



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 299 588**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61K 31/4402** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**C07D 209/08** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02750715 .1**

(86) Fecha de presentación : **18.07.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1414441**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

(54) Título: **Inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis C con estructura heterobicíclica.**

(30) Prioridad: **25.07.2001 US 307674 P**  
**07.12.2001 US 338061 P**

(73) Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) Ltd.**  
2100 Cunard Street  
Laval, Québec, H7S 2G5, CA

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2008**

(72) Inventor/es: **Beaulieu, Pierre, Louis;**  
**Fazal, Gulrez;**  
**Kukolj, George;**  
**Jolicoeur, Eric;**  
**Gillard, James;**  
**Poupart, Marc-André y**  
**Rancourt, Jean**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2008**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis C con estructura heterobicíclica.

**5 Campo técnico de la invención**

La invención se refiere a los inhibidores de las RNA-polimerasas RNA-dependientes, particularmente de las polimerasas virales de la familia *Flaviviridae*, más particularmente de la HCV-polimerasa.

**10 Antecedentes de la invención**

Se estima que cada año aparecen en Estados Unidos aproximadamente 30.000 nuevos casos de infección por el virus de la hepatitis C (HCV) (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* **74**: 2046-2051). El HCV no se elimina fácilmente por las defensas inmunológicas de los hospedantes; hasta un 85% de las personas infectadas con HCV se convierten en infectados crónicos. Muchas de estas infecciones persistentes dan como resultado una enfermedad hepática crónica, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Hoofnagle, J.H.; 1997; *Hepatology* **26**: 15S-20S). Hay un estimado de 170 millones de portadores de HCV en todo el mundo, y la enfermedad hepática en etapa final asociada al HCV es ahora la causa principal de trasplante de hígado. Sólo en Estados Unidos, la hepatitis C es responsable de 8.000 a 10.000 muertes anualmente. Sin una intervención efectiva, se espera que el número se triplique en los próximos 10 a 20 años. No hay vacuna para prevenir la infección por HCV. El tratamiento prolongado de los pacientes infectados crónicamente con interferón o con interferón y ribavirina es la única terapia aprobada actualmente, pero este tratamiento alcanza una respuesta prolongada en menos del 50% de los casos (Lindsay, K.L.; 1997; *Hepatology* **26**: 71S-77S, y Reichard, O.; Schvarcz, R.; Weiland, O.; 1997 *Hepatology* **26**: 108S-111S).

El HCV pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *hepacivirus*, que comprende tres géneros de pequeños virus con RNA de hebra positiva y con envoltura (Rice, C.M.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; pp. 931-960 en *Fields Virology*; Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa.). El genoma del HCV de 9,6 kb consta de un largo marco de lectura abierto (ORF) flanqueado por regiones no traducidas (las NTR) en 5' y 3'. La NTR en 5' del HCV tiene 341 nucleótidos de longitud y funciona como un sitio interno de entrada al ribosoma para la iniciación de la traducción independiente del remate final (Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; *Semin. Virol.* **8**: 274-288). La poliproteína de HCV se escinde co- y post-translacionalmente en al menos 10 polipéptidos individuales (Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **242**: 55-84). Las proteínas estructurales resultan de las peptidases señales en la porción N-terminal de la poliproteína. Dos proteasas virales median en las escisiones hacia abajo para producir las proteínas no-estructurales (NS) que funcionan como componentes de la RNA-replicasa del HCV. La proteasa de NS2-3 se extiende por la mitad del C-terminal de la NS2 y un tercio del N-terminal de NS3 y cataliza la escisión *cis* de los sitios NS2/3. La misma porción de NS3 codifica también el dominio catalítico de la serina-proteasa de NS3-4A que produce escisión en cuatro sitios hacia abajo. Los dos tercios del C-terminal de NS3 están altamente conservados entre los aislados del HCV, con actividades de unión a RNA, de NTPasa estimulada por RNA, y de desenrollamiento del RNA. Aunque la fosfoproteína NS4B y la fosfoproteína NS5A son también componentes similares de la replicasa, sus papeles específicos son desconocidos. El producto de la escisión de la poliproteína en C-terminal, NS5B, es la subunidad de elongación de la HCV-replicasa que posee actividad de RNA-polimerasa RNA-dependiente (RdRp) (Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; *EMBO J.* **15**: 12-22; y Lohmann, V.; Körner, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; *J. Virol.* **71**: 8416-8428). Se ha demostrado recientemente que las mutaciones que destruyen la actividad de NS5B eliminan la infectividad del RNA en un modelo de chimpancé (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* **74**: 2046-2051).

El desarrollo de nuevos y específicos tratamientos anti-HCV tiene una alta prioridad, y las funciones específicas del virus esenciales para su replicación son los objetivos más atractivos para el desarrollo del fármaco. La ausencia de RNA-polimerasas RNA-dependientes en los mamíferos, y el hecho de que esta enzima parece que es esencial para la replicación viral, podría sugerir que la polimerasa NS5B es un objetivo ideal para los agentes terapéuticos anti-HCV.

El documento WO 00/06529 describe inhibidores de la NS5B que son  $\alpha$ ,  $\gamma$ -dicetoácidos.

Los documentos WO 00/13708, WO 00/10573, WO 00/18231, y WO 01/47883 describen inhibidores de la NS5B propuestos para el tratamiento del HCV.

El documento WO 01/47883, que corresponde al documento EP 1 162 196 A1 se refiere a compuestos heterobicíclicos que muestran una actividad anti-virus de la hepatitis C. Los compuestos más preferidos descritos en este documento son derivados de bencimidazol. Los ejemplos 501, 502 y 503 se refieren a indoles que en la posición 5 están sustituidos con un grupo carboxi o carboxilato de metilo.

El documento US 5.059.621 se refiere a compuestos heterocíclicos aromáticos y a su uso en el tratamiento de achaques dermatológicos ligados a un trastorno de queratinización.

El documento US 6.069.156 se refiere a inhibidores de guanosina monofosfato fosfodiesterasa cíclica (cGMP-PDE) y describe derivados de indoles.

# ES 2 299 588 T3

El documento WO 97/48697 se refiere a compuestos azabicíclicos sustituidos y a su uso como inhibidores de la producción de TNF y AMP fosfodiesterasa cíclica.

5 El documento JP 10 067682 se refiere a inhibidores de nucleótido fosfodiesterasa (PDE) cílicos para la prevención y el tratamiento de lupus eritematoso y nefritis, e indoles como inhibidores de cGMP-PDE.

El documento JP 10 114654 se refiere a usos terapéuticos y formulaciones de indoles reductores del azúcar en sangre.

10 El documento JP 09 124632 se refiere a preparaciones de derivados de benzoheterociclo como inhibidores de reductasa.

El documento WO 01/32653 se refiere a pirazolonas sustituidas heterocíclicas y a su uso como inhibidores de quinasa.

15 El documento US 3.565.912 se refiere a 5-alcanol inferior-2,3-bis(p-metoxifenil)indoles y a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

20 El documento JP 2001 122855 se refiere a preparaciones y al efecto de activación de indoles al receptor de estrógeno.

El documento WO 01/30774 se refiere a indoles sustituidos y a su uso en el tratamiento de enfermedades cuyo curso implica una actividad incrementada de NFkB.

25 El documento US 5.912.260 se refiere a derivados de indol y bencimidazol que en las posiciones 5 y 6 exhiben cada uno un grupo amida sustituido. Estos compuestos se describen como potentes antagonistas de gastrina y/o CCK.

El documento US 4.740.519 se refiere a derivados hetocíclicos aromáticos y a su uso en la terapia veterinaria o humana y en formulaciones cosméticas.

30 El documento EP 0 987 250 se refiere a derivados de ácido indol-dicarboxílico y a derivados que en la posición 3 de la estructura de indol poseen un grupo aminocarbonilcarbonilo. Los compuestos se describen como inhibidores de PLA<sub>2</sub>.

35 El documento WO 99/28297 se refiere a indoles sustituidos que muestran un efecto inhibidor de trombina.

El documento EP 0 242 167 se refiere a carboxamidas heterocíclicas sustituidas y a su actividad como antagonistas de leucotrieno. En él se describen derivados de indol (véanse, por ejemplo las fórmulas Ia, II y V).

40 El documento WO 01/47922 se refiere a derivados de azaíndol y a su actividad como inhibidores de proteína quinasas.

45 El documento Hishmat *et al.*, Boll. Chem. Farmacéutico (1999), 138(6), 259-266 se refiere a la síntesis de 2,6-difenil-1H-indoles farmacológicamente activos. La actividad biológica de estos compuestos se sometió a ensayo en cuanto a actividades antiinflamatorias, ulcerogénicas y antipasmódicas.

50 El documento Fürstner *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34(6), 678-681 con el título “Reacciones zipper inducidas por titanio” se refiere, entre otros, a la síntesis de indoles sustituidos. Los indoles descritos en ese documento están sustituidos con fenilo en la posición 3 del entramado de indol.

55 El documento Roth y Lepke, Arch. Pharmaz. 1972, 305(3), 159-171, se refiere a la síntesis de derivados de indol y carbazol a partir de  $\alpha$ -hidroxicitonas y aminas aromáticas. La posición 3 de los derivados de indol descritos en ese documento está no sustituida o porta un grupo metilo o fenilo.

60 Los documentos WO 02/04425 y US 2002/0065418 describen derivados de bencimidazol. En base a su actividad inhibidora de polimerasa viral, estos compuestos son útiles en el tratamiento y la prevención de una infección por virus de la hepatitis C.

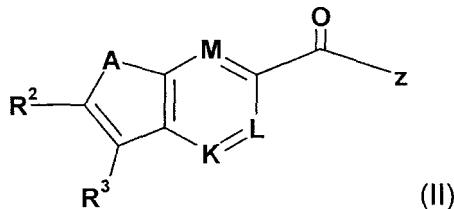
65 El documento US 6.358.992 describe derivados de indol y un método para inhibir la neoplasia, en particular lesiones cancerosas y precancerosas, exponiendo a las células afectadas a dichos derivados de indol.

## 65 Sumario de la invención

Es por tanto un objetivo de la invención proporcionar una nueva serie de compuestos que tienen una mejor actividad inhibidora frente a la HCV-polimerasa.

# ES 2 299 588 T3

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un enantiómero, diastereoisómero o tautómero de un compuesto, representado por la fórmula II:



en la que:

15 A es O, S, NR<sup>1</sup>, o CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por: H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con:

- halógeno, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup> o N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>11</sup> y cada R<sup>12</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, estando dichos arilo o Het opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>; o

20 ambos R<sup>12</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ambos ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;

25 R<sup>2</sup> se selecciona entre: H, halógeno, R<sup>21</sup>, OR<sup>21</sup>, SR<sup>21</sup>, COOR<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>22</sup> o NR<sup>22</sup>C(O)NR<sup>22</sup> donde R<sup>21</sup> y cada R<sup>22</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo, alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros o Het, estando dichos R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> opcionalmente sustituidos con R<sup>20</sup>, o ambos R<sup>22</sup> se unen entre sí para formar con el nitrógeno al que están ligados un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;

30 donde R<sup>10</sup> y R<sup>20</sup> son cada uno:

- 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, OPO<sub>3</sub>H, NO<sub>2</sub>, ciano, azido, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o C(=NH)NHCO-alquilo (C<sub>1-6</sub>); o

35 - 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre:

a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) o haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), espirocicloalquilo C<sub>3-7</sub> que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos, alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

b) OR<sup>104</sup> donde R<sup>104</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

c) OCOR<sup>105</sup> donde R<sup>105</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

50 d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup> donde cada R<sup>108</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het o ambos R<sup>108</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

55 e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde R<sup>111</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, y R<sup>112</sup> es H, CN, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, COOR<sup>115</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup> donde R<sup>115</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

60 f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

# ES 2 299 588 T3

- g)  $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ , donde  $\text{R}^{118}$ ,  $\text{R}^{119}$  y  $\text{R}^{120}$  son cada uno H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, o  $\text{R}^{118}$  se une covalentemente con  $\text{R}^{119}$  y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;
- 5 o  $\text{R}^{119}$  y  $\text{R}^{120}$  se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{150}$ ;
- 10 h)  $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$  donde  $\text{R}^{121}$  y  $\text{R}^{122}$  son cada uno H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), un arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{150}$ ;
- 15 o  $\text{R}^{122}$  es  $\text{OR}^{123}$  o  $\text{N}(\text{R}^{124})_2$  donde  $\text{R}^{123}$  y cada  $\text{R}^{124}$  son independientemente H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, o  $\text{R}^{124}$  es OH o O(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) o ambos  $\text{R}^{124}$  se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{150}$ ;
- 20 i)  $\text{COR}^{127}$  donde  $\text{R}^{127}$  es H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ) o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{150}$ ;
- 25 j)  $\text{COOR}^{128}$  donde  $\text{R}^{128}$  es H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, estando dichos alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo y (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{150}$ ;
- 30 k)  $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$  donde  $\text{R}^{129}$  y  $\text{R}^{130}$  son independientemente H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, o ambos  $\text{R}^{129}$  y  $\text{R}^{130}$  se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{150}$ ;
- 35 l) arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{150}$ ; donde  $\text{R}^{150}$  se define como:
- 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno,  $\text{OPO}_3\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ , ciano, azido,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) o  $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCO}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ); o
  - 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:
    - a) alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) o haloalquilo, cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), espirocicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos, alquenilo ( $\text{C}_{2-6}$ ), alquinilo ( $\text{C}_{2-8}$ ), (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), todos ellos opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{160}$ ;
    - b)  $\text{OR}^{104}$  donde  $\text{R}^{104}$  es H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{160}$ ;
    - c)  $\text{OCOR}^{105}$  donde  $\text{R}^{105}$  es alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{160}$ ;
  - d)  $\text{SR}^{108}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$  o  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$  donde cada  $\text{R}^{108}$  es independientemente H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ) o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het o ambos  $\text{R}^{108}$  se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con  $\text{R}^{160}$ ;
  - e)  $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$  donde  $\text{R}^{111}$  es H, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ) o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, y  $\text{R}^{112}$  es H, CN, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ) o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het,  $\text{COOR}^{115}$  o  $\text{SO}_2\text{R}^{115}$  donde  $\text{R}^{115}$  es alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_{3-7}$ ), arilo, Het, (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )arilo o (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )Het, o ambos  $\text{R}^{111}$  y  $\text{R}^{112}$  se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado

# ES 2 299 588 T3

- de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 5 f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 10 g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, donde R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>118</sup> se une covalentemente con R<sup>119</sup> y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, o R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 15 h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup> donde R<sup>121</sup> y R<sup>122</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>, o R<sup>122</sup> es OR<sup>123</sup> o N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> donde R<sup>123</sup> y cada R<sup>124</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>124</sup> es OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o ambos R<sup>124</sup> se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 20 i) COR<sup>127</sup> donde R<sup>127</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 25 j) tetrazol, COOR<sup>128</sup> donde R<sup>128</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo y (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>; y
- 30 k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup> donde R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 35 donde R<sup>160</sup> se define como 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: tetrazol, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, COOR<sup>161</sup>, SO<sub>3</sub>H, SR<sup>161</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>161</sup>, OR<sup>161</sup>, N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>162</sup>COR<sup>162</sup> o CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;
- 40 45

R<sup>3</sup> se selecciona entre cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>);

K es N o CR<sup>4</sup>, donde R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); o R<sup>4</sup> es OR<sup>41</sup> o SR<sup>41</sup>, COR<sup>41</sup> o NR<sup>41</sup>COR<sup>41</sup> donde cada R<sup>41</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>4</sup> es NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup> donde R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> son cada uno independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o ambos R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;

L es N o CR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> tiene la misma definición que R<sup>4</sup> definido antes;

60 M es N o CR<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> tiene la misma definición que R<sup>4</sup> definido antes;

Z es OR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) que está opcionalmente sustituido con: halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; o R<sup>6</sup> es (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo opcionalmente sustituido con: halógeno, ciano, nitrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcanoilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-COOR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde cada R<sup>7</sup> y cada R<sup>8</sup> son H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

# ES 2 299 588 T3

o Z es NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> donde cada uno de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona entre: H, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, y (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino;

o una de sus sales.

5

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un inhibidor de la actividad de RNA-polimerasa RNA-dependiente de la enzima NS5B, codificada por el HCV.

10

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un inhibidor de la replicación del HCV.

15

En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la infección por HCV, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula II, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

Según una realización específica, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden un agente inmunomodulador adicional. Ejemplos de agentes inmunomoduladores adicionales incluyen pero sin limitarse a ellos,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -  $\gamma$ -, y  $\omega$ -interferones.

Según una realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender adicionalmente un agente antiviral. Ejemplos de agentes antivirales incluyen, ribavirina y amantadina.

25

Según otra realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender adicionalmente otros inhibidores de la HCV-polimerasa.

30

Según otra realización alternativa más, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender adicionalmente un inhibidor de otras dianas del ciclo vital del HCV, tal como helicasa, polimerasa, metaloproteasa o IRES (sitios internos de entrada al ribosoma).

En un quinto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por HCV.

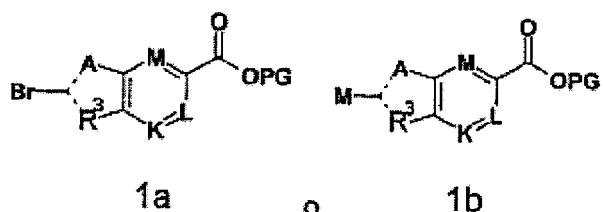
35

En un sexto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II, como un inhibidor de la HCV-polimerasa.

40

En un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un intermedio de la fórmula (1a) o (1b):

45



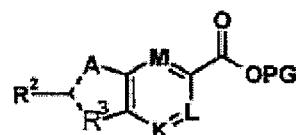
50

en las que A, K, L, y M son como se han descrito aquí, R<sup>3</sup> es como se define en la reivindicación 1 y PG es H o un grupo protector de carboxi y X es un metal.

55

En un octavo aspecto de la invención, se proporciona el uso de los intermedios de la fórmula (Ia) para producir compuestos de la fórmula (iii),

60

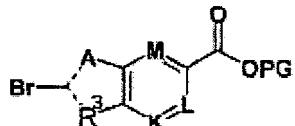


(iii)

en la que A, R<sup>2</sup>, K, L, M, y PG son como se han descrito aquí,

que comprende:

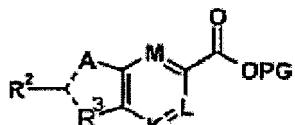
5 a) el acoplamiento, en presencia de un catalizador metálico (tal como, por ejemplo, Pd, Ni, Ru, Cu), una base y un aditivo (tales como un ligando de fosfina, sal de Cu, sal de Li, sal de amonio, CsF) en un disolvente apropiado, del intermedio (1a):



1a

15 con  $R^2\text{-}X$ , donde  $R^2$ , A, K, L, M y PG son como se han descrito aquí y X es (pero sin limitarse a ellos): Sn(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>, Sn(aril)<sub>3</sub>, haluro metálico, B(OH)<sub>2</sub>, y B(O-alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> para producir compuestos de la fórmula (iii).

20 En una alternativa al octavo aspecto de la invención, se proporciona el uso del intermedio (1b) para producir compuestos de la fórmula (iii),

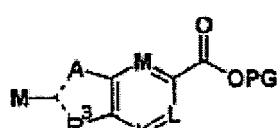


(iii)

30 en la que A,  $R^2$ , K, L, M, y PG son como se han descrito aquí,

que comprende:

35 b) el acoplamiento, en presencia de un catalizador metálico (tal como, por ejemplo, Pd, Ni, Ru, Cu), una base y un aditivo (tales como un ligando de fosfina, sal de Cu, sal de Li, sal de amonio, CsF) en un disolvente apropiado, del intermedio (1b)



1b

45 con  $R^2\text{-}X'$ , donde X' es haluro, OSO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), OSO<sub>2</sub>Ar, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares, y X es un metal tal como Li, Sn (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>, Sn(aril)<sub>3</sub>, B(OH)<sub>2</sub>, B(O-alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, haluro metálico, para producir los compuestos de la fórmula (iii).

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

50 55 Se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa:

Como se usan aquí, los términos “alquilo (C<sub>1-3</sub>)”, “alquilo (C<sub>1-4</sub>)” o “alquilo (C<sub>1-6</sub>)”, ya sean solos o en combinación con otro radical, pretenden significar radicales alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada que contienen hasta tres, cuatro y seis átomos de carbono respectivamente. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo.

Como se usa aquí, el término “alquenilo (C<sub>2-6</sub>)”, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un radical insaturado, acíclico, de cadena lineal que contiene dos a seis átomos de carbono.

60 65 Como se usa aquí, el término “alquinilo (C<sub>2-6</sub>)” ya sea solo o en combinación con otro grupo, pretende significar un radical insaturado, acíclico, de cadena lineal con hibridación sp que contiene 2 a seis átomos de carbono.

## ES 2 299 588 T3

Como se usa aquí, el término “cicloalquilo ( $C_{3-7}$ )”, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un radical cicloalquilo que contiene de tres a siete átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 Como se usa aquí, el término “cicloalquenilo ( $C_{5-7}$ )”, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un radical insaturado, cíclico, que contiene cinco a siete átomos de carbono.

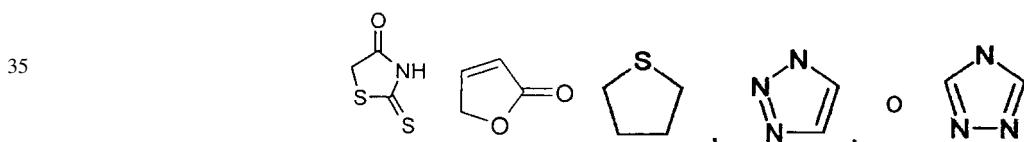
Como se usa aquí, el término “grupo protector de carboxi” define a los grupos protectores que se pueden usar durante el acoplamiento y están listados en Greene, “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, 10 New York (1981) y “The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology”, Vol. 3, Academic Press, New York (1981).

El grupo  $\alpha$ -carboxilo del residuo en C-terminal se protege usualmente como un éster (CPG) que puede ser separado para dar el ácido carboxílico. Los grupos protectores que se pueden usar incluyen: 1) ésteres de alquilo tal como metilo, trimetilsililetilo y *t*-butilo, 2) ésteres de aralquilo tal como bencilo y bencilo sustituido, o 3) ésteres que pueden ser separados por tratamiento con una base suave o por medios reductores suaves tales como los ésteres de tricloroetilo y fenacilo.

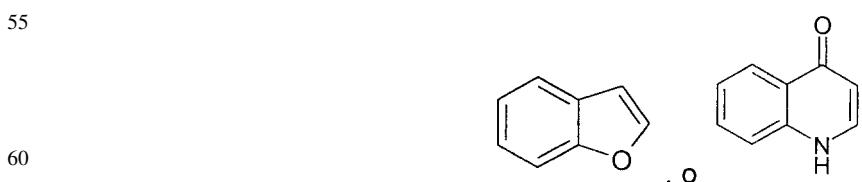
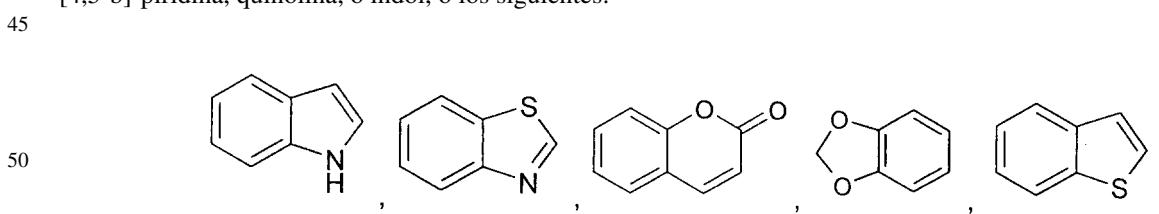
Como se usa aquí, el término “arilo”, o “arilo de 6 o 10 miembros” ya sea solo o en combinación con otro radical significa un radical aromático que contiene seis o diez átomos de carbono, por ejemplo fenilo o naftilo.

20 Como se usa aquí, el término heteroátomo significa O, S o N.

Como se usa aquí, el término “heterociclo”, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un radical monovalente derivado por separación de un hidrógeno de un heterociclo de cinco, seis o siete miembros, saturado o insaturado (incluyendo los aromáticos) que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Además, “heterobicíclico” como se usa aquí, significa un heterociclo como se ha definido antes condensado con uno o más de otros ciclos, siendo estos un heterociclo o cualquier otro ciclo. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero sin limitarse a ellos, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, tiofeno, cumarina, hidantoina, diazepina, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, piridina, N-óxido de piridina, pirimidina, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina, o indol, o los siguientes heterociclos:



40 Como se usa aquí, el término “heterobiciclo de 9 o 10 miembros” o “heterobiciclo” ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un heterociclo como se ha definido antes condensado con uno o más de otros ciclos, siendo estos un heterociclo o cualquier otro ciclo. Ejemplos de tales heterobiciclos incluyen, pero sin limitarse a ellos, tiazolo [4,5-b]-piridina, quinolina, o indol, o los siguientes:



60 Como se usa aquí, el término “Het” define un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o un heterobiciclo de 9 o 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos siempre que sea posible, seleccionados entre O, N y S.

