III) es un anillo de fórmula (IIIa).

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de fórmula (III) es un anillo de fórmula (IIIc) o (IIIId).

20 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de fórmula (III) es un anillo de fórmula (IIIc).

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de fórmula (III) es un anillo de fórmula (IIIId).

25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X e Y son N.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es fenilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metanotiona,

30 (5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanotiona,

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona,

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona,

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(4-(2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona,

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona,

35 (4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)(1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona,

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona, y

(4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(1-(2,6-dimetoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanotiona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

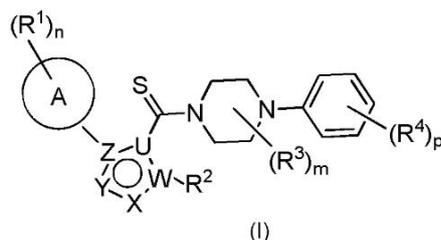
40 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección viral.

15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la infección viral es una gripe.

16. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (I)



10 en donde
el anillo A



es fenilo o heteroarilo de 6 miembros:

n es un número entero de 0 a 3;

15 m es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 3;

cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; OH; halógeno; y R⁵R⁶N;

R² se selecciona de H y alquilo C1-C6;

cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C1-C6;

20 cada R⁴ se selecciona independientemente de NO₂; halógeno; alquilo C1-C6; y alcoxi C1-C6;

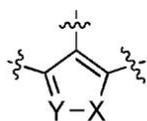
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H y alquilo C1-C6;

en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; y

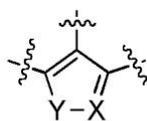
el anillo de fórmula (III)



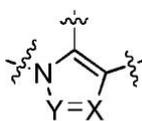
25 es un anillo de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III d) o (IIIe)



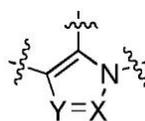
(IIIa)



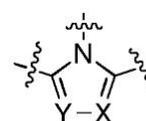
(IIIb)



(IIIc)



(III d)



(IIIe)

en donde

en la fórmula (IIIa), X es NH u O, e Y es N o CH;

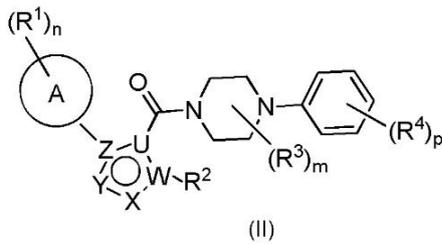
en la fórmula (IIIb), X es N o CH, e Y es NH u O;

en la fórmula (IIIc), X es N o CH, e Y es N o CH;

5 en la fórmula (III d), X es N o CH, e Y es N o CH; y

en la fórmula (IIIe), X es N o CH, e Y es N o CH;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en donde el anillo A, n, m, p, R¹, R², R³ y R⁴ y el anillo de fórmula (III)



10

son como se definieron anteriormente en la presente memoria,

con P₂S₅·2C₅H₅N como agente de tionación, en un medio disolvente líquido; y preparar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

Fig. 1

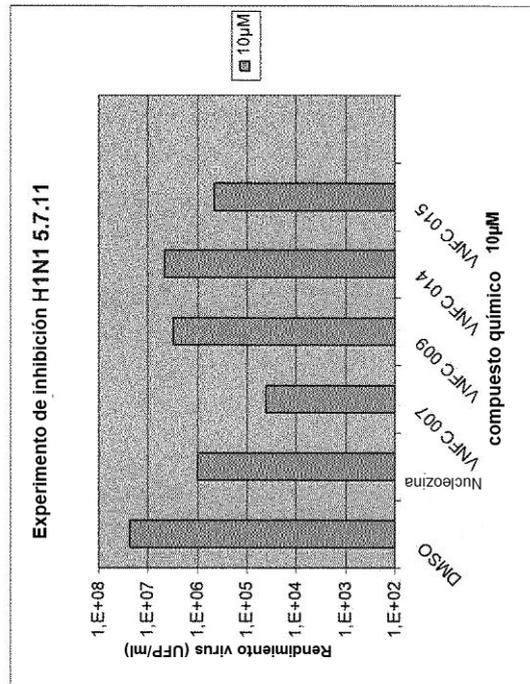
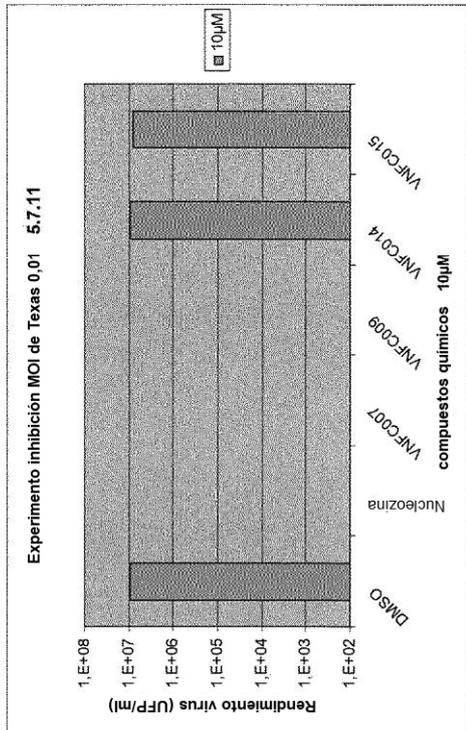
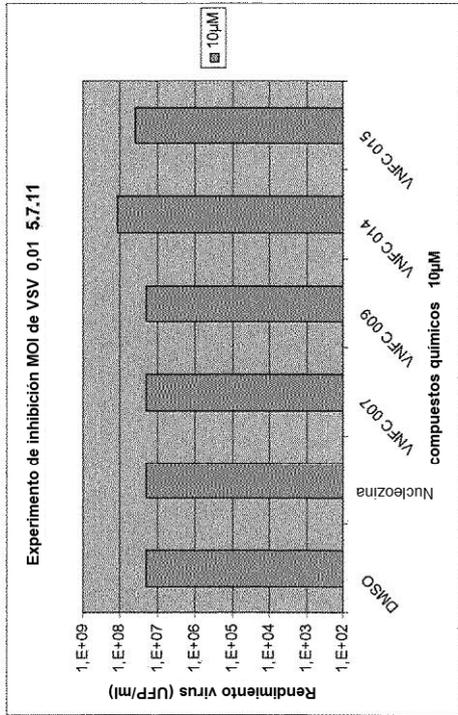


Fig. 2

