



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 778**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 38/55 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03705843 .5**
96 Fecha de presentación : **21.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1467989**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Compuestos de prolina como inhibidores de la proteasa serina NS3 para uso en el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **23.01.2002 US 350931 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.02.2010

73 Titular/es: **Schering Corporation**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US

72 Inventor/es: **Arasappan, Ashok;**
Bennett, Frank;
Bogen, Stephane, L.;
Chen, Kevin, X.;
Jao, Edwin;
Liu, Yi-Tsung;
Lovey, Raymond, G.;
Madison, Vincent, S.;
Nair, Latha, G.;
Njoroge, F., George;
Saksena, Anil, K.;
Sannigrahi, Mousumi;
Venkatraman, Srikanth y
Girijavallabhan, Viyyoor, M.

74 Agente: **Ungria López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de prolina como inhibidores de la proteasa serina NS3 para uso en el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la Hepatitis C ("VHC"), a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos inhibidores, a métodos para preparar dichos inhibidores y a métodos para usar dichos inhibidores para preparar un medicamento para el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados. Esta invención describe específicamente nuevos compuestos peptídicos como inhibidores de la proteasa serina NS3/NS4a del VHC. La invención descrita en esta solicitud está relacionada con la Solicitud de Patente Serie N° 10/052.386, presentada el 18 de enero de 2002.

Antecedentes de la invención

El virus de la Hepatitis C (VHC) es un virus de ARN monocatenario con sentido (+) que ha estado implicado como el principal agente causante de la hepatitis no A, no B (NANBH), particularmente NANBH asociada con la sangre (BB-NANBH) (véase, la Solicitud de Patente Internacional Publicación N° WO 89/04669 y la Solicitud de Patente Europea Publicación N° EP 381.216). La NANBH debe distinguirse de otros tipos de enfermedades hepáticas inducidas por virus, tales como el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), y el virus de la hepatitis Delta (VHD), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB), así como también, de otras formas de enfermedades hepáticas tales como alcoholismo y cirrosis biliar primaria.

Recientemente, se ha identificado, clonado y expresado una proteasa del VHC necesaria para el procesamiento de polipéptidos y la replicación viral (véase, *por ejemplo*, la Patente de Estados Unidos N° 5.712.145). Estas poliproteínas de aproximadamente 3.000 aminoácidos contienen, desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo, una proteína de nucleocápside (C), proteínas de envoltura (E1 y E2) y varias proteínas no estructurales (NS1, 2, 3, 4a, 5a y 5b). La NS3 es una proteína de aproximadamente 68 kda, codificada por aproximadamente 1.893 nucleótidos del genoma del VHC, y tiene dos dominios diferentes: (a) un dominio de proteasa serina constituido por aproximadamente 200 de los aminoácidos N-terminales; y (b) un dominio ATPasa dependiente de ARN en el extremo C de la proteína. Se considera a la proteasa NS3 como un miembro de la familia de la quimotripsina debido a las similitudes en la secuencia de la proteína, la estructura tridimensional total y el mecanismo de catálisis. Otras enzimas del tipo quimotripsina son la elastasa, el factor Xa, la trombina, tripsina, plasmina, uroquinasa, tPA y PSA. La proteasa serina NS3 del VHC es responsable de la proteólisis del polipéptido (poliproteína) en las uniones NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b y es por tanto responsable de la generación de cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Esto ha hecho que la proteasa serina NS3 del VHC sea una diana atractiva para la quimioterapia antiviral.

Se ha determinado que la proteína NS4a, un polipéptido de aproximadamente de 6 kda, es un co-factor de la actividad de la proteasa serina de NS3. La auto-escisión de la unión NS3/NS4a por la proteasa serina NS3/NS4a se produce intramolecularmente (*es decir*, en *cis*) mientras que los otros sitios de escisión se procesan intermolecularmente (*es decir*, en *trans*).