## ES 2 299 588 T3

Como se usa aquí, el término “halo” significa un átomo de halógeno e incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa aquí, el término “haloalquilo” pretende significar un alquilo como se ha descrito antes en el cual cada átomo de hidrógeno puede ser sucesivamente reemplazado por un átomo de halógeno, por ejemplo CH<sub>2</sub>Br o CF<sub>3</sub>,

5 Como se usa aquí, el término “haluro metálico” pretende significar cualquier metal que se une a un átomo de halógeno para uso en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal. Ejemplos de tales haluros metálicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, -MgCl, -CuCl, o -ZnCl y similares.

10 Como se usa aquí, el término “OH” se refiere a un grupo hidroxilo. Es bien conocido por los expertos en la técnica que los grupos hidroxilo pueden ser sustituidos por grupos funcionales equivalentes. Ejemplos de tales grupos funcionales equivalentes que son contemplados por esta invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, éteres, sulfhidrilos, y aminas primarias, secundarias o terciarias.

15 Como se usa aquí, el término “SH” se refiere a un grupo sulfhidrilo. Se pretende dentro del alcance de la presente invención que, cuando un grupo “SH” o “SR” esté presente, puede ser sustituido también por cualquier otro estado de oxidación apropiado tal como SOR, SO<sub>2</sub>R, o SO<sub>3</sub>R.

20 Se pretende que el término “sustituido” cuando se aplica conjuntamente con un radical que tiene más de un resto tal como (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo, o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, tal sustitución se aplica a ambos restos esto es, tanto los restos alquilo como los restos arilo o Het pueden ser sustituidos con los sustituyentes definidos.

25 Como se usa aquí, el término “COOH” se refiere a un grupo de ácido carboxílico. Es bien conocido por los expertos en la técnica que los grupos de ácido carboxílico pueden ser sustituidos con grupos funcionales equivalentes. Ejemplos de tales grupos funcionales equivalentes que son contemplados por esta invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, ésteres, amidas, ácidos borónicos o tetrazol.

30 Como se usa aquí, el término “grupo funcional equivalente” pretende significar un elemento o uno de sus derivados sustituidos, que es reemplazable por otro elemento que tiene similares propiedades electrónicas, de hibridización o de unión.

35 Como se usa aquí, el término “catalizador metálico” pretende significar un metal tal como paladio (0) o paladio (2) que se une a un grupo lábil para uso en una reacción de acoplamiento cruzado. Ejemplos de tales catalizadores de paladio incluyen, pero sin limitarse a ellos, Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd/C, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, y similares. Los metales alternativos que pueden catalizar las reacciones de acoplamiento cruzado incluyen, pero sin limitarse a ellos: Ni(acac)<sub>2</sub>, Ni(OAc)<sub>2</sub>, o NiCl<sub>2</sub>.

40 Como se usa aquí, el término “derivado” pretende significar “marca detectable”, “marca de afinidad” o “grupo fotorreactivo”. El término “marca detectable” se refiere a cualquier grupo que se puede ligar a la polimerasa o a un compuesto de la presente invención de tal modo que cuando el compuesto se asocia con la polimerasa diana, tal marca permite el reconocimiento ya sea *directa o indirectamente* del compuesto de tal modo que éste se pueda detectar, medir y cuantificar. Ejemplos de tales “marcas” se pretende que incluyan, pero sin limitarse a ellos, marcas fluorescentes, marcas quimioluminiscentes, marcas colorimétricas, marcadores enzimáticos, isótopos radiactivos y marcas de afinidad tales como la biotina. Tales marcas se unen al compuesto o a la polimerasa por métodos bien conocidos.

45 El término “marca de afinidad” significa un ligando (que se liga a la polimerasa o a un compuesto de la presente invención) cuya fuerte afinidad por un receptor se puede usar para extraer de una solución la entidad a la que se une el ligando. Ejemplos de tales ligandos incluyen la biotina o uno de sus derivados, un polipéptido histidina, una poliarginina, un resto del azúcar amilosa o un epítope definido reconocible por un anticuerpo específico. Tales marcas de afinidad se unen al compuesto o a la polimerasa por métodos bien conocidos.

50 El término “grupo fotorreactivo” significa un grupo que se transforma, tras su activación por la luz, de un grupo inerte a una especie reactiva, tal como un radical libre. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benzofenonas, azidas, y similares.

55 Como se usa aquí, el término “sal farmacéuticamente aceptable” incluye aquellas sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables y no son tóxicas. Ejemplos de bases adecuadas incluyen colina, etanolamina y etilendiamina. Las sales de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, y Ca<sup>++</sup> se contemplan también dentro del alcance de la invención (véase también Pharmaceutical salts, Birge, S.M. *et al.*, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19, incorporada aquí como referencia).

**Realizaciones preferidas**

A:

5 Preferiblemente, A es NR<sup>1</sup>.

preferiblemente, M, K y L son CH o N. Más preferiblemente, M, K y L son CH.

Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención tienen las siguientes fórmulas:

10

15

20

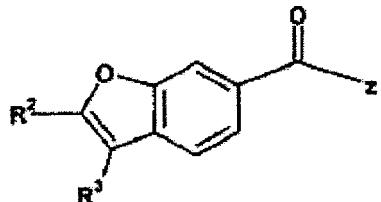
25

30

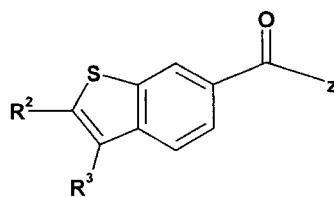
35

40

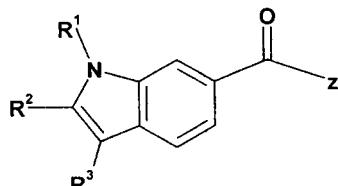
45



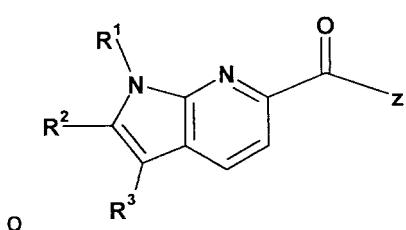
IIa



IIb



IIc



IId

**R<sup>1</sup>:**50 Preferiblemente, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por: H o alquilo (C<sub>1-6</sub>). Más preferiblemente, R<sup>1</sup> es H, CH<sub>3</sub>, isopropilo, o isobutilo. Aún más preferiblemente, R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>. Lo más preferiblemente, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>.**R<sup>2</sup>:**55 Preferiblemente, R<sup>2</sup> se selecciona entre: H, halógeno, alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros o Het; donde los alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-7</sub>), arilo o Het están opcionalmente sustituidos con R<sup>20</sup>, donde R<sup>20</sup> se define como:

- 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, NO<sub>2</sub>, ciano, azido, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o C(=NH)NHCO-alquilo (C<sub>1-6</sub>); o
- 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre:
  - a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) o haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - b) OR<sup>104</sup> donde R<sup>104</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

# ES 2 299 588 T3

- c) OCOR<sup>105</sup> donde R<sup>105</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 5 d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup> donde cada R<sup>108</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o ambos R<sup>108</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 10 e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde R<sup>111</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, y R<sup>112</sup> es H, CN, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, COOR<sup>115</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup> donde R<sup>115</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 15 f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 20 g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, donde R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>118</sup> se une covalentemente con R<sup>119</sup> y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros; o R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros; estando dichos alquilo, cicloalquilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 25 h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup> donde R<sup>121</sup> y R<sup>122</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 30 o R<sup>122</sup> es OR<sup>123</sup> o N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> donde R<sup>123</sup> y cada R<sup>124</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>124</sup> es OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o ambos R<sup>124</sup> se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 35 i) COR<sup>127</sup> donde R<sup>127</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 40 j) COOR<sup>128</sup> donde R<sup>128</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo y (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 45 k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup> donde R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 50 l) arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 55 donde R<sup>150</sup> es preferiblemente:
- 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, NO<sub>2</sub>, ciano o azido; o
  - 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:
- 60 a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) o haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;

# ES 2 299 588 T3

- 5 b) OR<sup>104</sup> donde R<sup>104</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 10 d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup> donde cada R<sup>108</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, o ambos R<sup>108</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 15 e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde R<sup>111</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), y R<sup>112</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), COOR<sup>115</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup> donde R<sup>115</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 20 f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, donde R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>118</sup> se une covalentemente con R<sup>119</sup> y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros; o R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros; estando dichos alquilo, cicloalquilo, y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 25 h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup> donde R<sup>121</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 30 o R<sup>122</sup> es OR<sup>123</sup> o N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> donde R<sup>123</sup> y cada R<sup>124</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o ambos R<sup>124</sup> se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 35 i) COR<sup>127</sup> donde R<sup>127</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- j) COOR<sup>128</sup> donde R<sup>128</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>; y
- 40 k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup> donde R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o ambos R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;

donde R<sup>160</sup> se define como 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre:

45 halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, COOR<sup>161</sup>, OR<sup>161</sup>, N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>162</sup> COR<sup>162</sup> o CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros.

50 Más preferiblemente, R<sup>2</sup> se selecciona entre: arilo o Het, cada uno opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: halógeno, haloalquilo, N<sub>3</sub>, o

- 55 a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>);
- b) alcoxi (C<sub>1-6</sub>);
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>112</sup> es arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het; o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno, estando cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil-arilo o alquil-Het, opcionalmente sustituidos con halógeno o:
- 60 - OR<sup>161</sup> o N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno;
- f) NHCOR<sup>117</sup> donde R<sup>117</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o O-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>);

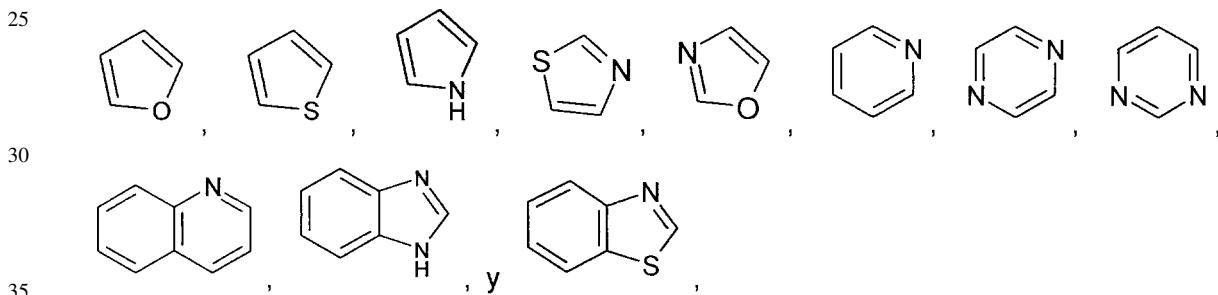
# ES 2 299 588 T3

- i) CO-arilo; y  
 k) CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo (C<sub>1-6</sub>), CON(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CONH-arilo, o CONH-(alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo.

5 Aún más preferiblemente, R<sup>2</sup> es arilo o Het, cada uno opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: halógeno, haloalquilo, o

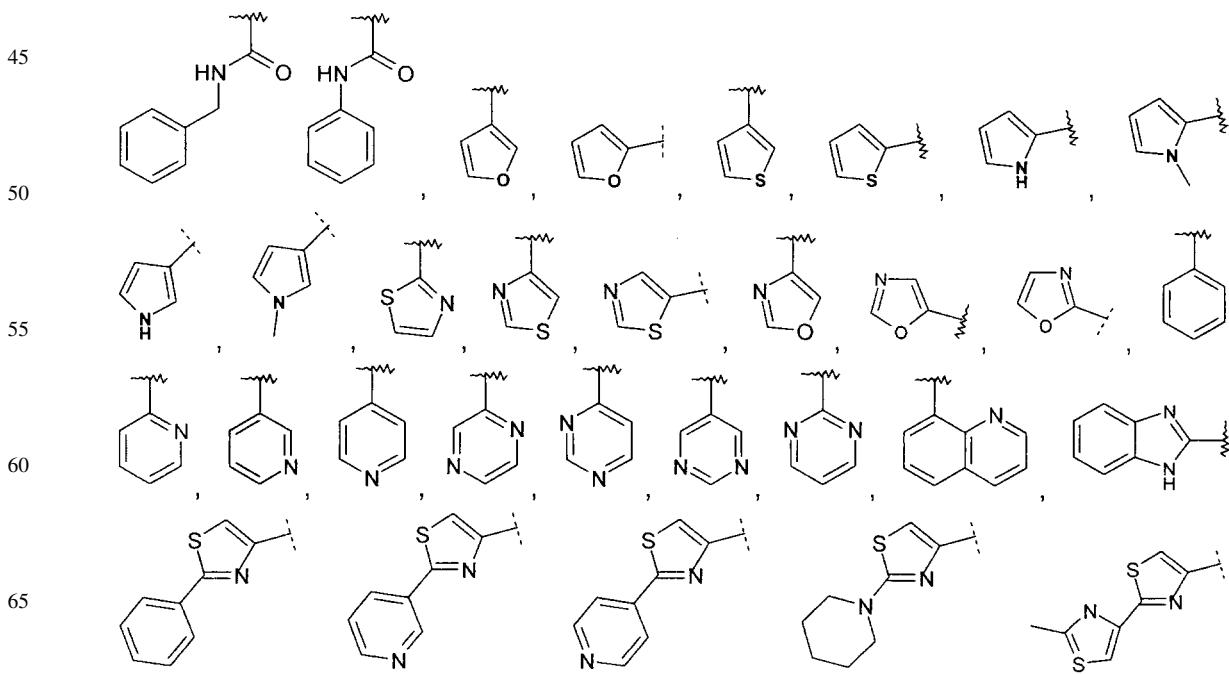
- a) (alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>);  
 b) (alcoxi C<sub>1-6</sub>); y  
 e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>112</sup> es arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het; o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno, estando cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil-arilo o alquil-Het; o opcionalmente sustituido con halógeno o:  
 - OR<sup>161</sup> o N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno.

Aún más preferiblemente, R<sup>2</sup> es fenilo o un heterociclo seleccionado entre :

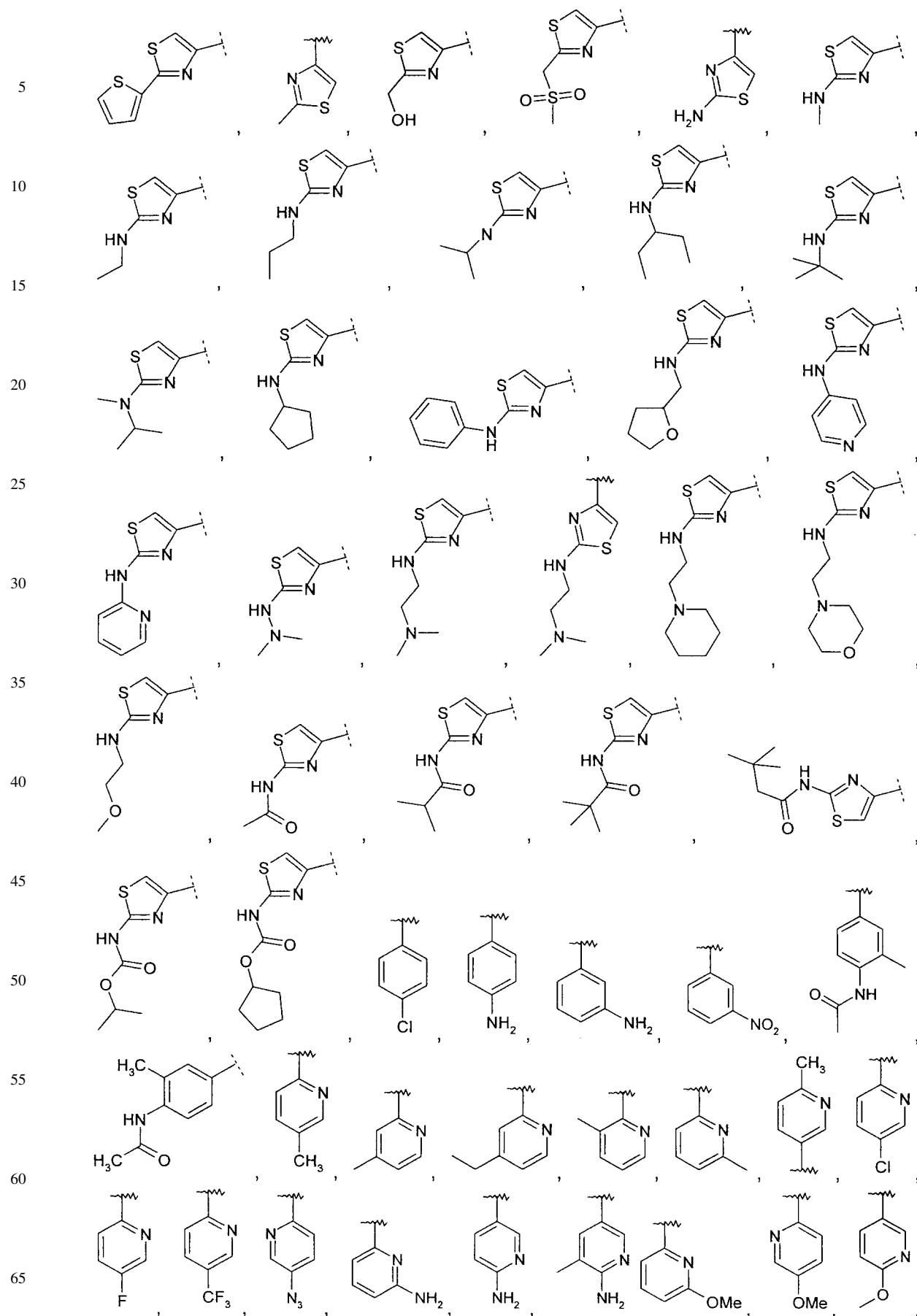


40 Aún más preferiblemente, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por:

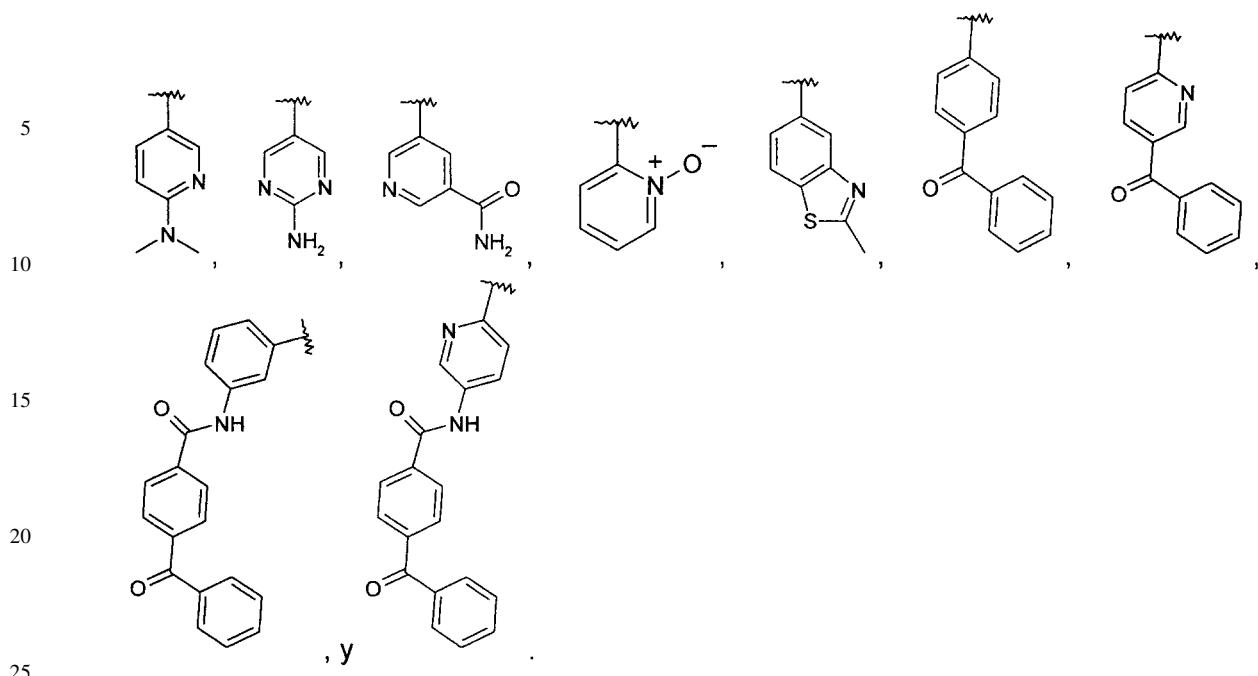
H, Br, CH=CH<sub>2</sub>,



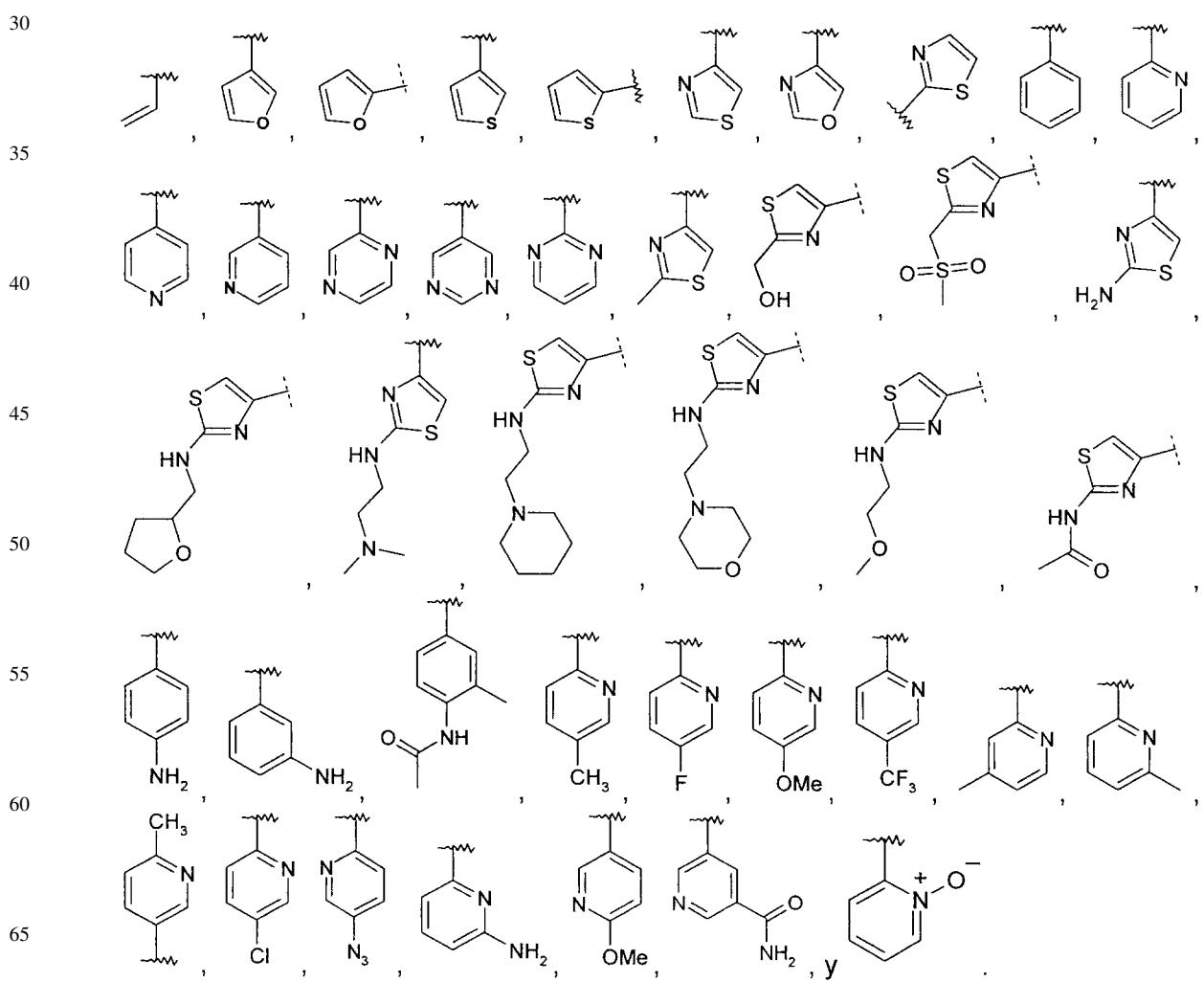
ES 2 299 588 T3



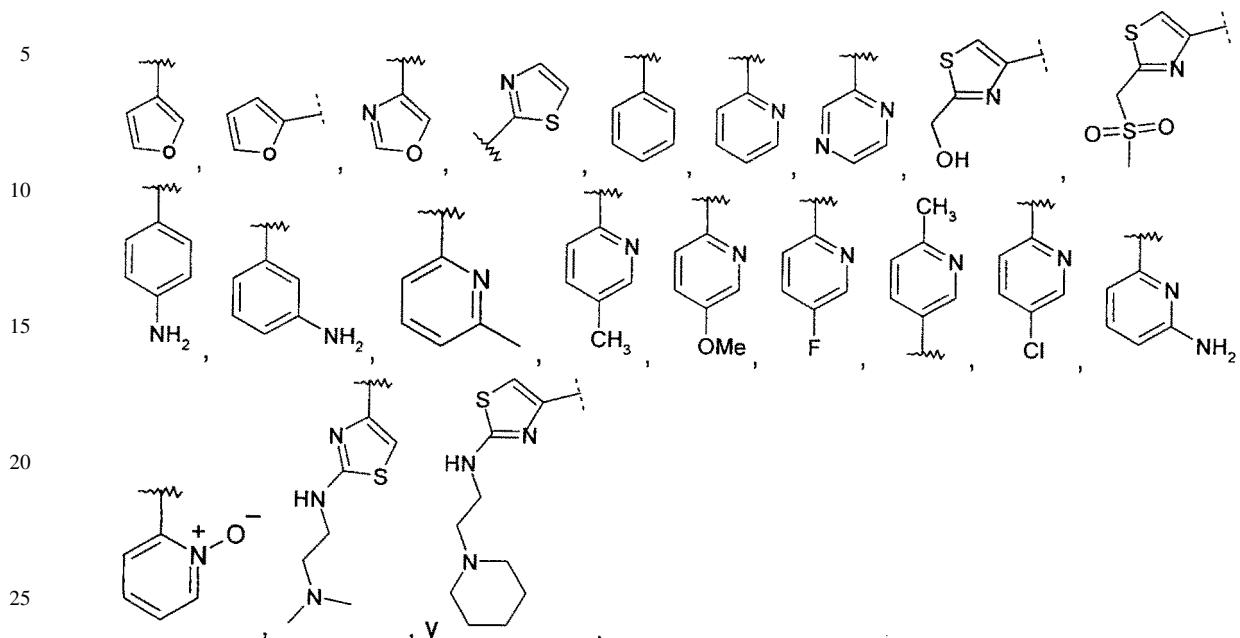
ES 2 299 588 T3



Todavía más preferiblemente,  $R^2$  se selecciona entre:



Lo más preferiblemente, R<sup>2</sup> se selecciona entre:



30 R<sup>3</sup>:

Lo más preferiblemente, R<sup>3</sup> es ciclopentilo, o ciclohexilo.

35 Z:

Preferiblemente, Z es OR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) que está opcionalmente sustituido con: halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, y (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; o R<sup>6</sup> es (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo opcionalmente sustituido con: halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcanoilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-COOR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde cada R<sup>7</sup> y cada R<sup>8</sup> son H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

40 o Z es NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> donde cada uno de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona entre: H, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, y (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino;

45 Más preferiblemente, Z es OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o Z es NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> donde R<sup>9</sup> es preferiblemente H y R<sup>10</sup> es preferiblemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Lo más preferiblemente, Z es OH.

50

### Realizaciones específicas

Dentro del alcance de esta invención se incluyen todos los compuestos de la fórmula II que se presentan en las tablas 1 y 2.

55

### Actividad de polimerasa

La capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para inhibir la síntesis de RNA mediante la RNA-polimerasa del HCV RNA-dependiente se puede demostrar por cualquier ensayo capaz de medir la actividad de la RNA-polimerasa RNA-dependiente. En los ejemplos se describe un ensayo apropiado.

### Especificidad para la actividad de la RNA-polimerasa RNA-dependiente

65

Para demostrar que los compuestos de la invención actúan mediante la inhibición específica de la HCV-polimerasa, se pueden ensayar los compuestos en cuanto a la actividad inhibidora en un ensayo de RNA-polimerasa DNA-dependiente.

# ES 2 299 588 T3

Cuando un compuesto de la fórmula (II), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, se emplea como un agente antiviral, dicho compuesto se administra oralmente, tópicamente o sistémicamente a los mamíferos, por ejemplo, a los seres humanos, a los conejos o ratones, en un vehículo que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción se determina por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la práctica biológica estándar.

Para la administración oral, el compuesto o una de sus sales terapéuticamente aceptables pueden ser formulados en formas farmacéuticas de dosis unitarias tales como cápsulas o comprimidos que contienen cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo, que varía desde aproximadamente 25 hasta 500 mg, en un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Para la administración tópica, el compuesto puede ser formulado en vehículos farmacéuticamente aceptados que contienen 0,1 a 5 por ciento, preferiblemente 0,5 a 5 por ciento, del agente activo. Tales formulaciones pueden estar en la forma de una solución, crema o loción.

Para la administración parenteral, el compuesto de la fórmula (II) se administra por inyección ya sea intravenosa, subcutánea o intramuscular, en composiciones con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Para la administración por inyección, se prefiere usar los compuestos en solución en un vehículo acuoso estéril que puede contener también otros solutos tales como tampones o conservantes así como suficientes cantidades de sales farmacéuticamente aceptables o de glucosa para hacer la solución isotónica.

Los vehículos o excipientes adecuados para las formulaciones indicadas antes están descritos en los textos farmacéuticos, por ejemplo, en "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, o en "Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems", 6<sup>a</sup> ed., H.C. Ansel *et al.*, Eds., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.

La dosificación del compuesto variará con la forma de administración y el particular agente activo elegido. Además, variará con el hospedante particular en tratamiento. Generalmente, el tratamiento se inicia con pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en cada circunstancia. En general, el compuesto de la fórmula II se administra lo más deseablemente a un nivel de concentración que generalmente dará resultados antiviramente eficaces sin causar ningún daño o efectos secundarios perjudiciales.

Para la administración oral, el compuesto o una sal terapéuticamente aceptable se administra en el intervalo de 10 a 200 mg por kilogramo de peso corporal al día, con un intervalo preferido de 25 a 150 mg por kilogramo.

Para la administración sistémica, el compuesto de la fórmula (II) se administra a una dosis de 10 mg a 150 mg por kilogramo de peso corporal al día, aunque pueden ocurrir las variaciones mencionadas. Un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 10 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal al día es lo más deseablemente empleado con el fin de obtener resultados efectivos.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden a combinación de un compuesto de la fórmula II y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente 10 a 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 80% de la dosis administrada normalmente en régimen de monoterapia.

Cuando estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, la composición resultante se puede administrar *in vivo* a los mamíferos, tal como el hombre, para inhibir la HCV-polimerasa o para tratar o prevenir la infección por virus HCV. Tal tratamiento se puede conseguir también usando los compuestos de esta invención en combinación con agentes que incluyen, pero sin limitarse a ellos: agentes inmunomoduladores, tales como  $\alpha$ -,  $\beta$ -, o  $\gamma$ -interferones; otros agentes antivirales tales como ribavirina, amantadina; otros inhibidores de la HCV-polimerasa NS5B; inhibidores de otras dianas del ciclo vital de HCV, que incluyen pero sin limitarse a ellos, helicasa, proteasa NS2/3, proteasa NS3, o sitio interno de entrada al ribosoma (IRES); o sus combinaciones. Los agentes adicionales se pueden combinar con los compuestos de esta invención para crear una única forma farmacéutica. Alternativamente estos agentes adicionales se pueden administrar por separado a un mamífero como parte de una forma farmacéutica múltiple.

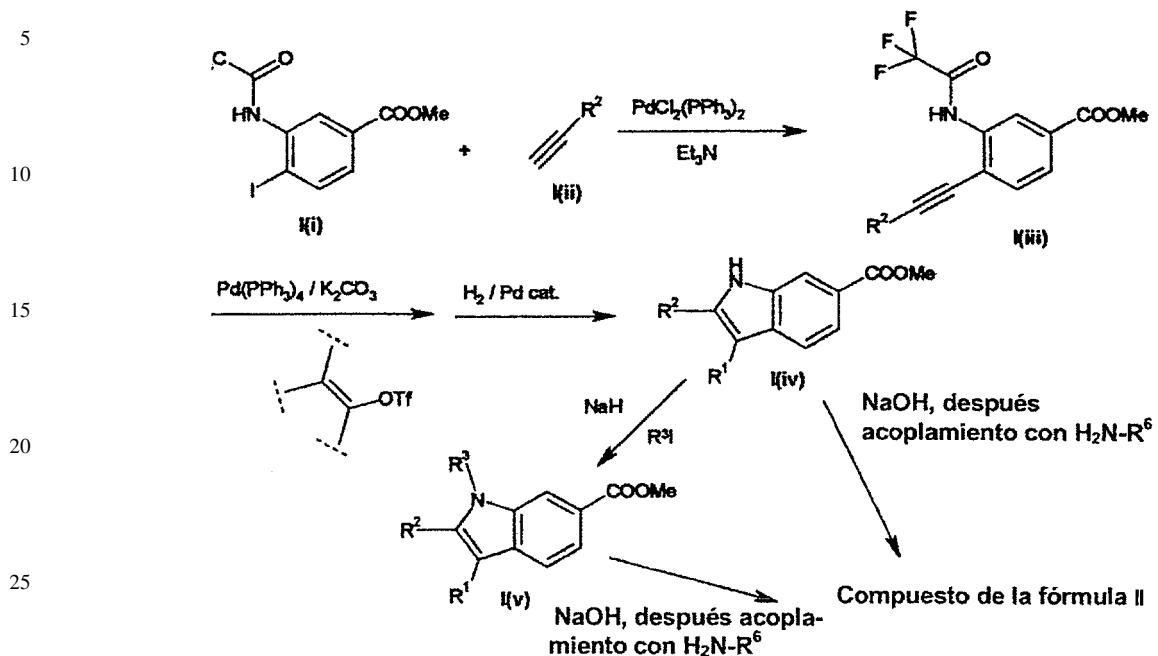
55

## Metodología y síntesis

Los derivados o análogos de indol según la presente invención se pueden preparar a partir de compuestos aromáticos monocíclicos conocidos adaptando las secuencias conocidas por las publicaciones tales como las descritas por J.W. Ellingboe *et al.* (*Tet. Lett.* **1997**, 38, 7963) y S. Cacchi *et al.* (*Tet. Lett.* **1992**, 33, 3915). El esquema 1, mostrado a continuación en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, K, L, y M son como se han descrito aquí ilustra cómo se pueden adaptar estos procedimientos a la síntesis de los compuestos de la fórmula II de esta invención.

65

### Esquema 1



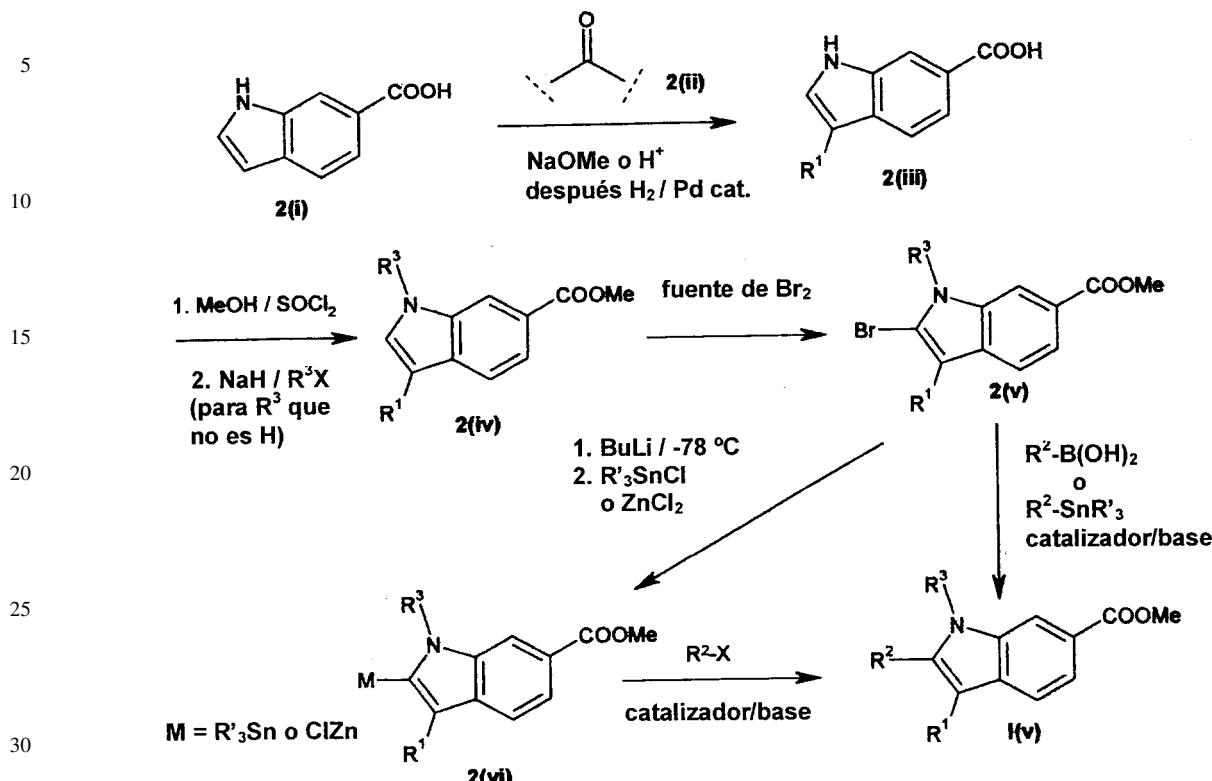
Al realizar la ruta ilustrada en el esquema 1, una forma adecuadamente protegida de ácido 3-trifluoroacetamido-4-yodobenzoico I(i) se hace reaccionar con un alquino I(ii) en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, un complejo de paladio metal tal como  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y similares), una base ( $\text{Et}_3\text{N}$ , DIEA y similares o una sal básica inorgánica incluyendo los carbonatos, fluoruros y fosfatos metálicos), y opcionalmente en presencia de un ligando adicional de fosfina (trialil- o heteroaril-fosfina, dppe, dppf, dppp y similares). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen DMF, dioxano, THF, DME, tolueno, MeCN, DMA y similares a temperaturas que varían de 20°C a 170°C, o alternativamente sin disolvente calentando juntos los componentes. Alternativamente, la reacción de acoplamiento cruzado se puede llevar a cabo sobre una forma adecuadamente protegida de 3-amino-4-yodobenzoato y el grupo amino puede ser trifluoroacetilado en la etapa subsiguiente como está descrito por J.W. Ellingboe *et al.* (*Tet. Lett.* **1997**, *38*, 7963).

La reacción de los anteriores diarilalquinos I(iii) con un enol-triflato en condiciones de acoplamiento cruzado similares a las descritas antes, produce después de hidrogenación del doble enlace, derivados de indol I(iv). Los enol-triflatos son conocidos y se pueden preparar a partir de las correspondientes cetonas siguiendo métodos conocidos publicados (por ejemplo, el ciclohexeno-triflato se puede preparar a partir de ciclohexanona, anhídrido trifílico y una base orgánica con impedimento estérico tal como 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina). La hidrogenación del doble enlace originalmente presente en R<sup>1</sup> se puede realizar con hidrógeno gas o con un donador de hidrógeno (formiato de amonio, ácido fórmico y similares) en presencia de un catalizador metálico (preferiblemente Pd) en un disolvente adecuado (alcoholes alquílicos inferiores, THF etc.).

50 Finalmente, después de hidrólisis del grupo protector éster en I(iv), el derivado resultante de 6-carboxi-indol I(v) se convierte en los compuestos de la fórmula II por acoplamiento con la amina apropiada de la fórmula  $H_2N-R^6$ . La condensación del ácido 6-indolcarboxílico con aminas  $H_2N-R^6$  se puede llevar a cabo usando el enlace amídico estándar que forma reactivos tales como TBTU, HATU, BOP, BroP, EDAC, DCC, cloroformiato de isobutilo y similares, o por activación del grupo carboxilo por conversión al correspondiente cloruro ácido antes de una condensación con un amino. Cualquier grupo protector restante se separa después de esta etapa para dar los compuestos de la fórmula II.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar por elaboración a partir de un núcleo preexistente de indol siguiendo adaptaciones de los procedimientos de la bibliografía como se describen, por ejemplo, por P. Gharagozloo *et al.* (*Tetrahedron* **1996**, *52*, 10185) o K. Freter (*J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2525). Tal metodología se ilustra en el esquema 2:

## Esquema 2



Al realizar la ruta ilustrada en el esquema 2, se usa como material de partida el ácido 6-indolcarboxílico 2(i) comercialmente disponible, que se puede preparar también según el método de S. Kamiya *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* 1995, 43, 1692). El indol 2(i) se hace reaccionar con una cetona 2(ii) bajo condiciones tipo aldol básicas o ácidas. Las condiciones adecuadas que afectan a esta condensación incluyen bases fuertes tales como hidróxidos, alcóxidos e hidruros de metales alcalinos en disolventes tales como alcoholes alquílicos inferiores (MeOH, EtOH, *tert*BuOH etc.), THF, dioxano, DMF, DMSO, DMA y similares a una temperatura de reacción que varía de -20°C a 120°C. Alternativamente, la condensación se puede realizar en condiciones ácidas usando ácidos orgánicos o minerales o ambos. Las condiciones apropiadas incluyen mezclas de AcOH y ácido fosfórico acuoso a temperaturas que varían de 15°C a 120°C. Después de la protección del grupo de ácido carboxílico en la forma de un éster (usualmente de alquilo inferior) usando métodos conocidos, el nitrógeno del indol puede ser alquilado con R<sup>3</sup> si se desea. Las condiciones de reacción para alquilar el nitrógeno de un derivado indol son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen el uso de bases fuertes tales como hidruros de metales alcalinos, hidróxidos, amidas, alcóxidos y alquilmetales, en el disolvente apropiado (tal como THF, dioxano, DME, DMF, MeCN, DMSO, alcoholes y similares) a temperaturas que varían de -78°C a 140°C. Una forma electrófila de R<sup>3</sup> se usa para la alquilación del anión indol. Tales especies electrófilas incluyen yoduros, bromuros, cloruros y ésteres sulfonato (mesilatos, tosilato, brosilato o triflato).

La halogenación (usualmente bromación, pero también yodación) de la posición 2 del indol 2(iv) da el 2(v). Los agentes halogenantes adecuados incluyen, por ejemplo, bromo elemental, *N*-bromosuccinimida, tribromuro de piridina, dibromohidantoína y los correspondientes yodo-derivados. Los disolventes adecuados para esta reacción son inertes frente a los agentes halogenantes reactivos e incluyen por ejemplo hidrocarburos, hidrocarburos clorados (DCM,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), éteres (THF, DME, dioxano), ácido acético, acetato de etilo, IPA, y mezclas de estos disolventes. La temperatura de reacción varía de -40°C a 100°C. Un método de elección para llevar a cabo la bromación de los indoles como se muestra en el esquema 2 fue descrito por L. Chu (*Jet. Lett.* **1997**, 38, 3871).

Los derivados de 2-bromoindol 2(v) se pueden convertir directamente en los intermedios clave totalmente sustituidos I(v) por medio de una reacción de acoplamiento cruzado con ácidos arilborónico o heteroarylborónico, ésteres boronato o derivados de trialquilestannano. Estos compuestos organometálicos de boro o estaño proceden de fuentes comerciales o se pueden preparar por procedimientos estándar de la bibliografía. El acoplamiento cruzado con reactivos de órgano-boro se puede llevar a cabo mediante cualquier variación de la reacción del acoplamiento cruzado de Suzuki descrita en la bibliografía. Esta incluye usualmente el uso de un catalizador de metal de transición (usualmente Pd<sup>0</sup>), ligandos de triaryl- o triheteroaryl-fosfina, un aditivo tal como un cloruro inorgánico (por ejemplo, LiCl), y una base (usualmente una base acuosa inorgánica tal como carbonato o fosfato de sodio o potasio). La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente alcohólico (EtOH), DME, tolueno, THF y similares a temperaturas que varían de 25°C a 140°C.

# ES 2 299 588 T3

El acoplamiento cruzado con reactivos de estaño se puede llevar a cabo mediante cualquier variación de la reacción del acoplamiento cruzado de Stille descrita en la bibliografía. Esto incluye usualmente el uso de un catalizador de metal de transición (usualmente Pd<sup>0</sup>), ligandos de triaril- o triheteroaril-fosfina y un aditivo tal como un cloruro inorgánico (por ejemplo, LiCl), o yoduro (por ejemplo, CuI). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen tolueno,  
5 DMF, THF, DME y similares a temperaturas que varían de 25°C a 140°C. El intermedio I(v) se convierte después en los compuestos de la fórmula II como se ha descrito en el esquema 1.

Alternativamente, el intermedio de 2-bromoindol 2(v) puede ser trans-metalado a un compuesto de organoestaño (u organocinc) y usado en reacciones de acoplamiento cruzado tipo Stille en las condiciones descritas antes. En este caso, se usan los haluros aromáticos y heteroaromáticos (cloruros, bromuros, yoduros) o triflatos para introducir R<sup>2</sup>.  
10 La conversión de los derivados de 2-bromoindol 2(v) a los correspondientes compuestos de organoestaño 2(vi) se lleva a cabo a través de intercambio halógeno-metal a baja temperatura inicial (usualmente -78° a -30°C) usando un reactivo de alquillito (por ejemplo, nBuLi o *terc*-BuLi) o usando litio metal. El compuesto transitorio de 2-litioindol se atrapa entonces con un haluro de trialquilestaño (por ejemplo, nBu<sub>3</sub>SnCl o Me<sub>3</sub>SnCl). Alternativamente, el intermedio de litioindol puede ser atrapado con cloruro de cinc para formar el correspondiente organocincato que puede sufrir también  
15 el acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición con haluros o triflatos aromáticos y heteroaromáticos como se ha descrito, por ejemplo, por M. Rowley (*J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1603).