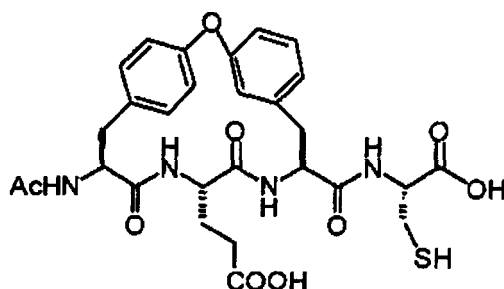
El análisis de los sitios de escisión natural para la proteasa del VHC reveló la presencia de cisteína en P1 y de serina en P1' y, que estos restos se conservan estrictamente en las uniones NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b. La unión NS3/NS4a contiene una treonina en P1 y una serina en P1'. Se considera que la sustitución Cys → Thr en NS3/NS4a explica la necesidad de un procesamiento en *cis* en lugar de en *trans* en esta unión. Véase, *por ejemplo*, Pizzi *et al* (1994), Proc. Natl. Acad. Sci (Estados Unidos) 91:888-892, Failla *et al* (1996) *Folding & Design* 1: 35-42. El sitio de escisión NS3/NS4a también es más tolerante a la mutagénesis que los otros sitios. Véase, *por ejemplo*, Kollyhalov *et al* (1994) J. Virol. 68: 7525-7533. También se ha descubierto que se requieren restos ácidos en la región cadena arriba del sitio de escisión, para una escisión eficaz. Véase, *por ejemplo*, Komoda *et al* (1994), J. Virol. 68: 7351-7357.

Los inhibidores de la proteasa del VHC que se han descrito incluyen antioxidantes (véase, la Solicitud de Patente Internacional Publicación N° WO 98/14181), determinados péptidos y análogos de péptidos (véase, la Solicitud de Patente Internacional Publicación N° WO 98/17679, Landro *et al.* (1997), Biochem. 36: 9348-9348, Ingallinella *et al.*, (1998), Biochem. 37: 8906-8914, Llinás-Brunet *et al.*, (1998), Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 1713-1718), inhibidores en base al polipéptido eglin c de 70 aminoácidos (Martin *et al* (1998), Biochem. 37: 11.459-11.468, inhibidores de afinidad seleccionados del inhibidor de la tripsina secretora pancreática humana (hPSTI-C3) y repertorios de minicuerpos (Mbip) (Dimasi *et al* (1997), J. Virol. 71: 7461-7469), cV_HE2 (un fragmento de anticuerpo de dominio variable "camelizado") (Martin *et al* (1997) Protein Eng. 10: 607-614) y α 1-antiquimotripsina (ACT) (Elzouki *et al.*) (1997), J. Hepat. 27: 42-28). Recientemente, se ha descrito una ribozima diseñada para destruir de manera selectiva el ARN del virus de la hepatitis C (véase, BioWorld Today 9 (217): 4 (10 de Noviembre de 1998)).

También se ha hecho referencia a las Publicaciones PCT N° WO/ 98/17679, publicada el 30 de abril de 1998 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496, publicada el 28 de mayo de 1998 (F. Hoffmann-La Roche AG); y WO 99/07734, publicada el 18 de febrero de 1999 (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.).

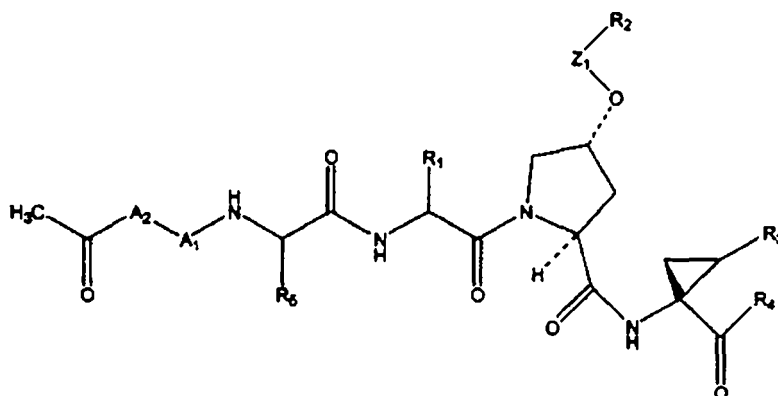
El VHC ha estado implicado en la cirrosis de hígado y en la inducción del carcinoma hepatocelular. Actualmente el pronóstico para los pacientes que padecen una infección por VHC es deficiente. La infección por VHC es más difícil de tratar que las otras formas de hepatitis debido a la falta de inmunidad o remisión asociada con la infección por VHC. Los datos actuales indican un índice de supervivencia inferior al 50% en los cuatro años posteriores al diagnóstico de cirrosis. Los pacientes diagnosticados con un carcinoma hepatocelular resecable localizado tienen un índice de supervivencia de cinco años del 10-30%, mientras que los diagnosticados con un carcinoma hepatocelular no resecable localizado tienen un índice de supervivencia de cinco años inferior al 1%.