## 20 Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle por los siguientes ejemplos no limitativos. Todas las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno o de argón. Las temperaturas se dan en grados Celsius. La cromatografía rápida se realizó sobre gel de sílice. Los porcentajes o relaciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique otra cosa. Los análisis de espectro de masas se registraron usando espectrometría de masas con electronebulización. Las abreviaturas o símbolos usados aquí incluyen:

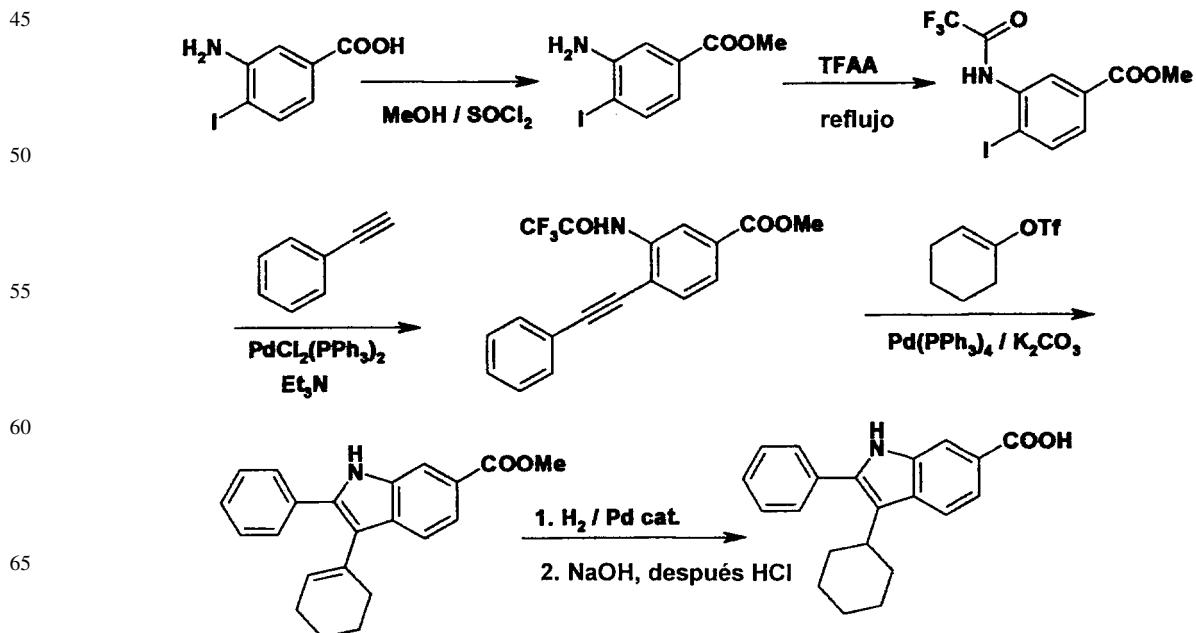
DIEA:	diisopropiletilamina;
30 DMAP:	4-(dimetilamino)piridina;
DMSO:	dimetilsulfóxido;
DMF:	N,N-dimetilformamida;
35 Et:	etilo;
EtOAc:	acetato de etilo;
Et <sub>2</sub> O:	éter dietílico;
40 HPLC:	cromatografía de líquidos de alta resolución;
<sup>i</sup> Pr:	isopropilo;
Me:	metilo;
45 MeOH:	Metanol;
MeCN:	acetonitrilo;
Ph:	fenilo;
50 TBE:	tris-borato-EDTA;
TBTU:	tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
TFA:	ácido trifluoroacético;
55 TFAA:	anhídrido trifluoroacético;
THF:	tetrahidrofurano;
MS (ES):	espectrometría de masas con electronebulización;
60 PFU:	unidades formadoras de placas;
DEPC:	pirocarbonato de dietilo;
DTT:	ditiotreitol;
65 EDTA:	etylendiaminetetraacetato;

# ES 2 299 588 T3

- HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
- BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxy-tris(dimetilamino)fosfonio;
- 5 EDAC: véase ECD;
- DCC: 1,3-diciclohexil-carbodiimida;
- HOBt: 1-hidroxibenzotriazol;
- 10 ES<sup>+</sup>: electronebulización (ionización positiva);
- ES<sup>-</sup>: electronebulización (ionización negativa);
- DCM: diclorometano;
- 15 TBME: *terc*-butilmethyl-éter;
- TLC: cromatografía en capa fina;
- AcOH: ácido acético;
- 20 EtOH: etanol;
- DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
- BOC: *terc*-butiloxicarbonilo;
- 25 Cbz: carbobenciloxi-carbonilo;
- <sup>i</sup>PrOH: isopropanol;
- NMP: N-metilpirrolidona;
- 30 EDC: hidrocloruro de 1 -(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida;
- RNAsin: un inhibidor de la ribonucleasa comercializado por Promega Corporation;
- 35 Tris: 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol;
- UMP: uridin-5'-monofosfato;
- UTP: uridin-5'-trifosfato;
- 40 IPA: acetato de isopropilo.

Los ejemplos 1-9 y 12-22 ilustran métodos de síntesis de compuestos representativos de esta invención.

## Ejemplo 1



# ES 2 299 588 T3

## *3-Amino-4-yodobenzoato de metilo*

Se añadió ácido 3-amino-4-yodobenzoico (13,35 g, 50,8 mmol) a MeOH (150 ml) y se añadió  $\text{SOCl}_2$  (4,8 ml, 65,8 mmol, 1,3 equivalentes). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 3 h y después se separaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se co-evaporó el residuo tres veces con MeOH y se secó en vacío (15,23 g).

## *3-Trifluoroacetamido-4-yodobenzoato de metilo*

El derivado de anilina obtenido anteriormente (14,53 g, 52 mmol) se disolvió en DCM (200 ml) y se añadió TFAA (15 ml, 104 mmol). La solución de color púrpura oscuro se mantuvo a reflujo durante la noche. Se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se pasó el residuo a través de un corto lecho de gel de sílice usando DCM como eluyente. Se obtuvo el producto deseado como un sólido rosa (13,81 g).

## *Éster metílico del ácido 4-feniletinil-3-(2,2,2-trifluoro-etanoilamino)-benzoico*

Se cargaron en un matraz seco bajo argón, el yoduro obtenido anteriormente (0,742 g, 2 mmol), fenilacetileno (0,37 ml, 3,9 mmol, 1,7 equivalentes) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 ml). Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,241 g, 0,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se demostró que era completa por análisis por HPLC (~5 h). La mezcla de reacción se concentró a mitad de su volumen a presión reducida y se diluyó con agua (80 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 ml) y el extracto orgánico se lavó con HCl al 5% (100 ml), después (100 ml) y salmuera (40 ml). Después de secar sobre  $\text{MgSO}_4$ , se purificó el residuo por cromatografía rápida usando EtOAc al 20% en hexano como eluyente para dar el alquino con acoplamiento cruzado deseado como un sólido ocre (0,442 g).

## *3-(Ciclohexenil)-2-fenilindol-6-carboxilato de metilo*

Un matraz seco a la llama se cargó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhídrico finamente pulverizado (0,153 g, 1,1 mmol) y el derivado alquino obtenido anteriormente (0,390 g, 1,1 mmol). Se añadió DMF seca (4 ml) y se desgasificó la suspensión con una corriente de argón. Se añadió el triflato de enol derivado de la ciclohexanona, preparado según el procedimiento descrito por A.G. Martinez, M. Hanack *et al.* (*J. Heterocyclic Chem.* 1988, 25, 1237) o por métodos equivalentes descritos en la bibliografía, (0,802 g, 3,3 mmol, 3 equivalentes) seguido por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,086 g, 0,07 mmol) y se agitó la mezcla durante 8 h a temperatura ambiente. Se separó la DMF bajo vacío y se purificó el residuo por cromatografía rápida usando DCM como eluyente (0,260 g).

## *3-Ciclohexil-2-fenilindol-6-carboxilato de metilo*

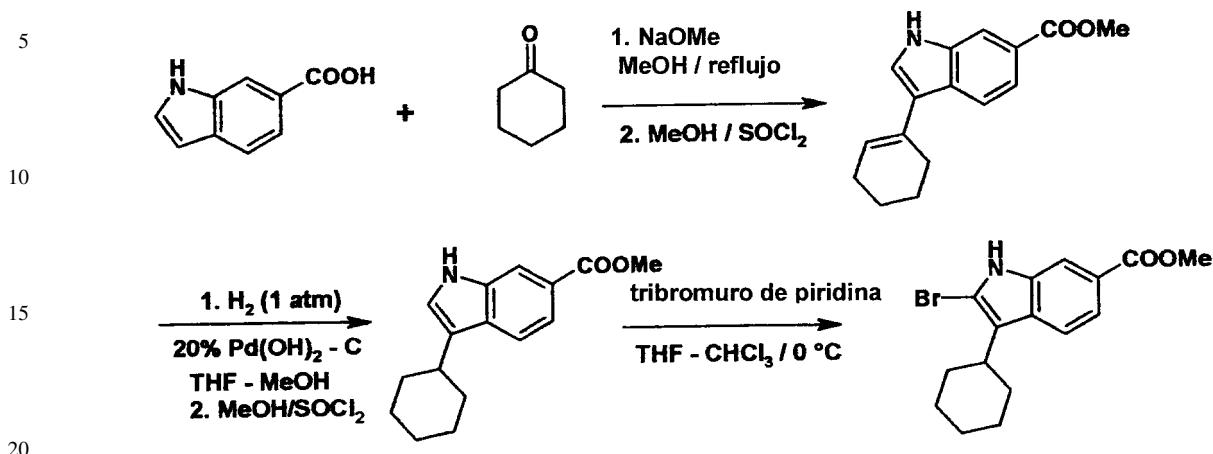
El material obtenido anteriormente se hidrogenó (1 atm de  $\text{H}_2$  gas) sobre  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20% de la manera usual, usando MeOH como disolvente. Después de la filtración del catalizador, se aisló el ciclohexano-indol deseado.

## *Ácido 3-ciclohexil-2-fenilindol-6-carboxílico*

El éster metílico obtenido anteriormente (0,154 g, 0,15 mmol) se mantuvo a reflujo durante la noche en una mezcla de MeOH (10 ml) y NaOH 2 N (6 ml) hasta que la hidrólisis fue completa como se demuestra por análisis de HPLC. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 2 N (5 ml) seguido por AcOH a pH 7. Se separó el MeOH a presión reducida, se añadió agua (50 ml) y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó el extracto con agua y salmuera, y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La separación de los compuestos volátiles a presión reducida dio el ácido indol-carboxílico del epígrafe como un sólido naranja claro (0,149 g).

Siguiendo el mismo procedimiento pero usando 2-etinilpiridina en lugar de fenilacetileno, se obtuvo el ácido 3-ciclohexano-2-(2-piridil)indol-6-carboxílico.

## Ejemplo 2

*Ácido 3-ciclohexenil-6-indol-carboxílico*

Un matraz de 12 litros de fondo redondo fue equipado con un condensador a reflujo y un agitador mecánico, y se purgó el sistema con nitrógeno gas. Se cargó en el matraz, ácido 6-indol-carboxílico (300,00 g, 1,86 mol, 3 equivalentes) seguido por MeOH (5,5 litros). Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió ciclohexanona (579 ml, 5,58 mol). Se añadió en porciones durante 10 min metóxido de sodio metanólico (25% p/p, 2,6 l, 11,37 mol, 6,1 equivalentes). Después se mantuvo la mezcla a reflujo durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (4 l) y se separó el metanol a presión reducida. La fase acuosa residual se acidificó a pH 1 con HCl concentrado (~1,2 litros). El precipitado amarillento resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C. El derivado de ciclohexano deseado se obtuvo como a sólido beige (451,0 g, 100% de rendimiento).

*Ácido 3-ciclohexil-6-indol-carboxílico*

Se hidrogenó el derivado insaturado obtenido anteriormente durante 20 h bajo una presión de 379,2 kPa de hidrógeno gas sobre (Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%)/C (10,25 g) usando THF-MeOH 1:1 (2,5 litros) como disolvente. Después de filtración del catalizador, se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y el residuo se trituró con hexano. El sólido beige se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó bajo vacío (356,4 g, 78% de rendimiento).

*3-Ciclohexil-6-indol-carboxilato de metilo*

Un matraz de 5 litros de tres bocas fue equipado con un condensador a reflujo y un agitador mecánico, y se purgó el sistema con nitrógeno gas. El ácido indol-carboxílico obtenido anteriormente (300,00 g, 1,233 mol) se cargó en el matraz y se suspendió en MeOH (2 l). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5 ml, 0,0685 mol, 0,05 equivalentes) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 48 h. Se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y el residuo se trituró con hexano para dar un sólido beige que se lavó con hexano y se secó bajo vacío (279,6 g, 88% de rendimiento).

*2-Bromo-3-ciclohexil-6-indol-carboxilato de metilo*

Adaptando el procedimiento de L. Chu (*Tet. Lett.* **1997**, 38, 3871), se disolvió 3-ciclohexil-6-indol-carboxilato de metilo (4,65 g, 18,07 mmol) en una mezcla de THF (80 ml) y CHCl<sub>3</sub> (80 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo y se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (tribromuro de piridina, 7,22 g, 22,6 mmol, 1,25 equivalentes). Después de agitar durante 1,5 h a 0°C, se comprobó que la reacción era completa por TLC. Se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (200 ml), se lavó con NaHSO<sub>3</sub> 1 M (2 x 50 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se separó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en TBME - hexano. El derivado de 2-bromoindol deseado se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó (3,45 g). Por evaporación de las aguas madres se obtuvo un sólido rojo que se purificó por cromatografía rápida usando EtOAc al 15% en hexano dando 3,62 g adicionales de material puro. El rendimiento total fue de 5,17 g (85% de rendimiento).

## Ejemplo 3

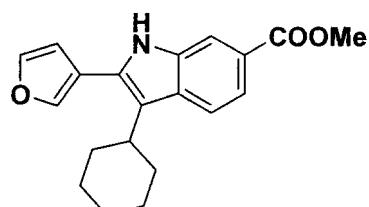
*Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki de los ácidos aril- y heteroaril-borónico con derivados de 2-bromoindol*

5 El acoplamiento cruzado del ácido borónico aromático/heteroaromático o los derivados de éster con los 2-bromoindoles tales como el descrito en el ejemplo 2 se puede realizar usando cualquier variación de la reacción estándar de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizado por un metal como se describe en la bibliografía y es bien conocido por los expertos en la técnica. El siguiente ejemplo sirve para ilustrar dicho procedimiento y no es limitativo.

10

Éster metílico del ácido 3-ciclohexil-2-furan-3-il-1H-indol-6-carboxílico

15



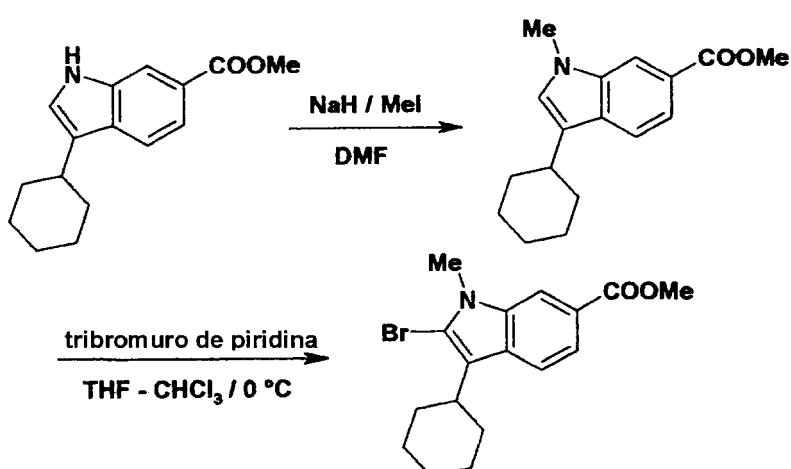
20

Se disolvieron en una mezcla de EtOH (100 ml) y tolueno (100 ml), el 2-bromoindol del ejemplo 2 (8,92 g, 26,5 mmol), ácido 3-furanoborónico (B.P. Roques *et al.* *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 195; 4,45 g, 39,79 mmol, 1,5 equivalentes) y LiCl (2,25 g, 53 mmol, 2 equivalentes). Se añadió una solución acuosa 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 ml, 66 mmol) y se desgasificó la mezcla con argón durante 45 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,06 g, 2,65 mmol, 0,1 equivalentes) y se agitó la mezcla durante la noche a 75-85°C bajo argón. Se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y el residuo se re-disolvió en EtOAc (500 ml). Se lavó la solución con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Después de secar sobre una mezcla de MgSO<sub>4</sub> y carbón decolorante, se filtró la mezcla y se concentró a presión reducida. El aceite residual se trituró con una mezcla de TBME (20 ml) y hexano (40 ml), se enfrió en hielo y se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con TBME al 25% en hexano frío, y se secó (3,09 g). El filtrado y los lavados de la trituración anterior se reunieron, se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida usando EtOAc al 10-25% en hexano para dar 4,36 g adicionales de producto. El rendimiento total del 2-(3-furil)indol del ejemplo 3 fue de 8,25 g.

35

## Ejemplo 4

40



45

50

55

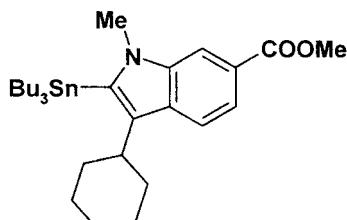
*3-Ciclohexil-1-metil-6-indol-carboxilato de metilo*

60 Se cargó el 3-ciclohexil-6-indol-carboxilato de metilo del ejemplo 2 (150,00 g, 0,583 mol) en un matraz de 3 litros de tres bocas equipado con un agitador mecánico y se purgó con nitrógeno gas. Se añadió DMF (1 l) y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió NaH (dispersión oleosa al 60%, 30,35 g, 0,759 mol, 1,3 equivalentes) en pequeñas porciones (15 min) y se agitó la mezcla durante 1 h con enfriamiento. Se añadió yodometano (54,5 ml, 0,876 mol, 1,5 equivalentes) en pequeñas porciones, manteniendo una temperatura interna entre 5 - 10°C. Se agitó después la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se sofocó la reacción vertiéndola sobre hielo-agua (3 l), dando como resultado la formación de un precipitado de color crema. Se recogió el material por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío a 45°C (137,3 g, 86% de rendimiento).

*2-Bromo-3-ciclohexil-1-metil-6-indol-carboxilato de metilo*

El derivado de 1-metilindol obtenido anteriormente (136,40 g, 0,503 mol) se cargó en un matraz de 5 litros de tres bocas equipado con un agitador mecánico y se purgó con nitrógeno gas. Se añadieron CHCl<sub>3</sub> (750 ml) y THF (750 ml) y se enfrió la solución a 0°C. Se añadió tribromuro de piridina (perbromuro de bromuro de piridinio, 185,13 g, 0,579 mol, 1,15 equivalentes) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla durante 1 h a 0°C. Se separó el disolvente a presión reducida a temperatura ambiente y se disolvió el residuo en EtOAc (3 l). Se lavó la solución con agua y salmuera, se secó (carbón decolorante/MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en TBME y se calentó a 50°C. Se mantuvo la suspensión durante la noche en el refrigerador y se recogió por filtración el producto cristalino de color crema. Se lavó con TBME y se secó en vacío (134,3 g, 76% de rendimiento).

## Ejemplo 5

15 *Éster metílico del ácido ciclohexil-metil-tributilestannil-1H-indol-6-carboxílico*

20

25

El derivado de bromoindol del ejemplo 4 (2,70 g, 7,71 mmol) se disolvió en THF seco (40 ml) y se enfrió la solución a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota durante 15 min una solución de nBuLi en hexano (1,4 M, 6,90 ml, 9,64 mmol, 1,25 equivalentes) y se continuó agitando a baja temperatura durante 75 min. Se añadió a la suspensión resultante nBu<sub>3</sub>SnCl (2,93 ml, 10,8 mmol, 1,4 equivalentes) durante 5 min. Se disolvió la suspensión y se agitó la solución durante 1 h a -78°C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separó el THF a presión reducida. Se disolvió el residuo en TBME (150 ml), se lavó con salmuera - agua 1:1 y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el material por cromatografía sobre gel de sílice que había sido previamente desactivado por mezcla con una solución de Et<sub>3</sub>N al 5% en hexano. Se usó el mismo disolvente como eluyente para la cromatografía. El estannano del epígrafe se aisló como un aceite amarillo (3,42 g, 79% de rendimiento).

## Ejemplo 6

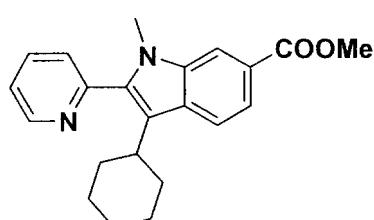
40 *Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Stille del 2-estannano-indol del ejemplo 5 con haluros aromáticos/heteroaromáticos*

El acoplamiento cruzado de haluros o pseudohaluros aromáticos/heteroaromáticos (preferiblemente bromuros, yoduros y triflatos) con el derivado de estannano del ejemplo 5 se puede realizar usando cualquier variación de la reacción estándar de acoplamiento cruzado de Stille catalizado por un metal como se describe en la bibliografía. El siguiente ejemplo sirve para ilustrar tal procedimiento.

*Éster metílico del ácido 3-ciclohexil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carboxílico*

50

55

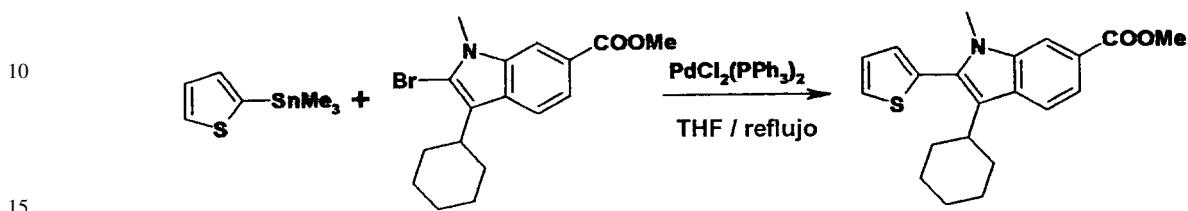


El derivado de estannano del ejemplo 5 (3,42 g, 6,1 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron CuI (0,116 g, 0,61 mmol, 0,1 equivalentes), LiCl (0,517 g, 12,21 mmol, 2 equivalentes), trifenilfosfina (0,320 g, 1,22 mmol, 0,2 equivalentes) y 2-bromopiridina (0,757 ml, 7,94 mmol, 1,3 equivalentes). Se desgasificó la solución con una corriente de argón (30 min) y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,352 g, 0,31 mmol, 0,05 equivalentes). Despues de purgar con argón durante 10 min adicionales, se calentó la solución y se agitó a 100°C durante la noche bajo argón. Despues se separó la DMF bajo vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (150 ml). Se lavó la solución con NaOH 1 N (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía rápida eluyendo con CHCl<sub>3</sub> después EtOAc al 5-10% en CHCl<sub>3</sub> (1,516 g, 71% de rendimiento).

### Ejemplo 7

## *Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Stille de los 2-bromoindoles con aril- o heteroaril-estannanos*

### 5 Éster metílico del ácido 3-ciclohexil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carboxílico



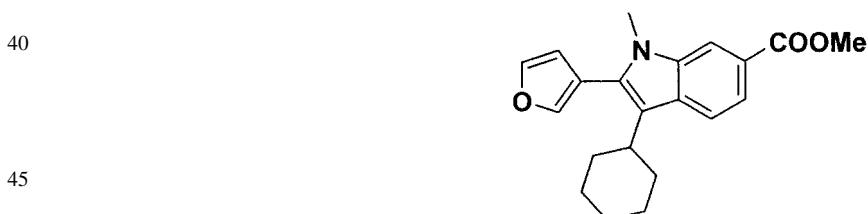
El derivado de 2-bromoindol del ejemplo 4 (0,150 g, 0,428 mmol) y 2-trimetilestanniltiofeno (S.F. Thames *et al.* J. Organometal. Chem. 1972, 38, 29; 0,150 g, 0,61 mmol, 1,4 equivalentes) se disolvieron en THF seco (7 ml) en un tubo sellado, y la solución se desgasificó con una corriente de argón durante 30 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,018 g, 0,026 mmol, 0,06 equivalentes) y se selló el tubo. Se calentó la solución a 80°C durante 40 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (10 ml) y se filtró la suspensión. Después de evaporación del disolvente, se volvió a someter el residuo a las condiciones de reacción durante 20 h adicionales, con 2-estanniltiofeno fresco (0,150 g, 0,61 mmol) y catalizador (0,020 g). Después de enfriamiento a temperatura ambiente y filtración de los sólidos, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida usando  $\text{CHCl}_3$  al 15-100% en hexano como eluyente (0,133 g, 88% de rendimiento).

Se puede usar el mismo procedimiento para el acoplamiento de los derivados de estannano con el 2-bromoindol del Ejemplo 2.

### Ejemplo 8

## *Procedimiento general para la N-alquilación de los carboxilatos de 2-aryl- y 2-heteroaril-6-indol*

**35 Éster metílico del ácido 3-ciclohexil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carboxílico**



Se lavó con hexano (20 ml) NaH (dispersión oleosa al 60%, 0,186 g, 4,64 mmol, 1,5 equivalentes) para separar el aceite y después se re-suspendió en DMF (5 ml). Después de enfriar a 0°C en un baño de hielo, se añadió gota a gota el derivado indol del ejemplo 3 (1,000 g, 3,09 mmol) como una solución en DMF (3 ml + 2 ml de lavado). Después de agitar durante 15 min, se añadió yodometano (0,385 ml, 6,18 mmol, 2 equivalentes) en una porción y la mezcla se agitó durante 2 h en frío y durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. Después se sofocó la reacción por adición de HCl 1 N (1 ml) y se diluyó con TBME (100 ml). Se lavó la solución con HCl 1 N (25 ml) y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). Después de la separación de los compuestos volátiles a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía rápida usando EtOAc al 5-10% en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,903 g, 86% de rendimiento).

60 Otros derivados de *N*-alquilindol dentro del alcance de esta invención se pueden preparar a partir de electrófilos apropiados (por ejemplo, EtI, iPrI, iBuI, BnBr) usando un procedimiento similar.

## Ejemplo 9

*Procedimiento general para la saponificación de los 6-indolcarboxilatos hasta los correspondientes ácidos carboxílicos libres*

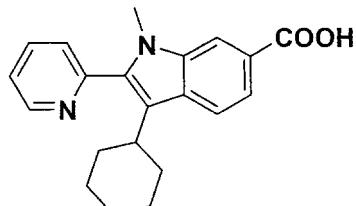
5

Este procedimiento se aplica a los carboxilatos tanto de indol como de *N*-metilindol.

Ácido 3-ciclohexil-1-metil-2-piridin-2-il-1*H*-indol-6-carboxílico

10

15



20

El 6-indol-carboxilato del ejemplo 6 (1,517 g, 4,35 mmol) se disolvió en DMSO (8 ml) y se añadió NaOH 5 N (4,4 ml). Se agitó la mezcla a 50°C durante 30 min. Se enfrió después la solución a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a agua (15 ml). Se separaron por filtración las impurezas negras insolubles y se añadió AcOH (2 ml) gota a gota al filtrado. El precipitado blanco así formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (1,37 g, 94% de rendimiento).

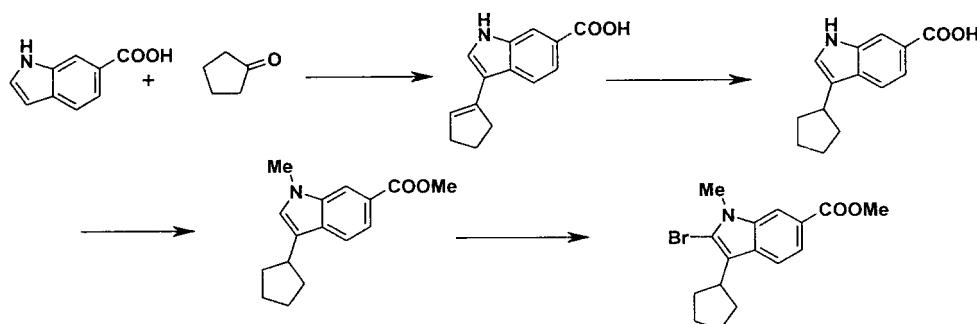
25

## Ejemplo 12

Éster metílico del ácido 2-bromo-3-ciclopentil-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

35

40



45

Un matraz de 3 litros de tres bocas equipado con un agitador mecánico se cargó con ácido indol-6-carboxílico (220 g, 1,365 mol) y KOH en lentejas (764,45 g, 13,65 mol, 10 equivalentes). Se añadieron agua (660 ml) y MeOH (660 ml) y se calentó la mezcla a 75°C. Se añadió gota a gota ciclopantanona (603,7 ml, 6,825 mol, 5 equivalentes) a lo largo de 18 h usando una bomba. Se calentó la mezcla de reacción durante 3 h adicionales (tras lo cual la reacción se consideró completa por HPLC) y se enfrió a 0°C durante 1 h. La sal de potasio precipitada se recogió por filtración, y se lavó con TBME (2 X 500 ml) para separar los productos de la auto-condensación de la ciclopantanona. El sólido pardo se re-disolvió en agua (2,5 l) y se lavó la solución con TBME (2 X 1 l). Despues de acidificación hasta pH 3 con HCl conc. (425 ml), se recogió el precipitado beige por filtración, se lavó con agua (2 X 1 l) y se secó bajo vacío a 70°C. El producto crudo pesó 275,9 g (88,9% de masa recuperada) y tenía una homogeneidad del 85% (HPLC).

50

55

El producto crudo obtenido anteriormente (159,56 g, 0,70 mol) se disolvió en MeOH (750 ml) y se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% sobre carbón activo (8,00 g). La mezcla se hidrogenó en un aparato de Parr bajo 344,8 kPa de hidrógeno gas durante 18 h. Una vez completada la hidrogenación, se separó el catalizador por filtración a través de Celite y se separó el disolvente a presión reducida. El sólido pardo resultante se secó a 70°C bajo vacío durante 12 h. El producto crudo (153,2 g) se obtuvo como un sólido pardo y fue homogéneo en un 77% por HPLC.

60

65

El ácido 3-ciclopentilindol-6-carboxílico crudo (74,00 g, 0,323 mol) se cargó en un matraz de 3 litros, de tres bocas equipado con un agitador mecánico y un termómetro. El sistema se purgó con nitrógeno gas y se añadió DMF anhidra (740 ml). Despues de disolución en el material de partida, se añadió carbonato de potasio anhídrico (66,91 g, 0,484 mol, 1,5 equivalentes) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió yodometano (50 ml, 0,807 mol, 2,5 equivalentes) y se agitó la mezcla durante 5 h tras lo cual el análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó una conversión del 97% al éster metílico.

# ES 2 299 588 T3

Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadió hidruro de sodio (95%, libre de aceite, 10,10 g, 0,420 mol, 1,3 equivalentes) en pequeñas porciones a lo largo de 3 min (exotérmico: subida de la temperatura interna de 8°C a 30°C). Después de agitar durante 15 min más, se separó el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 1,5 h a temperatura ambiente tras lo cual no se observó ninguna progresión (HPLC). Se añadieron NaH adicional (1,55 g, 65 mmol, 0,2 equivalentes) y yodometano (1,0 ml, 16 mmol, 0,05 equivalentes) y después de agitar durante 15 min, se consideró completa la reacción por HPLC (96% N-metilada).

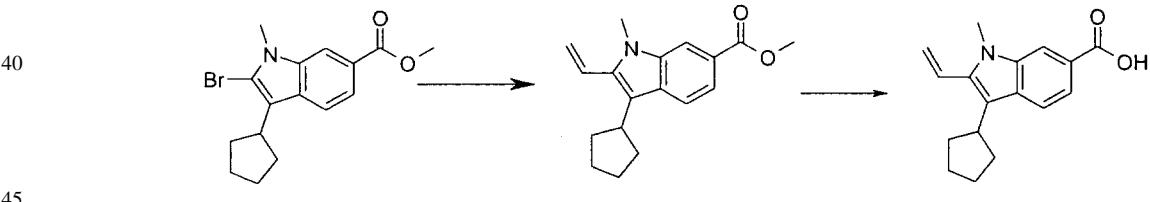
Se vertió lentamente (2 min) la mezcla de reacción sobre agua (4 l) con agitación vigorosa y después de 10 min, se acidificó hasta pH <2 con HCl conc. (85 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min para permitir la conversión completa de cualquier carbonato y bicarbonato de potasio restantes en el cloruro más soluble. Se ajustó el pH a ~7 con NaOH 4 N (40 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. El material precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (600 ml) y se secó a 60°C bajo vacío. Se obtuvo el producto crudo (79% de homogeneidad por HPLC) como un sólido pardo (72,9 g).

El material crudo anterior se trituró con una cantidad mínima de MeOH para separar una serie de impurezas menores. Después se recogió el sólido por filtración y se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió hexano (5 X volumen) y se enfrió la mezcla en hielo y se filtró. Después se evaporó el filtrado a sequedad para dar el producto deseado.

El N-metilindol anterior (10,60 g, 41,2 mmol) se disolvió en acetato de isopropilo (150 ml) y se añadió acetato de sodio (5,07 g, 62 mmol, 1,5 equivalentes). Se enfrió la suspensión en un baño de hielo y se añadió gota a gota bromo (2,217 ml, 43,3 mmol, 1,05 equivalentes) a lo largo de 2 min. La suspensión de color ámbar pálido se volvió de color rojo oscuro (exotermo de 5°C a 13°C). Se agitó durante 1 h a 0°C. Se completó la reacción añadiendo bromo adicional (0,21 ml, 4,2 mmol, 0,10 equivalentes) como se muestra por análisis de HPLC. Después se sofocó la reacción por adición de una solución acuosa de sulfito de sodio al 10% (15 ml), seguido por agua (50 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,6 g, 1,8 equivalentes) para neutralizar el HBr. Se separó la capa orgánica, se lavó con sulfito de sodio acuoso al 10% y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se co-evaporó con TBME (75 ml) para dar un sólido beige que se secó bajo vacío durante la noche (13,80 g). El material crudo se trituró con MeOH hirviendo (80 ml) durante 30 min, se enfrió en hielo y el sólido beige se recogió por filtración. Se secó el producto a 60°C bajo vacío (10,53 g, recuperación del 76%).

## Ejemplo 13

### Ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-vinil-1*H*-indol-6-carboxílico



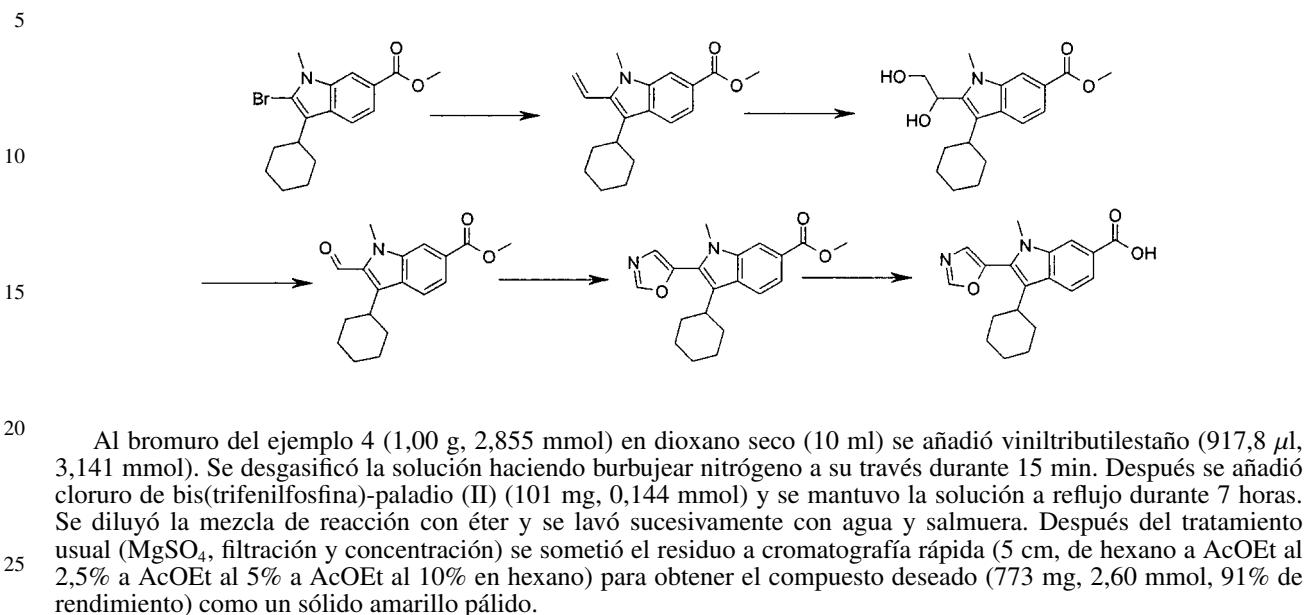
Al derivado de 2-bromoindol del ejemplo 12 (2,044 g, 6,08 mmol) en dioxano seco (20 ml) se añadió viniltributilestaño (1,954 ml, 6,69 mmol). Se desgasificó la solución haciendo burbujeante nitrógeno durante 15 min. Después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (213,4 mg, 0,304 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con éter y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Después del tratamiento usual (MgSO<sub>4</sub>, filtración y concentración) se sometió el residuo a cromatografía rápida (5 cm, AcOEt al 10% en hexano) para obtener el compuesto deseado (1,32 g, 4,70 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido blanco.

Al éster anterior (153 mg, 0,54 mmol) en una mezcla de THF (2,8 ml) y metanol (1,4 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (226,6 mg, 5,40 mmol en 1,6 ml de agua). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 1,5 h y se diluyó con agua. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 M acuoso y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua (2X) y salmuera. Después del tratamiento usual (MgSO<sub>4</sub>, filtración y concentración) se aisló el ácido crudo deseado (150 mg).

60

65

## Ejemplo 14

*Ácido 3-ciclohexil-1-metil-2-oxazol-5-il-1H-indol-6-carboxílico*

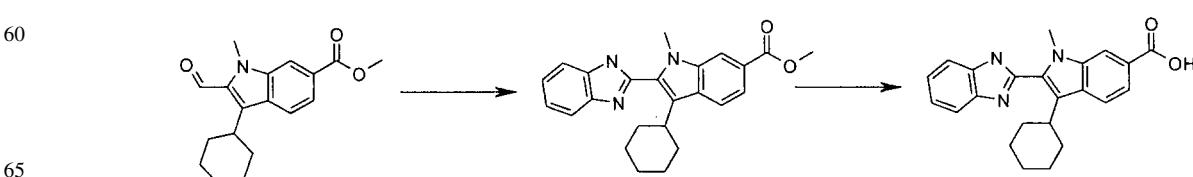
Al derivado olefínico obtenido anteriormente (100 mg, 0,336 mmol) en una mezcla de acetona (690  $\mu$ l), *terc*-butanol (690  $\mu$ l) y agua (690  $\mu$ l), se añadieron sucesivamente *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMMO; 48 mg, 0,410 mmol) y una solución al 2,5% de tetróxido de osmio en *terc*-butanol (33  $\mu$ l). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres días y después se concentró. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó sucesivamente con agua (2X) y salmuera. Después del tratamiento usual ( $MgSO_4$ , filtración y concentración) se aisló el diol crudo (117 mg).

Al diol crudo obtenido anteriormente (aproximadamente 0,336 mmol) en una mezcla de THF (3,2 ml) y agua (3,2 ml) a 0°C, se añadió peroxidato de sodio (86,2 mg, 0,403 mmol). Se separó entonces el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h 45 min. Después se añadió AcOEt. La solución resultante se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10% acuoso, agua,  $NaHCO_3$  acuoso saturado, agua (2X) y salmuera. Después del tratamiento usual ( $MgSO_4$ , filtración y concentración) se aisló el aldehído crudo deseado (92 mg, 0,307 mmol, 91% de rendimiento).

Una mezcla del aldehído anterior (25,8 mg, 0,086 mmol), carbonato de potasio anhídrico (12,4 mg, 0,090 mmol) y Tosmic (17,57 mg, 0,090 mmol) en MeOH absoluto (500  $\mu$ l) se mantuvo a reflujo durante 2 h. Después se añadió AcOEt y se lavó la mezcla sucesivamente con agua (2X) y salmuera. Después del tratamiento usual ( $MgSO_4$ , filtración y concentración) se aisló el oxazol crudo deseado (28 mg, 0,083 mmol, 96% de rendimiento).

Al éster obtenido anteriormente (28 mg, 0,083 mmol) en una mezcla de THF (425  $\mu$ l), MeOH (210  $\mu$ l) y agua (250  $\mu$ l), se añadió hidróxido de litio (34,8 mg, 0,830 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3X) y se lavó sucesivamente con agua (2X) y salmuera. Después del tratamiento usual ( $MgSO_4$ , filtración y concentración) se aisló el ácido del epígrafe crudo (30 mg).

## Ejemplo 15

*Ácido 2-(1*H*-bencimidazol-2-il)-3-ciclohexil-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico*

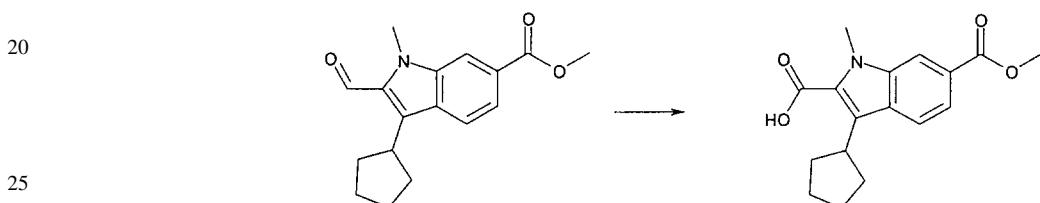
## ES 2 299 588 T3

A una mezcla del aldehído del ejemplo 14 (28 mg, 0,094 mmol) y 1,2-diaminobenceno (10,9 mg, 0,101 mmol) en acetonitrilo (500  $\mu$ l) y DMF (200  $\mu$ l) se añadió cloranilo (24,8 mg, 0,101 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres días. Se añadió AcOEt y la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de NaOH (2X), agua (4X) y salmuera. Después del tratamiento usual ( $MgSO_4$ , filtración y concentración) se sometió el residuo a cromatografía rápida (1 cm, AcOEt al 30% en hexano) para obtener el derivado éster de bencimidazol deseado (11 mg, 0,028 mmol, 30% de rendimiento).

Al éster anterior (11 mg, 0,028 mmol) en una mezcla de THF (240  $\mu$ l), MeOH (120  $\mu$ l) y agua (140  $\mu$ l), se añadió hidróxido de litio (11,7 mg, 0,280 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se acidificó con una solución 1 N acuosa de HCl. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3X) y se lavó sucesivamente con agua (2X) y salmuera. Después del tratamiento usual ( $MgSO_4$ , filtración y concentración) se aisló el ácido del epígrafe crudo (9 mg, 0,0241 mmol, 86% de rendimiento).

### 15 Ejemplo 16

#### *Éster 6-metílico del ácido 3-ciclopentil-1-metil-1*H*-indol-2,6-dicarboxílico*

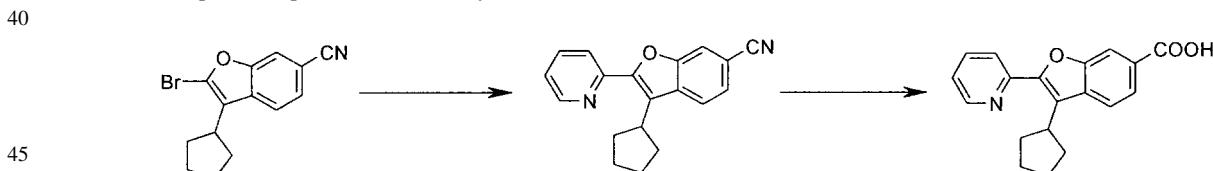


Al 3-ciclopentil-aldehído preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 15 (20 mg, 0,07 mmol) y 2-metil-2-buteno (541  $\mu$ l, 5,11 mmol) en *terc*-butanol (500  $\mu$ l) a 0°C se añadió una solución recientemente preparada de clorito de sodio (64,2 mg, 0,711 mmol) en tampón de fosfato (98 mg de  $NaH_2PO_4$  en 150  $\mu$ l de agua). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 min a temperatura ambiente y después se añadió salmuera. Se extrajo la capa acuosa dos veces con EtOAc. La capa orgánica reunida se lavó sucesivamente con una solución 0,5 N acuosa de HCl y salmuera. Después del tratamiento usual ( $MgSO_4$ , filtración y concentración) se aislaron 23,1 mg del ácido deseado crudo como un sólido amarillo.

35

### Ejemplo 18

#### *Ácido 3-ciclopentil-2-piridin-2-il-benzofuran-6-carboxílico*



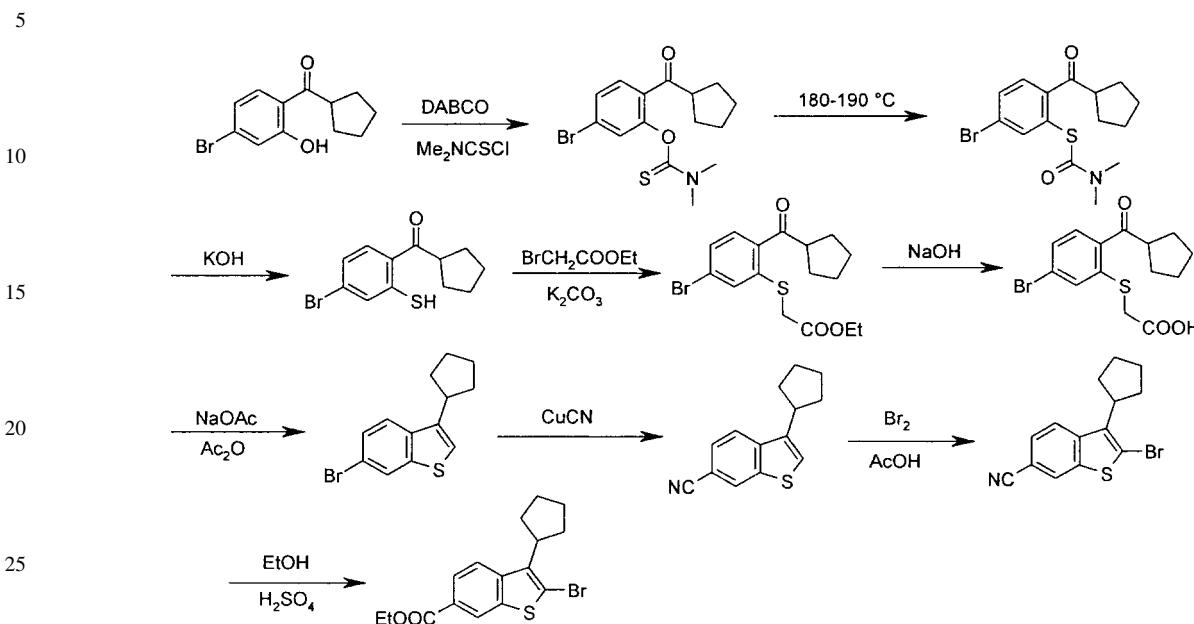
Se disolvieron el derivado de 2-bromobenzofurano del ejemplo 17 (0,850 g, 2,93 mmol), 2-tri(*n*-butil)estannilpiridina (1,362 g, 3,7 mmol), trifenilfosfina (0,760 g, 2,90 mmol), cloruro de litio (0,250 g, 5,9 mmol) y CuI (0,057 g, 0,3 mmol) en DMF (30 ml) y se desgasificó la mezcla haciendo burbujeante argón durante 30 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,208 g, 0,18 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C bajo una atmósfera de argón. Después de 19 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se vertió sobre agua (70 ml) y se extrajo con TBME. Se lavó la fase orgánica con agua (2 X) y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida. El derivado de 2(2-piridil)benzofurano deseado (0,536 g, 63% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

55

El nitrilo obtenido anteriormente (0,200 g, 0,694 mmol) se suspendió en una mezcla de  $H_2SO_4$  conc. (5 ml), AcOH (4 ml) y agua (2 ml). Después de mantener a refluo durante 1,5 h, la TLC demostró una hidrólisis completa. Se enfrió la mezcla en hielo y se añadió gota a gota NaOH 10 N hasta pH 9. Se lavó la capa acuosa con diclorometano y después se acidificó hasta pH 6 con HCl 5 N. Se extrajo el producto con EtOAc, se secó ( $MgSO_4$ ) y se separaron los disolventes a presión reducida. El ácido carboxílico deseado se obtuvo como un sólido blanco.

65

## Ejemplo 19

Éster etílico del ácido 2-bromo-3-ciclopentil-benzo[*b*]tiofen-6-carboxílico

A una solución de 3-bromo-6-ciclopantanocarbonilfenol del Ejemplo 17 (5,194 g, 19,30 mmol) en DMF (58,0 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (4,33 g, 38,60 mmol) y cloruro de dimetiltiocarbamilo (4,77 g, 38,6 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N hasta pH 3 y después se extrajo con EtOAc. Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó la mezcla cruda a través de un lecho de gel de sílice con EtOAc al 3% en hexano para proporcionar 6,976 g (100%) del tiocarbamato deseado como un aceite incoloro.

El N,N-dimetiltiocarbamato de *O*-3-bromo-6-ciclopantanocarbonilo neto anterior (43,147 g, 121,1 mmol) se calentó a una temperatura interna de 180-190°C durante 5 horas. Para hacer seguimiento del progreso de la reacción se usó la TLC (EtOAc al 20% en hexano: R<sub>f</sub> 0,6 (material de partida), 0,5 (producto)). El material crudo se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

El N,N-dimetiltiocarbamato de *S*-3-bromo-6-ciclopantanocarbonilo crudo obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (600 ml), se añadió KOH (40,0 g, 714 mmol) y la mezcla se calentó a refluo durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se separó el disolvente por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 6 N hasta pH 3. Se extrajo con EtOAc y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc al 1-5% en hexano. Se obtuvieron 31,3 g (91%) del derivado de tiofenol deseado como un aceite amarillo.

A una solución del 3-bromo-6-ciclopantanocarboniltiofenol anterior (0,314 g, 1,105 mmol) en acetona (5,0 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,477 g, 3,45 mmol) seguido por adición de bromoacetato de etilo (0,221 g, 0,147 ml, 1,33 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de papel de filtro y se concentró el filtrado. Por purificación en gel de sílice con EtOAc al 5% en hexano se obtuvieron 0,334 g (82%) del producto como un aceite incoloro.

El éster crudo obtenido anteriormente se disolvió en THF (12,0 ml) y se añadió NaOH 1 N (5,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2-3 h, o hasta que la TLC indicó que la reacción era completa. Se separó el disolvente por evaporación rotatoria. Se añadió agua y se acidificó la mezcla con HCl 6 N hasta pH 3 y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se usó sin purificación adicional.

Al ácido crudo obtenido anteriormente se añadió anhídrido acético (16,0 ml), y después NaOAc (0,573 g) y se calentó la mezcla a refluo durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de hielo y tolueno. Se añadió NaOH 6 N hasta un pH de aproximadamente 7, y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se separó el disolvente por evaporación rotatoria y se purificó el residuo por gel de sílice con hexano para proporcionar 0,795 g (80%) de 6-bromo-3-ciclopentil-benzotiofeno como un aceite incoloro.