Se hace referencia a A. Marchetti *et al.*, Synlett, S1, 1.000-1.002 (1999) que describe la síntesis de análogos bicíclicos de un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. Un compuesto descrito en este documento tiene la fórmula:

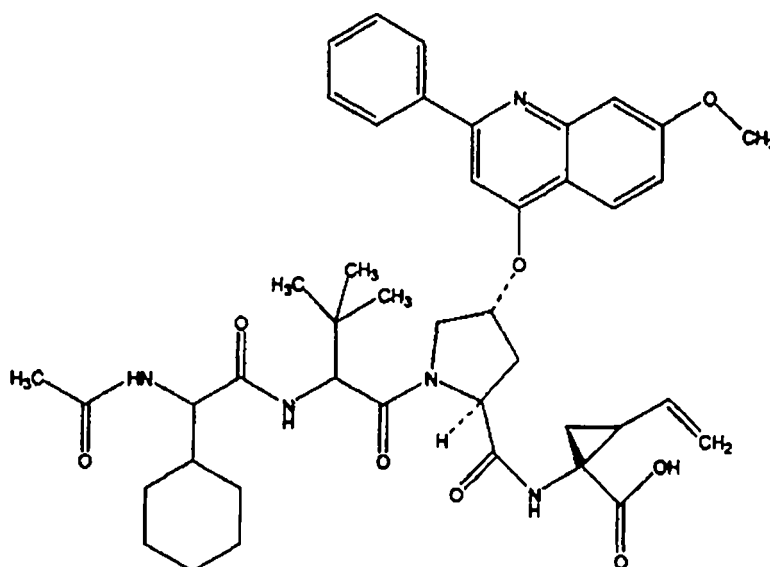


Además, se hace referencia a W. Han *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett, (2000) 10, 711-713, que describe la preparación de determinadas α -cetoamidas, α -cetoésteres y α -dicetonas que contienen funcionalidades alilo y etilo.

También se hace referencia al documento WO 00/09558 (Cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; publicada el 24 de febrero de 2000), que describe derivados peptídicos de la fórmula:

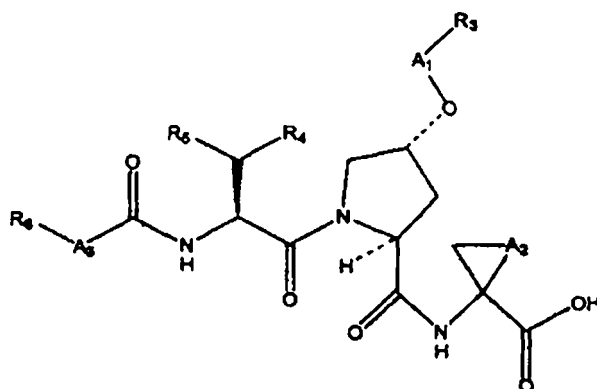


donde los diversos elementos se definen en este documento. Un compuesto ilustrativo de esta serie es:

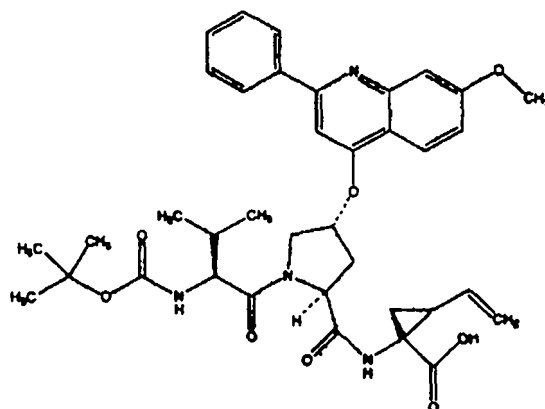


ES 2 332 778 T3

También se hace referencia al documento WO 00/09543 (Cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; publicado el 24 de febrero de 2000) que describe derivados peptídicos de la fórmula:

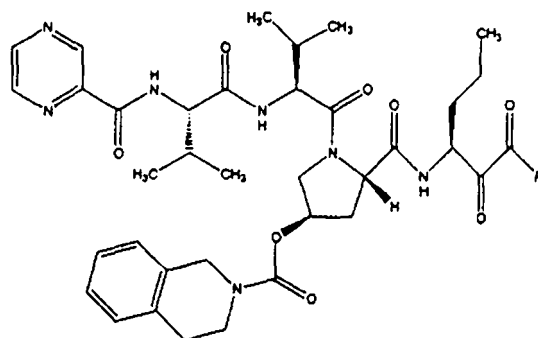


donde se definen los diversos elementos en este documento. Un compuesto ilustrativo de esta serie es:

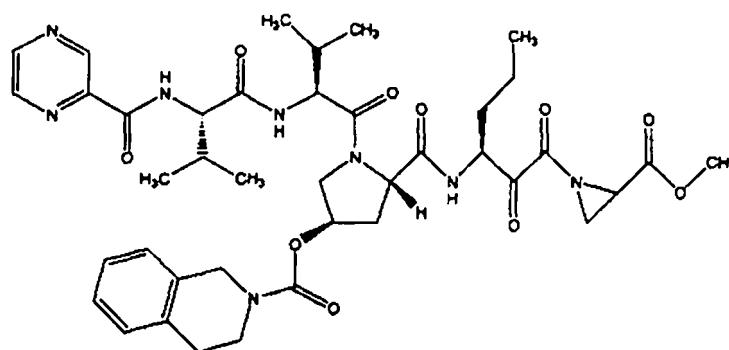


Las terapias actuales para la Hepatitis C incluyen al interferón- α (INF α) y la terapia de combinación con ribavirina e interferón. Véase, *por ejemplo*, Beremguer *et al.* (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians (110(2): 98-112. Estas terapias adolecen de una baja velocidad de respuesta prolongada y frecuentes efectos secundarios. Véase, *por ejemplo*, Hoofnagle *et al* (1997) N. Engl. J. Med. 336:347. Actualmente, no existe ninguna vacuna disponible para la infección por VHC.

Además, se hace referencia al documento WO 01/74768 (Cesionario: Vertex Pharmaceuticals Inc) publicado el 11 de octubre de 2001, que describe determinados compuestos de la siguiente fórmula general (se define R en dicho documento) como inhibidores de proteasa serina NS3 del virus de la Hepatitis C:



Un compuesto específico descrito en el documento mencionado anteriormente WO 01/74768 tiene la siguiente fórmula:



Las solicitudes de Patentes de Estados Unidos en trámite, Serie N° 09/825.399 presentada el 3 de abril de 2001 (Publicación PCT N° WO 0177113 publicada el 18 de octubre de 2001); Serie N° 09/836.636 presentada el 17 de abril de 2001 (Publicación PCT N° WO 01/81325 publicada el 1 de noviembre de 2001); Serie N° 09/909.077 presentada el 19 de julio de 2001 (Publicación PCT N° WO 02/08198 publicada el 31 de enero de 2002); Serie N° 909.062 presentada el 19 de julio de 1991 (Publicación PCT N° WO 02/08256 publicada el 31 de enero de 2002); Serie N° 909.012 presentada el 19 de julio de 2001 (Publicación PCT N° WO 02/08187 presentada el 31 de enero de 2002); Serie N° 908.955 presentada el 29 de julio de 2001 (Publicación PCT N° WO 02/08244 publicada el 31 de enero de 2002); Serie N° 10/013.071 presentada el 10 de diciembre de 2001 (Publicación PCT N° WO 02/48172 publicada el 20 de junio de 2002); Serie N° 09/909.164 presentada el 19 de julio de 2001 (Publicación PCT N° WO 02/08251 publicada el 31 de enero de 2002); y la solicitud de patente anteriormente mencionada Serie N° 10/052.386 presentada el 18 de enero de 2002 describe diversos tipos de péptidos y/o otros compuestos como inhibidores de la proteasa serina NS-3 del virus de la hepatitis C. Las descripciones de esas solicitudes se incorporan en este documento por referencia a ello.