## ES 2 299 588 T3

Una mezcla del 6-bromo-3-ciclopentilbenzotiofeno anterior (0,723 g, 2,57 mmol), y cianuro de cobre (0,272 g, 3,04 mmol) en DMF (1,4 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se añadió NH<sub>4</sub>OH 2 N y se agitó la mezcla durante 10 minutos y se filtró a través de Celite. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se usó sin purificación adicional.

Se disolvió el 3-ciclopentil-6-cianobenzotiofeno (17,65 g, 77,65 mmol) en ácido acético (310 ml) y se añadió bromo (49,64 g, 310,6 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se usó la HPLC para hacer seguimiento del progreso de la reacción. Una vez que la reacción fue completa, se añadió tolueno a la mezcla de reacción para separar el ácido acético (3 x 100 ml). El producto crudo se secó a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

El derivado ciano crudo obtenido anteriormente se añadió a etanol (150 ml, desnaturalizado) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (45 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1-2 días. Después de completar la reacción (HPLC), se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml), se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, y salmuera. Se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo en gel de sílice con EtOAc al 1% en hexano. Las fracciones recogidas se concentraron y el residuo se suspendió en metanol. Se filtró el sólido y se lavó con metanol enfriado en hielo para proporcionar 15,9 g (58%, dos etapas) del éster etílico puro como un sólido amarillo claro.

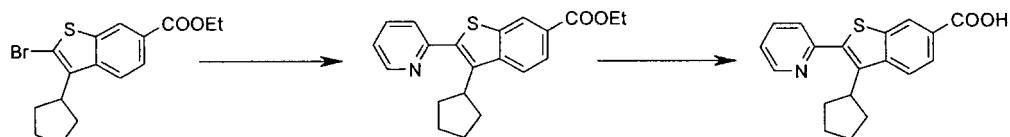
20

### Ejemplo 20

#### Ácido 3-ciclopentil-2-piridin-2-il-benzo[b]tiofen-6-carboxílico

25

30



Se disolvieron el 2-bromobenzotiofeno del ejemplo 19 (0,354 g, 1,00 mmol), 2-tri(*n*-butil)estannilpiridina (0,442 g, 1,2 mmol), trifenilfosfina (0,262 g, 1,00 mmol), cloruro de litio (0,085 g, 2,0 mmol) y CuI (0,019 g, 0,1 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón durante 30 min. Se añadió tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0,069 g, 0,06 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C bajo atmósfera de argón. Despues de 24 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se vertió sobre agua (70 ml) y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con agua (2X) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida. El éster de 2 (2-piridil)benzotiofeno deseado (0,197 g, 56% de rendimiento) se obtuvo como sólido céreo amarillo pálido.

40

El éster anterior se hidrolizó de la manera usual usando NaOH, para dar el ácido del epígrafe que se puede usar directamente o se puede purificar por HPLC y cromatografía rápida.

45

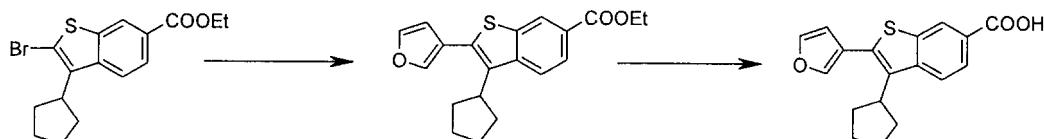
El ácido puede ser acoplado a los derivados de amina siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 37.

### Ejemplo 21

50

#### Ácido 3-ciclopentil-2-furan-3-il-benzo[b]tiofen-6-carboxílico

55

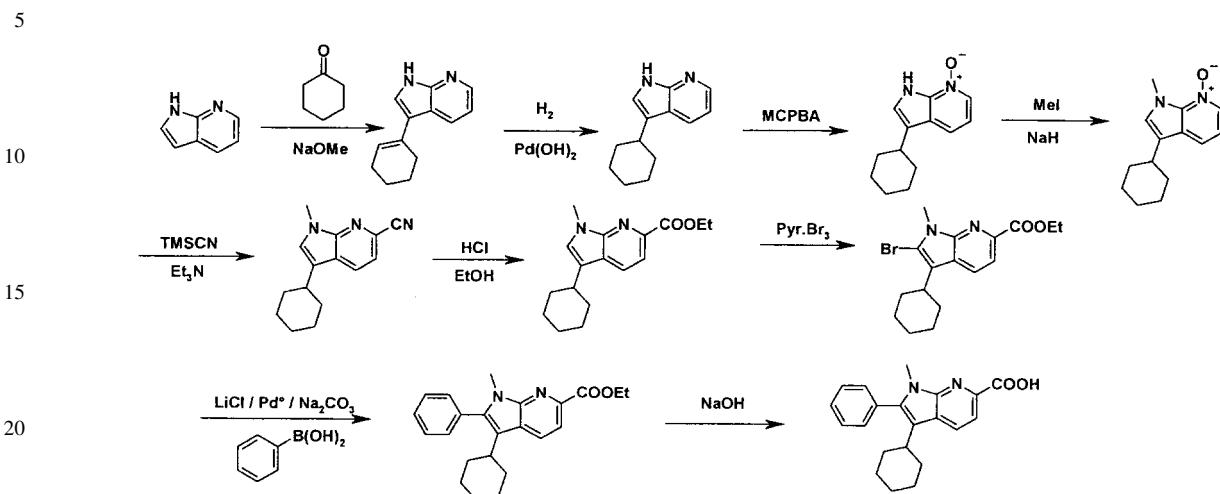


60

El éster de 2-bromobenzotiofeno del ejemplo 19 se acopló con un ácido 3-furanoborónico como se ha descrito en el ejemplo 3 para dar el éster de 2(3-furil)benzotiofeno deseado con 85% de rendimiento. Se realizó la saponificación del éster etílico con NaOH a temperatura ambiente para dar el derivado de ácido carboxílico del epígrafe.

65

## Ejemplo 22

*Ácido 3-ciclohexil-1-metil-2-fenil-1*H*-pirrolo[2.3.b]piridin-6-carboxílico*

Se disolvió 7-azaindol (15,00 g, 0,127 mol) en MeOH (330 ml) y se añadieron metóxido de sodio (25% p/p en MeOH, 172 ml, 0,753 mol) y ciclohexanona (52,86 ml, 0,51 mol). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 60 h y después se concentró a presión reducida. Después de enfriar en hielo-agua, se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 8 con HCl 3 N y se recogió el sólido precipitado por filtración. Se lavó el producto con agua, se trituró con TBME-hexano y se secó por azeotropía con tolueno (19,8 g).

El material obtenido anteriormente (15,00 g, 75,65 mmol) se disolvió en una mezcla de EtOH (130 ml) y THF (30 ml) y se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% sobre carbono (1,30 g). Se hidrogenó la mezcla bajo 1 atm de H<sub>2</sub> gas durante 24 h, y después de este punto se añadió catalizador adicional (1,30 g). Después de agitar bajo H<sub>2</sub> gas durante 16 h más, se separó el catalizador por filtración y se evaporó la solución a presión reducida para dar un residuo que se trituró con TBME para dar un sólido ámbar (13,9 g).

El derivado de azaindol anterior (7,50 g, 37,45 mmol) se disolvió en DME (130 ml) y se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (12,943 g, 60,0 mmol). Después de agitar durante 2 h, se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se suspendió el residuo en agua (100 ml). La mezcla se basificó hasta pH 10 por adición de solución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bajo agitación vigorosa. Después se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua y una pequeña cantidad de TBME, y se secó (7,90 g).

El N-óxido crudo obtenido anteriormente (4,00 g, 18,49 mmol) se disolvió en DMF (350 ml) y se añadió NaH (dispersión al 60%, 1,52 g, 38 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de 5 min. Se agitó la mezcla durante 30 min y se añadió gota a gota a la suspensión, yodometano (1,183 ml, 19 mmol) a lo largo de 20 min. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, no se observó más progreso por análisis de HPLC. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un sólido ámbar (3,65 g, 60% de homogeneidad por NMR) que se usó inmediatamente sin purificación.

El producto crudo anterior (0,80 g, 3,47 mmol) se disolvió en MeCN (10 ml). Se añadió trietilamina (1,13 ml, 8,1 mmol) seguida por cianuro de trimetilsililo (2,13 ml, 16 mmol). Después se mantuvo la solución a reflujo durante 19 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se sofocó la reacción por la adición lenta de NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró hasta un residuo que se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice usando EtOAc al 15% en hexano (0,285 g).

El nitrilo (0,300 g, 1,254 mmol) se suspendió en EtOH (15 ml) y se hizo burbujeante a su través cloruro de hidrógeno gas durante 15 min para dar una solución transparente. Después se mantuvo la solución a reflujo durante 1,5 h hasta que la TLC demostró la conversión completa del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó la solución con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15-20% en hexano) para dar el éster etílico deseado como una goma de color amarillo pálido (0,227 g).

El éster obtenido anteriormente (0,100 g, 0,35 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se añadió perbromuro de hidrobromuro de piridinio (0,200 g, 0,532 mmol). Se agitó la mezcla a 65°C en un vial sellado durante 16 h (>80% de conversión). Se evaporó la solución y se recogió el residuo con EtOAc. Se lavó la solución con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15% en hexano).

## ES 2 299 588 T3

Se disolvieron el bromuro obtenido anteriormente (0,100 g, 0,274 mmol), ácido fenilborónico (0,049 g, 0,4 mmol) y cloruro de litio (0,019 g, 0,45 mmol) en una mezcla de tolueno (2 ml), EtOH (2 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (0,43 ml). Se desgasificó la mezcla haciendo pasar argón gas a través de la solución durante 30 min, y se añadió tetrakistrifenil-fosfina-paladio (0,035 g, 0,03 mmol). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 18 h después de cuyo punto se añadió 5 más catalizador (0,035 g, 0,03 mmol). Después de mantener a reflujo durante 2 h adicionales, se separó el EtOH a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la solución con HCl al 10% acuoso y salmuera, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Por separación de los compuestos volátiles a presión reducida se obtuvo una goma naranja que se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice usando EtOAc al 20% en hexano (0,105 g, crudo).

10 El éster parcialmente purificado obtenido anteriormente (0,100 g, 0,276 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (2 ml) y EtOH (2 ml). Se añadió NaOH 1 N (2,8 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con HCl al 10% acuoso. El producto se extrajo con EtOAc (3X), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe.

15 Ejemplo 23

### *Inhibición de la actividad de la RNA-polimerasa RNA-dependiente NS5B*

20 Los compuestos de la invención se ensayaron en cuanto a la actividad inhibidora frente a la polimerasa RNA-dependiente (NS5B) del virus de la hepatitis C, según el siguiente ensayo:

Los substratos son:

25 un cebador RNA-oligo-uridilato (u oligo-uridin-monofosfato) (oligo-U) de 12 nucleótidos modificado con biotina en la posición 5'C libre;

un molde complementario de poli-adenilato (o adenosina-monofosfato) (PolyA) de longitud heterogénea (1000-10000 nucleótidos); y

30 UTP-[5,6 <sup>3</sup>H].

La actividad de la polimerasa se mide como la incorporación de UMP-[5,6 <sup>3</sup>H] a la cadena elongada desde el cebador oligo-U. El producto de la reacción marcado con <sup>3</sup>H se captura mediante perlas SPA recubiertas con estreptavidina y se cuantifica sobre el TopCount.

35 Todas las soluciones se prepararon a partir de agua MilliQ tratada con DEPC [se añaden 2 ml de DEPC a 1 litro de agua MilliQ; se agita vigorosamente la mezcla para disolver el DEPC, después se autoclava a 121°C durante 30 minutos].

40 **Enzima:** La NS5B de HCV de longitud completa (SEQ ID NO.1) se purificó como una proteína de fusión con hexa-histidina en N-terminal a partir de células de insectos infectadas con baculovirus. La enzima se puede mantener a -20°C en tampón de conservación (véase más adelante). Bajo estas condiciones se encontró que se mantiene la actividad durante al menos 6 meses.

45 **Sustratos:** Se disolvieron en agua el cebador biotinilado oligo-U<sub>12</sub>, el molde Poli(A), y el UTP-[5,6 <sup>3</sup>H]. Las soluciones se pueden mantener a -80°C.

*Tampón de ensayo:*

Tris-HCl 20 mM pH 7,5

50 MgCl<sub>2</sub> 5 mM  
KCl 25 mM  
EDTA 1 mM  
DTT 1 mM

55 *Tampón de conservación de la NS5B:* NS5B 0,1 μM  
Tris-HCl 25 mM pH 7,5  
NaCl 300 mM  
DTT 5 mM  
EDTA 1 mM  
60 *n*-dodecil-maltósido al 0,1%  
glicerol al 30%

# ES 2 299 588 T3

*Cóctel del compuesto de ensayo:* Inmediatamente antes de un ensayo, se disolvieron los compuestos de ensayo de la invención en tampón de ensayo que contiene DMSO al 15%.

5 *Cóctel del sustrato:* Inmediatamente antes de un ensayo, se mezclaron los sustratos en tampón de ensayo a las siguientes concentraciones:

Componente	Concentración en el cóctel del sustrato	Concentración final de ensayo
RNAasin™	0,5 U/ µl	1,67 U/ µl
Cebador biotina-oligo-U <sub>12</sub>	3 ng/µl	1 ng/ µl
Molde PolyA	30 ng/ µl	10 ng/ µl
UTP-[5,6- <sup>3</sup> H] 35 Ci/mmol	0,025 µCi/ µl	0,0083 µCi/ µl 0,25 µM
UTP	2,25 µM	0,75 µM

*Cóctel de la enzima:* Inmediatamente antes de un ensayo, se preparó el cóctel de RNA-polimerasa (NS5B) en tampón de ensayo con las siguientes especificaciones:

Componente	Concentración en el cóctel
Tris-HCl a pH 7,5	20 mM
MgCl <sub>2</sub>	5 mM
KCl	25 mM
EDTA	1 mM
DTT	1 mM
n-dodecil-maltósido	1 %
NS5B	30 nM

Protocolo:

50 La reacción de ensayo se realizó en Microfluor™ con placas de fondo en "U" blanco (Dinotech™ #7105), añadiendo sucesivamente:

55 20 µl del cóctel del compuesto de ensayo;

20 µl del cóctel del sustrato; y

20 µl del cóctel de la enzima

60 ([NS5B] final en el ensayo = 10 nM; [n-dodecil-maltósido] final en el ensayo = 0,33%; DMSO final en el ensayo = 5%).

65 Se incubó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió solución STOP (20 µl; EDTA 0,5 M, tRNA 150 ng/µl), seguido por 30 µl de perlas PVT recubiertas con estreptavidina (8 mg/ml en Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, KCl 25 mM, Na<sub>3</sub>N al 0,025%). Se agitó después la placa durante 30 minutos. Se añadió una solución de CsCl (70 µl, 5 M), para alcanzar una concentración de CsCl de 1,95 M. Se dejó después la mezcla en reposo durante 1 hora. Las perlas se contaron después sobre un instrumento TopCount™ de Hewlett Packard usando el siguiente protocolo:

## ES 2 299 588 T3

Modo de los datos: cuentas por minuto

Escintilador: liq/plast

5 Intervalo de energía: baja

Modo de la eficiencia: normal

10 Región: 0-50

10 Separación entre cuentas: 5 minutos

Tiempo de la cuenta: 1 minuto

15 Resultados esperados: 6000 cpm/pocillo

200 cpm/pocillo para el control sin enzima.

20 Basándose en los resultados a diez concentraciones diferentes del compuesto de ensayo, se representaron las curvas estándar concentración-% de inhibición y se analizaron para determinar las IC<sub>50</sub> de los compuestos de la invención. Para algunos compuestos, se estimó la IC<sub>50</sub> a partir de dos puntos.

25 Ejemplo 24

### *Especificidad de inhibición de la RNA-polimerasa RNA-dependiente NS5B*

30 Los compuestos de la invención se ensayaron en cuanto a actividad inhibidora frente a la RNA-polimerasa RNA-dependiente del virus de la polio y la RNA-polimerasa II DNA-dependiente del timo de ternera en el formato que se ha descrito para la polimerasa de HCV con la excepción de que se usó otra polimerasa en lugar de la polimerasa NS5B del HCV.

35 Ejemplo 25

### *Ensayo de replicación del RNA de HCV basado en células*

#### *Cultivo celular*

40 Las células Huh7 que mantienen establemente un replicón de HCV subgenómico se establecieron como se ha descrito previamente (Lohman *et al.*, 1999, Science **285**: 110-113) y se designaron como la línea celular S22.3. Las células S22.3 se mantienen en medio Earle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con FBS al 10% y 1 mg/ml de neomicina (Medio Estándar). Durante el ensayo, se usó medio DMEM suplementado con FBS al 10%, que 45 contiene DMSO al 0,5% y que carece de neomicina (Medio de Ensayo). 16 horas antes de la adición del compuesto, las células S22.3 se tripsinan y se diluyen a 50.000 células/ml en Medio Estándar. Se distribuyen 200 µl (10.000 células) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se incubó después la placa a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5% hasta el día siguiente.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

# ES 2 299 588 T3

## *Reactivos y materiales*

5	<b>Producto</b>	<b>Compañía</b>	<b>Nº de catálogo</b>	<b>Almacenamiento</b>
10	DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4 °C
15	DMSO	Sigma	D-2650	Temp. amb.
20	Dulbecco con PBS	Gibco-BRL	14190-136	Temp. amb.
25	Suero fetal bovino	Bio-Whittaker	14-901F	-20 °C/4 °C
30	Neomicina (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20 °C/4 °C
	Tripsina-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20 °C/4 °C
	Placas de 96 pocillos	Costar	3997	Temp. amb.
	Unidad de filtración, PVDF 0,22 µm	Millipore	SLGV025LS	Temp. amb.
	Placa de titulación con pocillos profundos de poli- propileno	Beckman	267007	Temp. amb.

## *Preparación del compuesto de ensayo*

35 Se añadieron 10 µl del compuesto de ensayo (en DMSO al 100%) a 2 ml de Medio de Ensayo para una concentración final de DMSO del 0,5% y se sonicó la solución durante 15 min y se filtró a través de una unidad de filtración Millipore 0,22 µM. Se transfirieron 900 µl a una fila A de una placa de titulación con pocillos profundos de polipropileno. Las filas B a H, contienen alícuotas de 400 µl de Medio de Ensayo (que contiene DMSO al 0,5%), y se usan para preparar diluciones seriadas (1/2) transfiriendo 400 µl de fila a fila (no se incluyó ningún compuesto en la fila H).

40

## *Aplicación del compuesto de ensayo a las células*

45 Se aspiró el medio de cultivo celular de la placa de 96 pocillos que contiene las células S22.3. Se transfirieron 175 µl de Medio de Ensayo con la apropiada dilución del compuesto de ensayo desde cada pocillo de la placa del compuesto al correspondiente pocillo de la placa del cultivo celular (se usó la fila H como el “control de no-inhibición”). La placa de cultivo celular se incubó a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5% durante 72 horas.

50

## *Extracción de RNA celular total*

Después del periodo de incubación de 72 horas, se extrajo el RNA celular total de las células S22.3 de la placa de 96 pocillos usando el kit RNeasy 96 (Qiagen®, RNeasy Handbook, 1999). Brevemente, se separó completamente el medio de ensayo de las células y se añadieron a cada pocillo de la placa de cultivo celular de 96 pocillos 100 µl de tampón RLT (Qiagen®) que contiene β-mercaptoetanol 143 mM. Se agitó suavemente la microplaca durante 20 segundos. Se añadieron entonces 100 µl de etanol al 70% a cada pocillo de la microplaca, y se mezclaron por medio de una pipeta. Se separó el lisado y se aplicó a los pocillos de una placa RNeasy 96 (Qiagen®) que se colocó en la parte superior de un Square-Well Block de Qiagen®. La placa RNeasy 96 se selló con un precinto y el Square-Well Block con la placa RNeasy 96 se cargó sobre el soporte y se puso en una cubeta giratoria de una centrífuga 4K15C. Se centrifugó la muestra a 6000 rpm (~5600 x g) durante 4 min a temperatura ambiente. Se separó el precinto de la placa y se añadieron 0,8 ml de tampón RW1 (kit RNeasy 96 de Qiagen®) a cada pocillo de la placa RNeasy 96. La placa RNeasy 96 se selló con un nuevo precinto y se centrifugó a 6000 rpm durante 4 min a temperatura ambiente. La placa RNeasy 96 se colocó en la parte superior de otro Square-Well Block limpio, se separó el precinto y se añadieron 0,8 ml de tampón RPE (kit RNeasy 96 de Qiagen®) a cada pocillo de la placa RNeasy 96. La placa RNeasy 96 se selló con un nuevo precinto y se centrifugó a 6000 rpm durante 4 min a temperatura ambiente. Se separó el precinto y se añadieron otros 0,8 ml de tampón RPE (kit RNeasy 96 de Qiagen®) a cada pocillo de la placa RNeasy 96. La placa RNeasy 96 se selló con un nuevo precinto y se centrifugó a 6000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente. Se separó el precinto, se colocó la placa RNeasy 96 en la parte superior de una gradilla que contiene una colección

## ES 2 299 588 T3

de microtubos de 1,2 ml. Se eluyó el RNA añadiendo 50  $\mu$ l de agua libre de RNasa a cada pocillo, sellando la placa con un nuevo precinto y se incubó durante 1 min a temperatura ambiente. Después se centrifugó la placa a 6000 rpm durante 4 min a temperatura ambiente. La etapa de elución se repitió con un segundo volumen de 50  $\mu$ l de agua libre RNasa. Los microtubos con el RNA celular total se mantuvieron a -70°C.

5

### Cuantificación del RNA celular total

Se cuantificó el RNA en el sistema STORM® (Molecular Dynamics®) usando el RiboGreen® RNA Quantification Kit (Molecular Probes®). Brevemente, se diluyó el reactivo RiboGreen 200-veces en TE (Tris-HCl 10 mM pH =7,5, EDTA 1 mM). En general, se diluyeron 50  $\mu$ l de reactivo en 10 ml de TE. Una curva estándar de RNA ribosómico se diluyó en TE hasta 2  $\mu$ g/ml y después, cantidades pre-determinadas (100, 50, 40, 20, 10, 5, 2 y 0  $\mu$ l) de la solución de RNA ribosómico se transfirieron a una nueva placa de 96 pocillos (COSTAR # 3997) y se completó el volumen a 100  $\mu$ l con TE. Generalmente, la columna 1 de la placa de 96 pocillos se usó para la curva estándar y los otros pocillos se usan para las muestras de RNA a ser cuantificadas. Se transfirieron 10  $\mu$ l de cada muestra de RNA que va a ser cuantificada, al correspondiente pocillo de la placa de 96 pocillos y se añadieron 90  $\mu$ l de TE. Se añadió a cada pocillo de la placa de 96 pocillos un volumen (100  $\mu$ l) de reactivo RiboGreen diluido y se incubó durante 2 a 5 minutos a temperatura ambiente, protegido de la luz (una muestra de 10  $\mu$ l de RNA en un volumen final de 200  $\mu$ l genera una dilución 20X). La intensidad de fluorescencia de cada pocillo se midió en el sistema STORM® (Molecular Dinamics®). Se creó una curva estándar basándose en las cantidades conocidas del RNA ribosómico y las intensidades fluorescentes resultantes. La concentración de RNA en las muestras experimentales se determinó a partir de la curva estándar y se corrigió para la dilución 20X.

### 25 Reactivos y materiales

30	Producto	Compañía	Nº de catálogo	Almacenamiento
35	DEPC	Sigma	D5758	4 °C
40	EDTA	Sigma	E5134	Temp. amb.
45	Trizma-Base	Sigma	T8524	Temp. amb.
	Trizma-HCl	Sigma	T7149	Temp. amb.
	Collection Tube Strips	Qiagen	19562	Temp. amb.
	Ribogreen RNA Quantification Kit	Molecular Probe	R11490	-20 °C
	RNeasy 96 Kit	Qiagen	74183	Temp. amb.
	Square-Well Blocks	Qiagen	19573	Temp. amb.