Existe una necesidad de tratamientos y terapias nuevos para la infección por VHC. Por lo tanto, es un objeto de esta invención, proporcionar compuestos útiles para el tratamiento o prevención o mejora de uno o más de los síntomas de la hepatitis C.

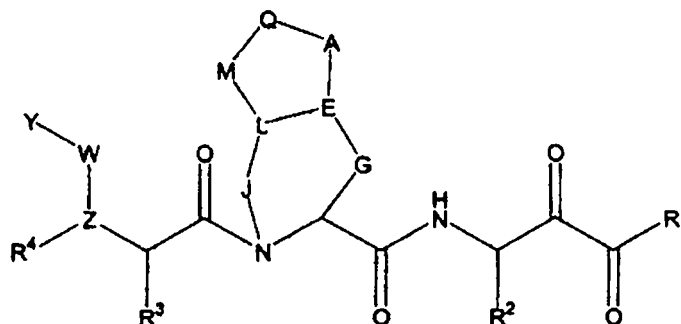
Es un objeto adicional en este documento proporcionar métodos para el tratamiento o prevención o mejora de uno o más de los síntomas de la hepatitis C.

Incluso, es otro objeto adicional de la presente invención proporcionar métodos para modular la actividad de las proteasas serina, particularmente la proteasa serina NS3/NS4a del VHC, usando los compuestos proporcionados en este documento.

Otro objeto en este documento es proporcionar métodos para modular el procesamiento del polipéptido del VHC usando los compuestos proporcionados en este documento.

Sumario de la invención

La descripción proporciona una clase nueva de inhibidores de la proteasa del VHC, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y métodos para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más de los síntomas de la hepatitis C. Además mediante la descripción se proporcionan métodos para modular la interacción de un polipéptido del VHC con una proteasa del VHC. Entre los compuestos proporcionados en este documento, se prefieren los compuestos que inhiben la actividad de la proteasa serina NS3/NS4a del VHC. La descripción proporciona un compuesto, o enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho profármaco, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



Fórmula 1

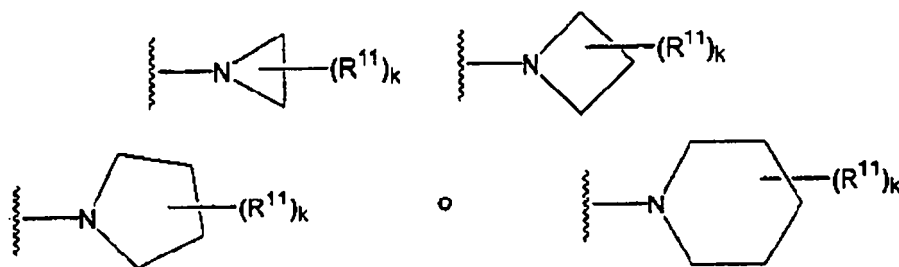
en la que:

Y se selecciona del grupo que consiste en los siguientes restos: alquilo, alquilarilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, a condición de que Y puede estar opcionalmente sustituida con X^{11} o X^{12} ,

X^{11} es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo o heteroarilalquilo, a condición de que X^{11} puede estar adicionalmente sustituido de manera opcional con X^{12} .