50

### PCR en tiempo real (RT-PCR)

La RT-PCR en tiempo real se realizó en el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7700 usando el Kit Taq-Man EZ RT-PCR de Perkin-Elmer Applied Biosystems®. Se optimizó la RT-PCR para la cuantificación del 5' IRES del RNA de HCV usando la tecnología Taqman (Roche MolecularDiagnostics Systems) similar a la técnica previamente descrita (Martell *et al.*, 1999, J. Clin. Microbiol. 37: 327-332). El sistema se aprovecha de la actividadadnucleolítica en 5'-3' de la DNA-polimerasa AmpliTaq. Brevemente, el método utiliza una sonda de hibridización fluorogénica con doble marca (sonda PUTR) que específicamente se alinea con el molde entre los cebadores de la PCR (cebadores 8125 y 7028).El extremo 5' de la sonda contiene un marcador fluorescente (6-carboxifluoresceína[FAM]) y el extremo 3' contiene un sofocador fluorescente (6-carboxitetrametilrrodamina[TAMRA]). El espectro de emisión del marcador FAM fue suprimido por el sofocador sobre la sonda de hibridización intacta. La degradación por la nucleasa de la sonda de hibridización libera al marcador,dando como resultado un aumento de la emisión de fluorescencia. El detector de secuencias ABI Prism 7700 mide el aumento de la emisión de fluorescencia continuamente durante la amplificación por la PCR de tal modo que el producto amplificado fue directamente proporcional a la señal. Se analizó el gráfico de la amplificación al principio de la reacción en un punto que representa la faselogarítmica de acumulación del producto. Se definió como el umbral del ciclo ( $C_T$ ), un punto que representa un umbral definido de detección del incremento de la señal fluorescente asociado con el crecimiento exponencial del producto de laPCR para el detector de secuencias.

## ES 2 299 588 T3

Los valores de  $C_T$  son inversamente proporcionales a la cantidadde entrada del RNA de HCV; de tal modo que bajo condiciones idénticas de PCR, cuanto más grande es la concentración de partida del RNA de HCV,más bajo es el  $C_T$ . Se creó una curva estándar automáticamente mediante el sistema de detección ABI Prism 7700 representando el  $C_T$  frente a cada dilución estándarde concentración conocida del RNA de HCV.

5 Las muestras de referencia para la curva estándar se incluyen en cada placa de RT-PCR. El replicón del RNA de HCV se sintetizó (por transcripción T7) *in vitro*, se purificó y se cuantificó por OD<sub>260</sub>. Considerando que 1  $\mu$ g de este RNA = 2,15 X 10<sup>11</sup> copias de RNA, se hacen diluciones para tener 10<sup>8</sup>, 10<sup>7</sup>, 10<sup>6</sup>, 10<sup>5</sup>, 10<sup>4</sup>, 10<sup>3</sup> o 10<sup>2</sup> copias genómicas de RNA/5  $\mu$ l. El RNA celular total de Huh-7 se incorporó también con cada dilución (50 ng/5  $\mu$ l). Se reunieron 5  $\mu$ l de 10 cada estándar de referencia (replicón de HCV + RNA de Huh-7) con 45  $\mu$ l del *Reactivo Mix*, y se usó en la reacción en tiempo real RT-PCR.

15 La reacción en tiempo real RT-PCR se realizó para las muestras experimentales que se purificaron en placas de 96 pocillos RNeasy reuniendo 5  $\mu$ l de cada muestra de RNA celular total con 45  $\mu$ l de *Reactivo Mix*.

### *Reactivos y materiales*

Producto	Compañía	Nº de catálogo	Almacenamiento
TaqMan EZ RT-PCR Kit	PE Applied Biosystems	N808-0236	-20 °C
MicroAmp Optical Caps	PE Applied Biosystems	N801-0935	Temp. amb.
MicroAmp Optical 96-Well Reaction Plate	PE Applied Biosystems	N801-0560	Temp. amb.

### *Preparación del Reactivo Mix*

Componente	Volumen para una muestra ( $\mu$ l)	Volumen para una placa ( $\mu$ l) (91 muestras + volumen muerto)	Concentración final
Agua libre de RNasa	16,5	1617	
Tampón 5X TaqMan EZ	10	980	1X
Mn(OAc) <sub>2</sub> (25 mM)	6	588	3 mM
dATP (10 mM)	1,5	147	300 $\mu$ M
dCTP (10 mM)	1,5	147	300 $\mu$ M
dGTP (10 mM)	1,5	147	300 $\mu$ M
dUTP (20 mM)	1,5	147	600 $\mu$ M
Cebador directo (10 $\mu$ M)	1	98	200 nM
Cebador inverso (10 $\mu$ M)	1	98	200 nM
Sonda PUTR (5 $\mu$ M)	2	196	200 nM
DNA-polimerasa rTth (2,5 U/ $\mu$ l)	2	196	0,1 U/ $\mu$ l
AmpErase UNG (1U/ $\mu$ l)	0,5	49	0,01 U/ $\mu$ l
<b>Volumen total</b>	<b>45</b>	<b>4410</b>	

# ES 2 299 588 T3

Secuencia del cebador directo (SEQ ID. 2): 5'-ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT-3'

Secuencia del cebador inverso (SEQ ID NO. 3): 5'-TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG-3'

5 Nota: Estos cebadores amplifican una región de 256-nt presente dentro de la región en 5' no traducida de HCV.

Secuencia de la sonda PUTR (SEQ ID NO. 4): **6FAM** -TGG TCT GCG GAA CCG GTG AGT ACA CC-

10 **TAMRA**

Controles sin molde (NTC): En cada placa, se usan 4 pocillos como "NTC". Para estos controles, se añaden 5  $\mu$ l de agua al pocillo en lugar de RNA.

15 Condiciones del ciclo térmico:

20 50 °C 2 min

60 °C 30 min

95 °C 5 min

25 95 °C 15 s      }  
60 °C 1 min      } para 2 ciclos

30 90 °C 15 s      }  
60 °C 1 min      } para 40 ciclos

Después de la terminación de la reacción RT-PCR el análisis de los datos requiere la fijación de la señal umbral de fluorescencia para la placa de PCR y se construyó una curva estándar representando el valor Ct frente al número de copias de RNA usados en cada reacción de referencia. Los valores Ct obtenidos para las muestras de ensayo se usan para interpolar un número de copias de RNA basándose en la curva estándar.

Finalmente, el número de copias de RNA se normalizó (basándose en la cuantificación de RNA por RiboGreen del total de RNA extraído del pocillo del cultivo celular) y se expresó como equivalentes genómicos/ $\mu$ g de RNA total [ge/ $\mu$ g].

El número de copias de RNA [g.e./ $\mu$ g] de cada pocillo de la placa del cultivo celular fue una medida de la cantidad de replicación del RNA de HCV en presencia de diferentes concentraciones de inhibidor. El % de inhibición se calculó con la siguiente ecuación:

$$45 \quad 100 - [(g.e./\mu g \text{ inh})/(g.e./\mu g \text{ ctl}) \times 100].$$

50 Se aplicó a los datos de inhibición-concentración una curva no lineal ajustada con el modelo Hill, y se calculó el 50% de concentración efectiva ( $EC_{50}$ ) mediante el uso del software SAS (Statistical Software System; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

En la Tabla 1 que sigue, se aplican los siguientes intervalos:

55  $IC_{50}$ : A =  $\geq 1 \mu M$ ; B =  $1 \mu M$ - $500 nM$ ; y C <  $500 nM$ .

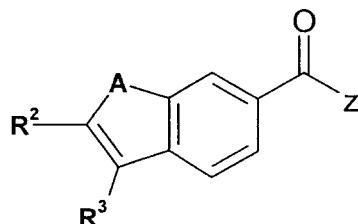
$Ec_{50}$ : A =  $\geq 1 \mu M$ ; y B =  $< 1 \mu M$

60

65

## ES 2 299 588 T3

TABLA 1



Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
101	N-Me	Fenilo	Ciclohexilo	OH	A1,51	--	334,1
102	NH		Ciclohexilo	OH	A 1,41	A 2,4	310,0
103	NH		Ciclohexilo	OH	A 3,23	--	308,0
104	NH		ciclohexilo	OH	A 3,4	--	324,0 (M-H)
105	NH	Br	ciclohexilo	OH	A23	--	319,9
106	N-Me		ciclohexilo	OH	B 0,396	A 1,1	335,2
107	N-Me		ciclohexilo	OH	B 0,46	A 5,85	324,1
108	N-Me		ciclohexilo	OH	B 0,648	B 0,8	349,1
109	N-Me		ciclohexilo	OH	C 0,313	A 5	336,1
110	NH		ciclopentilo	OH	C 0,47	--	296,0
111	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,334	A 8,5	310,0

10

15

20

25

30

35

40

45

50

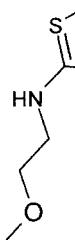
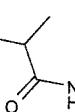
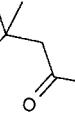
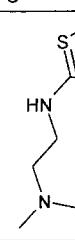
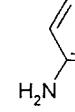
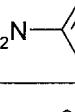
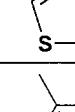
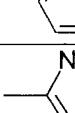
55

60

65

Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>	
5	112	N-Me		ciclohexilo	OH	C 0,384	A 1,5	350,1
10	113	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,495	--	336,1
15	114			ciclohexilo	OMe	A >20	A 11,3	382
20	115	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,857	A 13	321
25	116			ciclohexilo	OH	C 0,207	--	368,1
30	117	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,423	A >5,5	327,1
35	118	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,428	A 3,8	384,1
40	119	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,9	A >5,1	356,2
45	120	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1,22	--	370,2
50	121	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,723	A 9,1	341,1
55	122	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1,56	--	384,2
60								

ES 2 299 588 T3

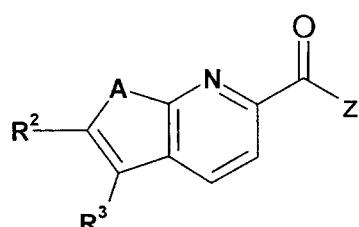
Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>	
5	123	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,394	A 4,6	400,2
10	124	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1	--	384,1
15	125	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1,13	--	440,2
20	126	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1,3	--	426,2
25	127	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,134	A 1,3	413,2
30	128	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,12	A 8,9	311,1
35	129	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,6	A 7,9	327,1
40	130	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1,12	--	335,2
45	131	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,542	A 3	335,2
50	132	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,488	A 11	326,1
55	133	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,509	A 3,8	335,2
60	134	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,942	--	335,2

Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>	
5	135	N-Me		ciclopentilo	OH	C 0,204	A 6	322,2
10	136	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,836	--	399,1
15	137	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,87	--	366,1
20	138	S		ciclopentilo	OH	A 10	A 9,8	324,1
25	139	N-Me		ciclohexilo	OH	C 0,361	--	356,1
30	140	S		ciclopentilo	OH	A 2,12	--	331,1
35	141	O		ciclopentilo	OH	A 5	A 11,3	308,2
40	142	NH		ciclohexilo	OH	A 3,55	--	321,1
45	143			ciclohexilo	OH	B 0,975	--	379,2
50	144	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1,05	--	355,0
55	145	NH		ciclopentilo	OH	A 3,44	A 5,1	307,1
60	146			ciclohexilo	OH	A 10,2	--	471,1
65	147	N-Me		ciclopentilo	OH	A 1,5	--	351,1
	148	N-Me		ciclopentilo	OH	B 0,926	--	339,1

ES 2 299 588 T3

Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
149			ciclohexilo	OH	B 0,915	--	457,2
150	N-Me			OH	--	--	319,0

TABLA 2



Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
201	N-Me	Fenilo	ciclohexilo	OH	A2,3	--	335,3
202	N-Me		ciclohexilo	OH	A 1,15	--	325,2

45

50

55

60

65

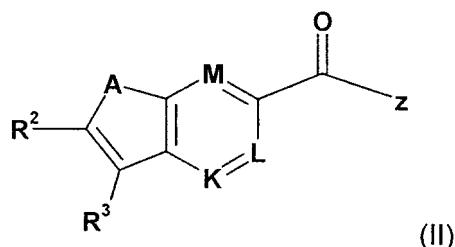
## REIVINDICACIONES

1. Un enantiómero, diastereoisómero o tautómero de un compuesto, representado por la fórmula (II):

5

10

15



en la que:

A es O, S, NR<sup>1</sup>, o CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por: H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con:

- halógeno, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup> o N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>11</sup> y cada R<sup>12</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het, estando dichos arilo o Het opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>; o
- ambos R<sup>12</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ambos ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;

R<sup>2</sup> se selecciona entre: H, halógeno, R<sup>21</sup>, OR<sup>21</sup>, SR<sup>21</sup>, COOR<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>22</sup> o NR<sup>22</sup>C(O)NR<sup>22</sup> donde R<sup>21</sup> y cada R<sup>22</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo, alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros o Het, estando dichos R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> opcionalmente sustituidos con R<sup>20</sup>, o ambos R<sup>22</sup> se unen entre sí para formar con el nitrógeno al que están ligados un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;

donde R<sup>10</sup> y R<sup>20</sup> son cada uno:

- 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, OPO<sub>3</sub>H, NO<sub>2</sub>, ciano, azido, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o C(=NH)NHCO-alquilo (C<sub>1-6</sub>); o
- 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre:
  - a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) o haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), espirocicloalquilo C<sub>3-7</sub> que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos, alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - b) OR<sup>104</sup> donde R<sup>104</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - c) OCOR<sup>105</sup> donde R<sup>105</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>) Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup> donde cada R<sup>108</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o ambos R<sup>108</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde R<sup>111</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, y R<sup>112</sup> es H, CN, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, COOR<sup>115</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup> donde R<sup>115</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

60

65

# ES 2 299 588 T3

- f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, donde R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>118</sup> se une covalentemente con R<sup>119</sup> y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;
- o R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup> donde R<sup>121</sup> y R<sup>122</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), un arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- o R<sup>122</sup> es OR<sup>123</sup> o N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> donde R<sup>123</sup> y cada R<sup>124</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>124</sup> es OH o O(alquilo C<sub>1-6</sub>) o ambos R<sup>124</sup> se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- i) COR<sup>127</sup> donde R<sup>127</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- j) COOR<sup>128</sup> donde R<sup>128</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo y (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup> donde R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- l) arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>; y donde R<sup>150</sup> se define como:
- 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, OPO<sub>3</sub>H, NO<sub>2</sub>, ciano, azido, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o C(=NH)NHCO-alquilo (C<sub>1-6</sub>); o
  - 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:
    - a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) o haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), espirocicloalquilo C<sub>3-7</sub> que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos, alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - b) OR<sup>104</sup> donde R<sup>104</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - c) OCOR<sup>105</sup> donde R<sup>105</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup> donde cada R<sup>108</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o ambos R<sup>108</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;

# ES 2 299 588 T3

- 5 e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde R<sup>111</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, y R<sup>112</sup> es H, CN, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, COOR<sup>115</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup> donde R<sup>115</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 10 f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 15 g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, donde R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>118</sup> se une covalentemente con R<sup>119</sup> y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, o R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 20 h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup> donde R<sup>121</sup> y R<sup>122</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>, o R<sup>122</sup> es OR<sup>123</sup> o N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> donde R<sup>123</sup> y cada R<sup>124</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>124</sup> es OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o ambos R<sup>124</sup> se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 25 i) COR<sup>127</sup> donde R<sup>127</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 30 j) tetrazol, COOR<sup>128</sup> donde R<sup>128</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo y (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>; y
- 35 k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup> donde R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
- 40 50 45 55 donde R<sup>160</sup> se define como 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: tetrazol, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, COOR<sup>161</sup>, SO<sub>3</sub>H, SR<sup>161</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>161</sup>, OR<sup>161</sup>, N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>162</sup>COR<sup>162</sup> o CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;
- R<sup>3</sup> se selecciona entre cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>);

60 K es N o CR<sup>4</sup>, donde R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); o R<sup>4</sup> es OR<sup>41</sup> o SR<sup>41</sup>, COR<sup>41</sup> o NR<sup>41</sup>COR<sup>41</sup> donde cada R<sup>41</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>4</sup> es NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup> donde R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> son cada uno independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o ambos R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;

65 L es N o CR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> tiene la misma definición que R<sup>4</sup> definido antes;

M es N o CR<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> tiene la misma definición que R<sup>4</sup> definido antes;

ES 2 299 588 T3

Z es OR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) que está opcionalmente sustituido con: halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; o R<sup>6</sup> es (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo opcionalmente sustituido con: halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcanoilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-COOR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, 5 donde cada R<sup>7</sup> y cada R<sup>8</sup> son H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

o Z es NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> donde cada uno de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona entre: H, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, y (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino;

10 o una de sus sales.

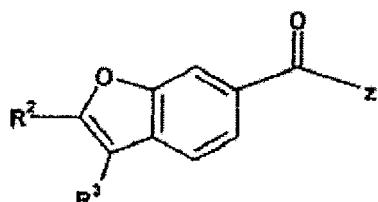
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es NR<sup>1</sup>.

15 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que M, K y L son CH o N.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que M, K y L son CH.

5. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene las siguientes fórmulas:

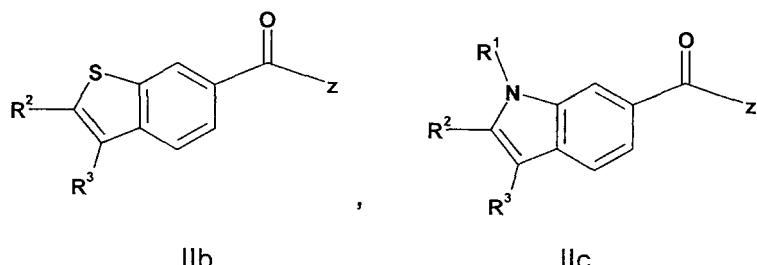
20



25

IIa

30



35

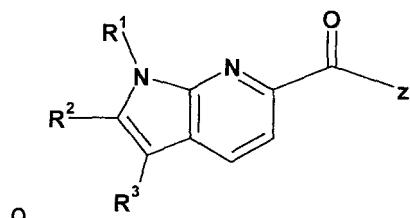
40

IIb

IIc

45

50



55

IID

en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

60 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por: H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

7. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sup>1</sup> es H, CH<sub>3</sub>, isopropilo, o isobutilo.

65 8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>.

9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>.

# ES 2 299 588 T3

10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre: H, halógeno, alquenilo (C<sub>2-6</sub>), ci-cloalquenilo (C<sub>5-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros o Het; donde los alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-7</sub>), arilo o Het están opcionalmente sustituidos con R<sup>20</sup>, donde R<sup>20</sup> se define como:

- 5 - 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, NO<sub>2</sub>, ciano, azido, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o C(=NH)NHCO-alquilo (C<sub>1-6</sub>); o
- 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre:
  - 10 a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) o haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - b) OR<sup>104</sup> donde R<sup>104</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - c) OCOR<sup>105</sup> donde R<sup>105</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>) Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup> donde cada R<sup>108</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o ambos R<sup>108</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde R<sup>111</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, y R<sup>112</sup> es H, CN, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, COOR<sup>115</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup> donde R<sup>115</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, donde R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>118</sup> se une covalentemente con R<sup>119</sup> y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, o R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;
    - 45 estando dichos alquilo, cicloalquilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het o heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup> donde R<sup>121</sup> y R<sup>122</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>, o R<sup>122</sup> es OR<sup>123</sup> o N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> donde R<sup>123</sup> y cada R<sup>124</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o R<sup>124</sup> es OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o ambos R<sup>124</sup> se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - i) COR<sup>127</sup> donde R<sup>127</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
  - j) COOR<sup>128</sup> donde R<sup>128</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo y (alquil C<sub>1-6</sub>)Het opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;

## ES 2 299 588 T3

- 5 k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup> donde R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, o ambos R<sup>129</sup> y R<sup>130</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>;
- 10 l) arilo, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)Het, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>150</sup>; donde R<sup>150</sup> es preferiblemente:
- 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, NO<sub>2</sub>, ciano o azido; o
  - 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:
    - a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) o haloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), todos ellos opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - b) OR<sup>104</sup> donde R<sup>104</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup> donde cada R<sup>108</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, Het, o ambos R<sup>108</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde R<sup>111</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), y R<sup>112</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), COOR<sup>115</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup> donde R<sup>115</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup> donde R<sup>116</sup> y R<sup>117</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;
    - g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, donde R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> son cada uno H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>118</sup> se une covalentemente con R<sup>119</sup> y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros; o R<sup>119</sup> y R<sup>120</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros;

30 40 estando dichos alquilo, cicloalquilo, y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;

45 h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup> donde R<sup>121</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;

50 i) o R<sup>122</sup> es OR<sup>123</sup> o N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> donde R<sup>123</sup> y cada R<sup>124</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o ambos R<sup>124</sup> se unen covalentemente entre sí para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;

55 j) COR<sup>127</sup> donde R<sup>127</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>;

60 k) COOR<sup>128</sup> donde R<sup>128</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), estando dichos alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) opcionalmente sustituidos con R<sup>160</sup>; y

65 donde R<sup>160</sup> se define como 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre:

halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, COOR<sup>161</sup>, OR<sup>161</sup>, N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>162</sup> COR<sup>162</sup> o CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) o (alquil C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros.

# ES 2 299 588 T3

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre: arilo o Het, cada uno opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: halógeno, haloalquilo, N<sub>3</sub>, o

- 5 a) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>);
- b) alcoxi (C<sub>1-6</sub>);
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>112</sup> es arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het; o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno, saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil-arilo o alquil-Het opcionalmente sustituidos con halógeno o:

  - OR<sup>161</sup> o N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno, saturado de 5, 6 o 7 miembros;

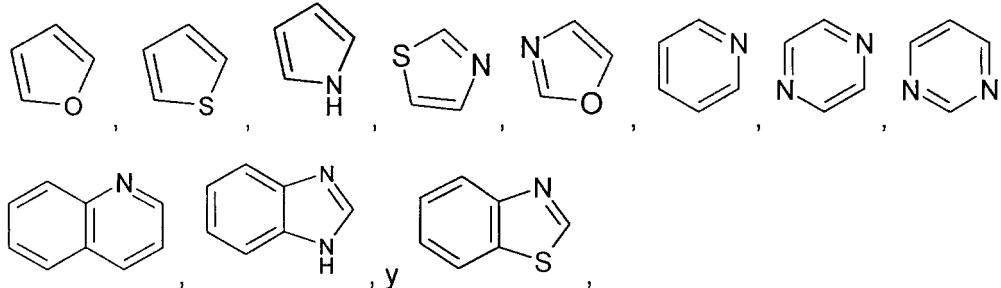
- f) NHCOR<sup>117</sup> donde R<sup>117</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>);
- i) CO-arilo; y
- k) CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo (C<sub>1-6</sub>), CON(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CONH-arilo, o CONH-(alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo.

25 12. El compuesto según la reivindicación 10, en el que R<sup>2</sup> es arilo o Het, cada uno opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: halógeno, haloalquilo, o

- a) (alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>);
- b) (alcoxi C<sub>1-6</sub>); y
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> donde ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), o R<sup>112</sup> es arilo de 6 o 10 miembros, Het, (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-Het; o ambos R<sup>111</sup> y R<sup>112</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno, saturado de 5, 6 o 7 miembros, estando cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, Het, alquil-arilo o alquil-Het; o opcionalmente sustituido con halógeno o:

  - OR<sup>161</sup> o N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>161</sup> y cada R<sup>162</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o ambos R<sup>162</sup> se unen covalentemente entre sí y con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo que contiene nitrógeno, saturado de 5, 6 o 7 miembros.

40 13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que R<sup>2</sup> es fenilo o un heterociclo seleccionado entre:



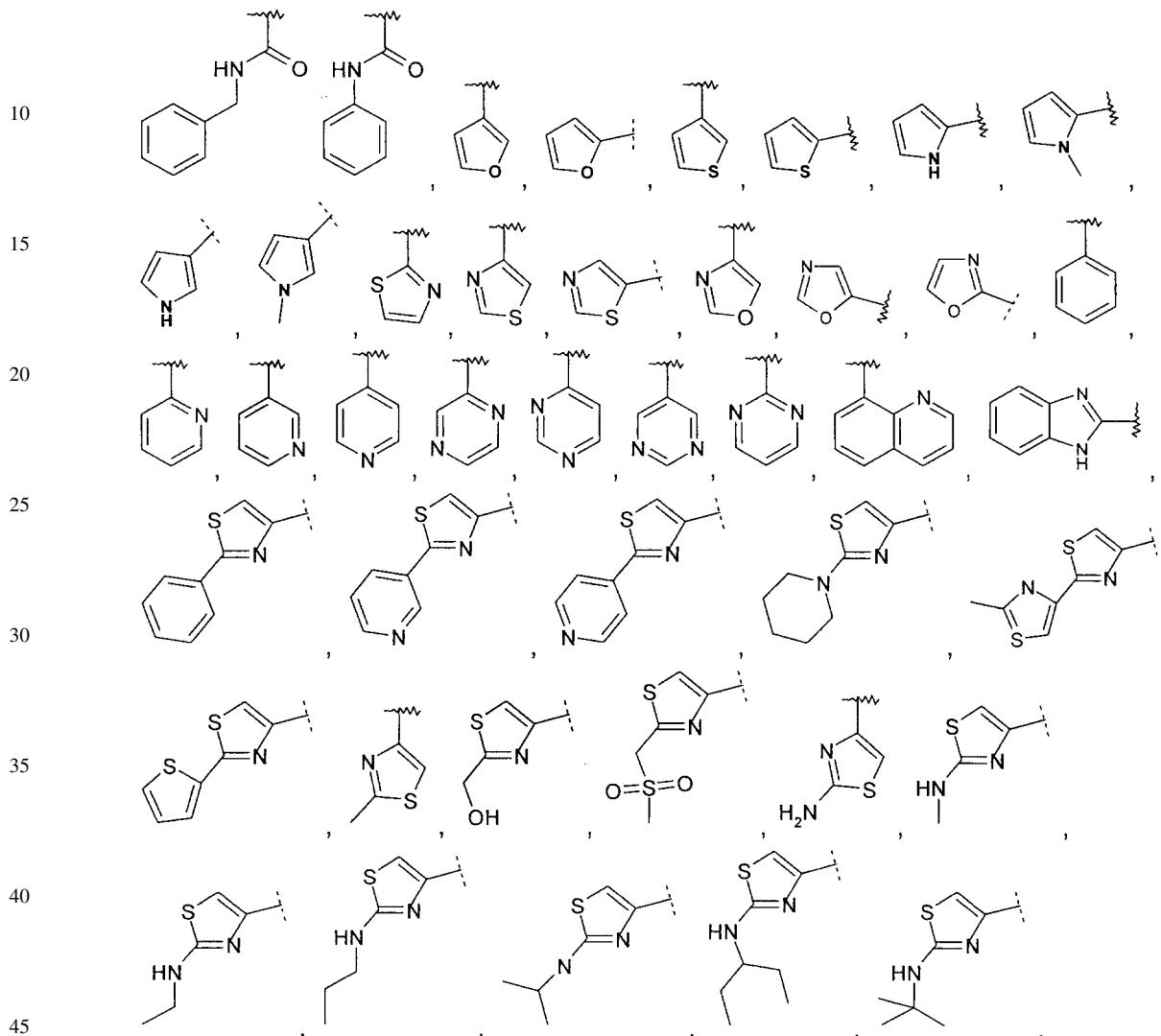
55 60 todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha definido en la reivindicación 12.

ES 2 299 588 T3

14. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre:

H, Br, CH=CH<sub>2</sub>,

5



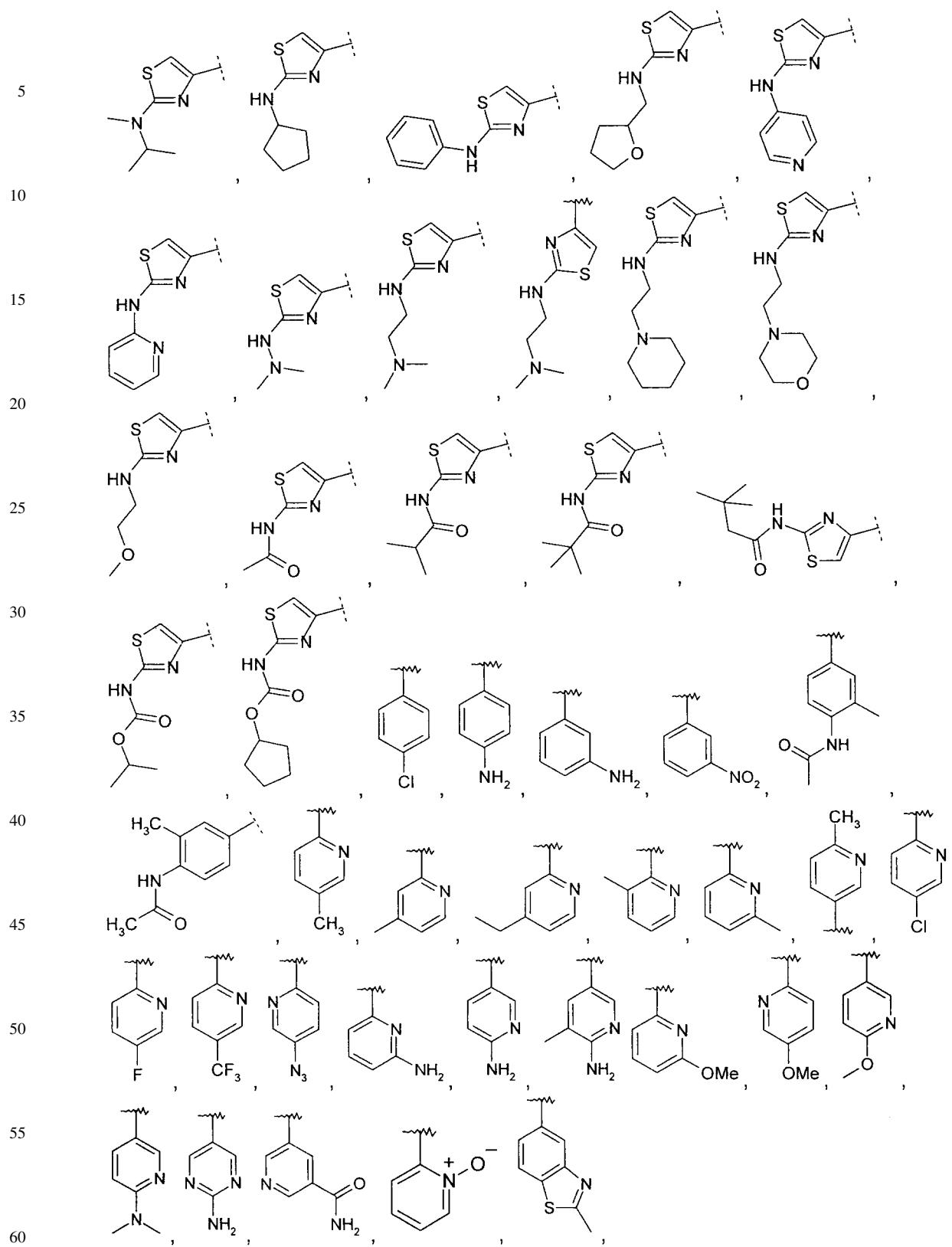
50

55

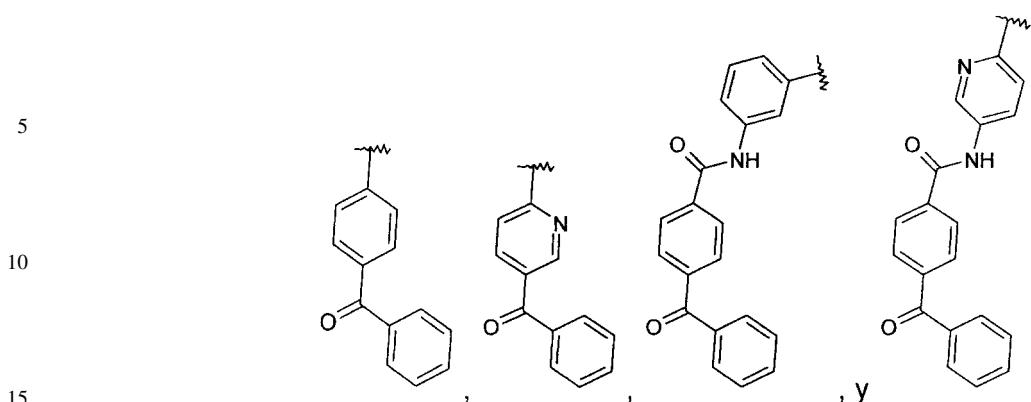
60

65

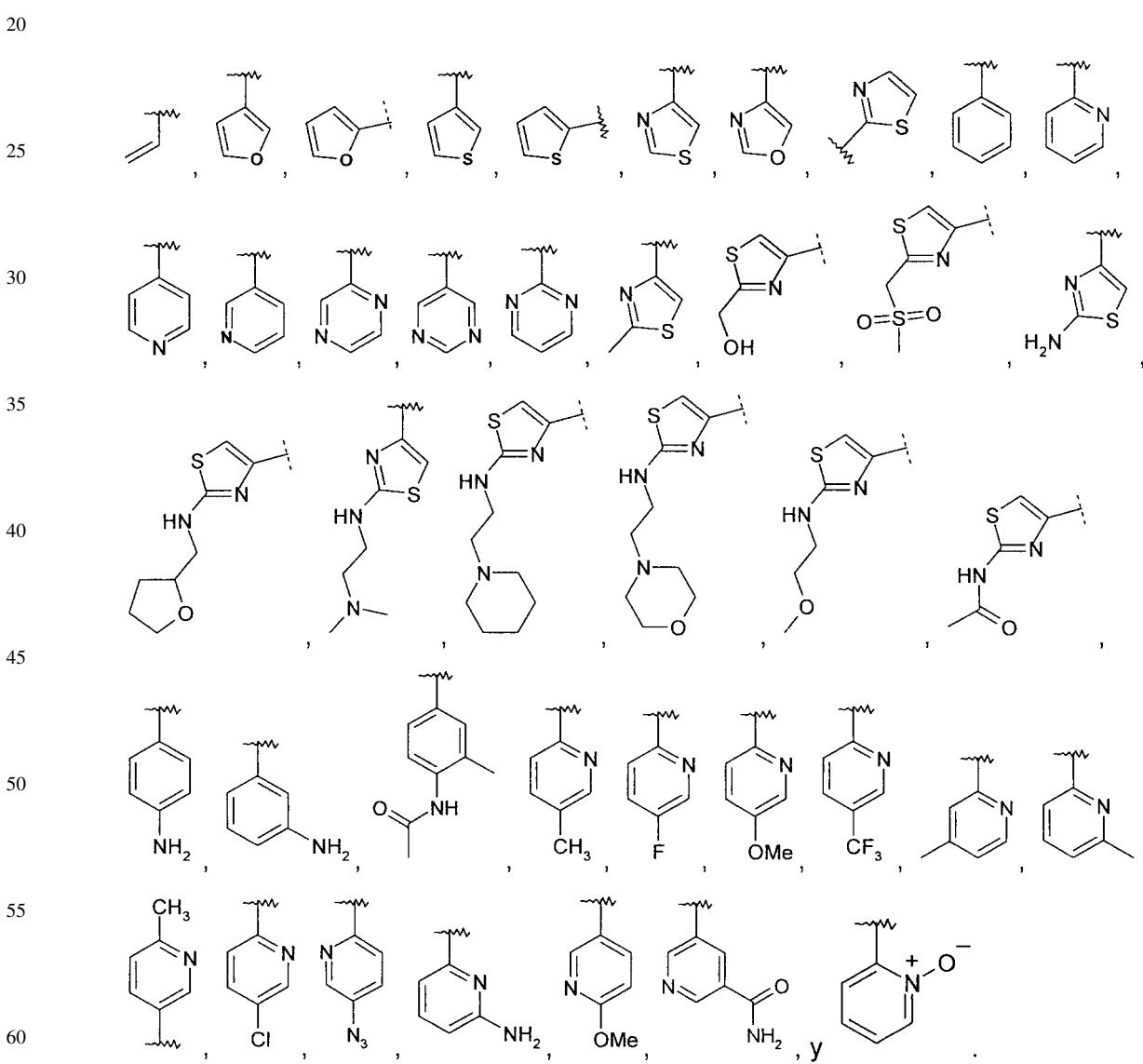
ES 2 299 588 T3



ES 2 299 588 T3

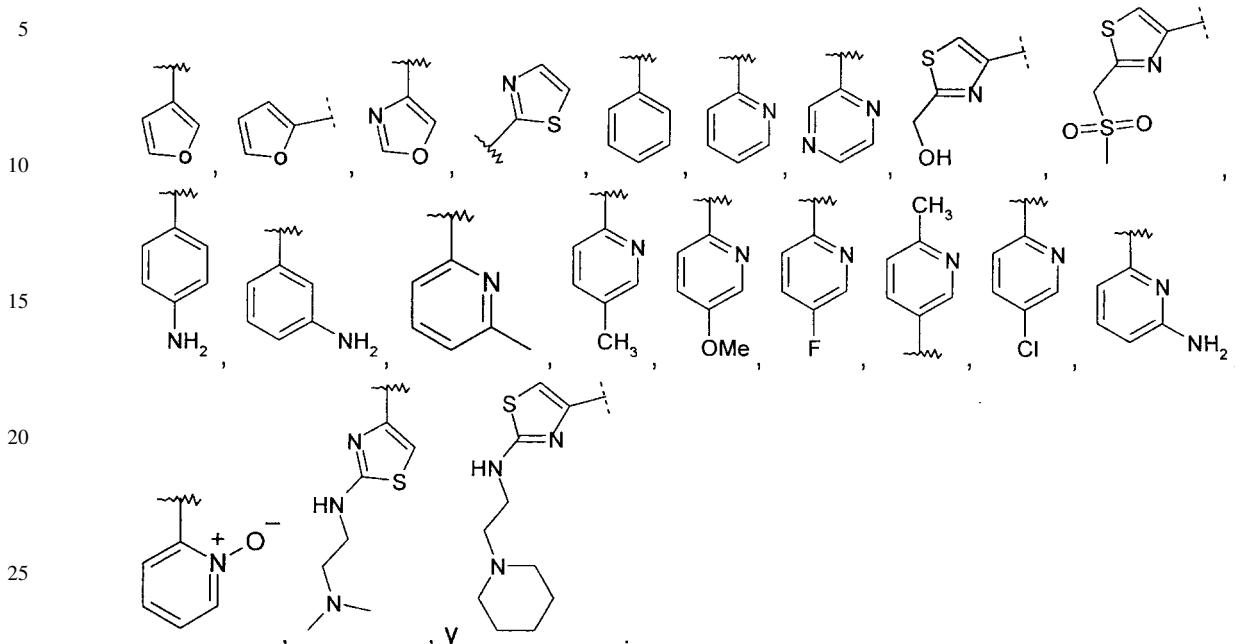


15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que  $R^2$  se selecciona entre:



ES 2 299 588 T3

16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre:



30 17. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es ciclopentilo, o ciclohexilo.

18. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es OR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) que está opcionalmente sustituido con: halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, y (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; o R<sup>6</sup> es (alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo opcionalmente sustituido con: halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcanoilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-COOR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde cada R<sup>7</sup> y cada R<sup>8</sup> son H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

40 o Z es NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> donde cada uno de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona entre: H, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, carboxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, y (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino.

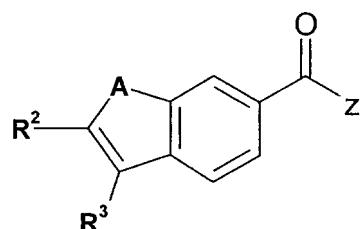
45 19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que Z es OH o O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o Z es NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> donde R<sup>9</sup> es H y R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20. El compuesto según la reivindicación 19, en el que Z es OH.

21. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la fórmula:

50

55

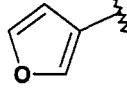
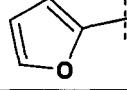
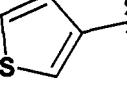
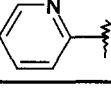
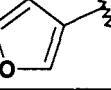
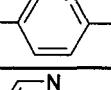
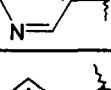
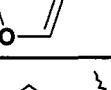
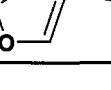


60

en la que A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z son como se definen a continuación:

65

## ES 2 299 588 T3

Comp. N°	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
101	N-Me	fenilo	ciclohexilo	OH
102	NH		ciclohexilo	OH
103	NH		ciclohexilo	OH
104	NH		ciclohexilo	OH
105	NH	Br	ciclohexilo	OH
106	N-Me		ciclohexilo	OH
107	N-Me		ciclohexilo	OH
108	N-Me		ciclohexilo	OH
109	N-Me		ciclohexilo	OH
110	NH		ciclopentilo	OH
111	N-Me		ciclopentilo	OH

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

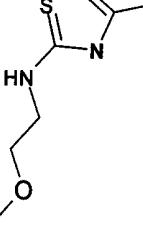
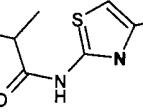
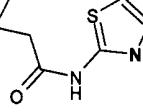
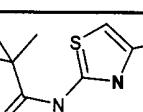
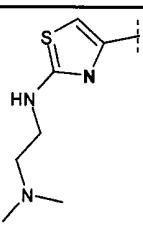
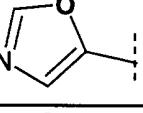
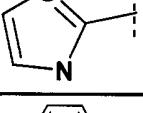
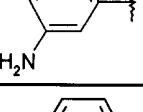
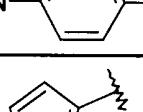
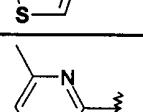
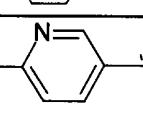
55

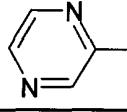
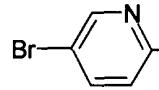
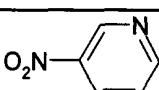
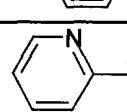
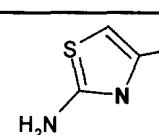
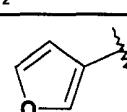
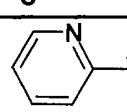
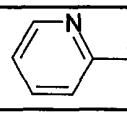
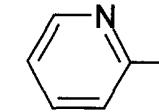
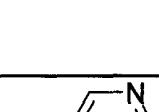
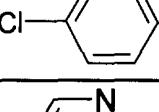
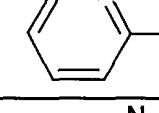
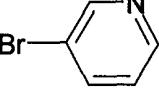
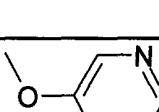
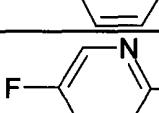
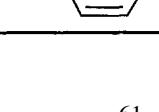
60

65

Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
5 112	N-Me		ciclohexilo	OH ;
10 113	N-Me		ciclopentilo	OH ;
15 114			ciclohexilo	OMe ;
20 115	N-Me		ciclopentilo	OH ;
25 116			ciclohexilo	OH ;
30 117	N-Me		ciclopentilo	OH ;
35 118	N-Me		ciclopentilo	OH ;
40 119	N-Me		ciclopentilo	OH ;
45 120	N-Me		ciclopentilo	OH ;
50 121	N-Me		ciclopentilo	OH ;
55 122	N-Me		ciclopentilo	OH ;
60 65				

## ES 2 299 588 T3

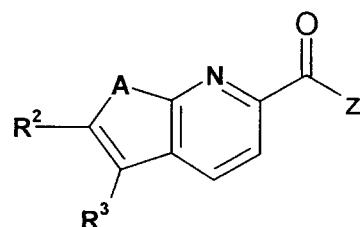
Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
5 123	N-Me		ciclopentilo	OH ;
10 124	N-Me		ciclopentilo	OH ;
15 125	N-Me		ciclopentilo	OH ;
20 126	N-Me		ciclopentilo	OH ;
25 127	N-Me		ciclopentilo	OH ;
30 128	N-Me		ciclopentilo	OH ;
35 129	N-Me		ciclopentilo	OH ;
40 130	N-Me		ciclopentilo	OH ;
45 131	N-Me		ciclopentilo	OH ;
50 132	N-Me		ciclopentilo	OH ;
55 133	N-Me		ciclopentilo	OH ;
60 134	N-Me		ciclopentilo	OH ;

Comp. Nº	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	
5	135	N-Me		ciclopentilo	OH
10	136	N-Me		ciclopentilo	OH
15	137	N-Me		ciclopentilo	OH
20	138	S		ciclopentilo	OH
25	139	N-Me		ciclohexilo	OH
30	140	S		ciclopentilo	OH
35	141	O		ciclopentilo	OH
40	142	NH		ciclohexilo	OH
45	143			ciclohexilo	OH
50	144	N-Me		ciclopentilo	OH
55	145	NH		ciclopentilo	OH
60	146			ciclohexilo	OH
65	147	N-Me		ciclopentilo	OH
	148	N-Me		ciclopentilo	OH

ES 2 299 588 T3

Comp. N°	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
149			ciclohexilo	OH ; y
150	N-Me			OH

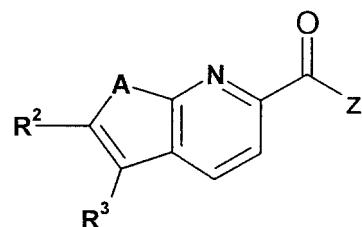
22. Un compuesto de la fórmula:



en la que A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z son como se definen a continuación:

Comp. N°	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
150	N-Me			OH

23. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre los compuestos de la fórmula:



en la que A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z son como se definen a continuación:

Comp. N°	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
201	N-Me	fenilo	ciclohexilo	OH ; y

Comp. N°	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
202	N-Me		ciclohexilo	OH

- 10 24. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un inhibidor de la replicación del HCV.

15 25. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la infección por HCV, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula II según la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 26. La composición farmacéutica según la reivindicación 25, que comprende además un agente inmunomodulador.

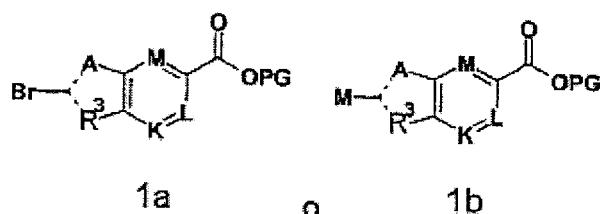
25 27. La composición farmacéutica según la reivindicación 26, en la que dicho agente inmunomodulador se selecciona entre:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ - y  $\omega$ -interferones.

30 28. La composición farmacéutica según la reivindicación 25, que comprende además ribavirina o amantadina.

25 29. La composición farmacéutica según la reivindicación 25, que comprende además otro inhibidor de la HCV-polimerasa.

30 30. La composición farmacéutica según la reivindicación 25, que comprende además un inhibidor de otras dianas en el HCV, seleccionado entre: helicasa, polimerasa, metaloproteasa e IRES.

30 31. Un intermedio de la fórmula (1a) o (1b):



en las que

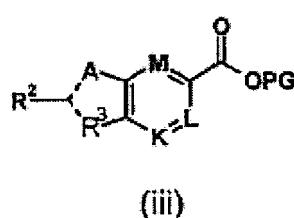
<sup>45</sup> K, L y M son como se han definido en la reivindicación 1,

A es O, S o NR<sup>1</sup>, en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1.

$\mathbb{R}^3$  es como se ha definido en la reivindicación 1.

50 PG es H o un grupo protector de carboxilo y X es un metal

32. Un procedimiento para producir compuestos de la fórmula (iii):

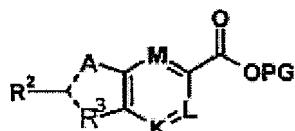


en la que A, R<sup>3</sup>, K, L, M, PG y X son como se han definido en la reivindicación 31, R<sup>3</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:

a) el acoplamiento, en presencia de un catalizador metálico, una base y un aditivo en un disolvente apropiado, del intermedio (1a) según la reivindicación 31, con  $R^2\text{-}X$ .

ES 2 299 588 T3

33. Un procedimiento para producir compuestos de la fórmula (iii),



10  
(iii)

en la que  $A$ ,  $R^3$ ,  $K$ ,  $L$ ,  $M$  y  $PG$  son como se han definido en la reivindicación 31, y donde  $R^3$  es como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:

15        a) el acoplamiento, en presencia de un catalizador metálico, una base y un aditivo en un disolvente apropiado, del intermedio (1b) según la reivindicación 31, con  $R^2-X'$ , donde  $X'$  es haluro,  $OSO_2$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $OSO_2Ar$ ,  $OSO_2CF_3$ .

20        34. Un procedimiento según las reivindicaciones 32 o 33, en el que dicho catalizador metálico se selecciona entre:  $Pd$ ,  $Ni$ ,  $Ru$  y  $Cu$ .

35. Un procedimiento según las reivindicaciones 32 o 33, en el que dicho aditivo se selecciona entre: ligando de fosfina, sal de  $Cu$ , sal de  $Li$ , sal de amonio y  $CsF$ .

25        36. Un procedimiento según la reivindicación 32, en el que dicho metal se selecciona entre:  $Sn$ (alquil  $C_{1-6}$ ) $_3$ ,  $Sn$ (aril) $_3$ ,  $B(OH)_2$ ,  $B(O\text{-}alquil C_{1-6})_2$  y haluro metálico.

37. Un procedimiento según la reivindicación 33, en el que dicho metal se selecciona entre:  $Li$ ,  $Sn$ (alquil  $C_{1-6}$ ) $_3$ ,  $Sn$ (aril) $_3$ ,  $B(OH)_2$ ,  $B(O\text{-}alquil C_{1-6})_2$  y haluro metálico.

30        38. Uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por HCV.

35

40

45

50

55

60

65