X^{12} es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxilo, carbalcoxi (el término "carbalcoxi" significa éster), carboxamido (el término "carboxamido" significa amida), alcóxicarbonilamino, alcóxicarboniloxi, alquilureido, arilureido, halógeno, ciano o nitro, a condición de que dichos alquilo, alcoxi y arilo pueden, además, estar opcionalmente sustituidos con restos independientemente seleccionados de X^{12} ;

R^1 se selecciona de las siguientes estructuras:



donde k es un número entre 0 y 5, que puede ser igual o diferente, R^{11} indica sustituyentes opcionales en el anillo, seleccionándose independientemente cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, hidroxilo, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, alcóxicarbonilamino, alcóxicarboniloxi, alquilureido, arilureido, halógeno, ciano, y nitro, a condición de que R^{11} (cuando $R^{11} \neq H$) pueda substituirse además opcionalmente con X^{11} o X^{12} ,

Z se selecciona de O, N, CH o CR;

W puede estar presente o ausente y, si W está presente, W se selecciona de C=O, C=S, C(=N-CN), o SO_2 ;

Q puede estar presente o ausente, y cuando Q está presente, Q es CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, o SO_2 ; y cuando Q está ausente, M puede estar presente o ausente; cuando Q y M están ausentes, A está directamente unido a L;

A es O, CH_2 , $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR; S; SO_2 o un enlace;

E es CH, N, CR o un enlace doble para con A, L o G;

G puede estar presente o ausente, y cuando G está presente, G es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ o $(CRR')_p$; y cuando G está ausente, J está presente y E está directamente conectado con el átomo de carbono en la Fórmula I tal como está unido G;

J puede estar presente o ausente, y cuando J está presente, J es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ o $(CRR')_p$, SO_2 , NH, NR u O; y cuando J está ausente, G está presente y E está directamente unido a N, como se muestra en la Fórmula I tal como está unido J;

L puede estar presente o ausente, y cuando L está presente, L es CH; CR, O, S o NR; y cuando L está ausente, entonces, M puede estar presente o ausente; y si M está presente estando L ausente, entonces, M está directamente e independientemente unida a E; y J está directamente e independientemente unida a E;

M puede estar presente o ausente, y cuando M está presente, M es O, NR, S, SO_2 , $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR-CHR')_p$ o $(CRR')_p$;

p es un número de 0 a 6; y

R, R', R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, halógeno; (cicloalquil)alquilo y (heterocicloalquil) alquilo, donde dicho cicloalquilo está formado por tres a ocho átomos de carbono, y de cero a seis átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo, y dicho alquilo es de uno a seis átomos de carbono; arilo, heteroarilo, alquil-arilo y alquil-heteroarilo; donde cualquiera de los restos alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos, independiente y opcionalmente; haciendo referencia dicho término "sustituido" a una sustitución opcional con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, halógeno, hidroxilo, tio, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil urea, hidracida e hidroxamato; donde además dicha unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de cinco o seis miembros a condición de que cuando dicha unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de cinco miembros, o cuando la estructura de anillo bicíclico en la Fórmula I que comprende N, C, G, E, L, J, N, A, Q y M representan una estructura de anillo cíclico de cinco miembros, entonces dicha estructura de anillo cíclico de cinco miembros carece de un grupo carbonilo como parte del anillo cíclico.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles como inhibidores de la proteasa del VHC y pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades asociadas con dicha proteasa. Algunos de los compuestos de Fórmula I son compuestos de la invención.

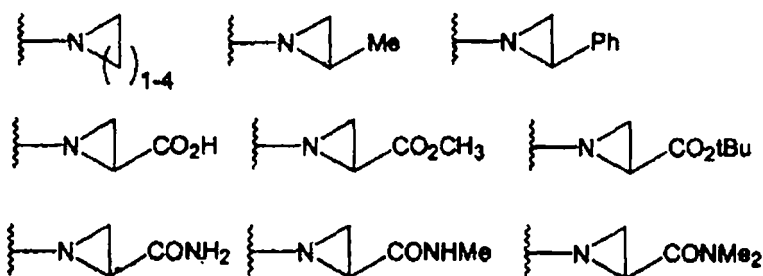
Los compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

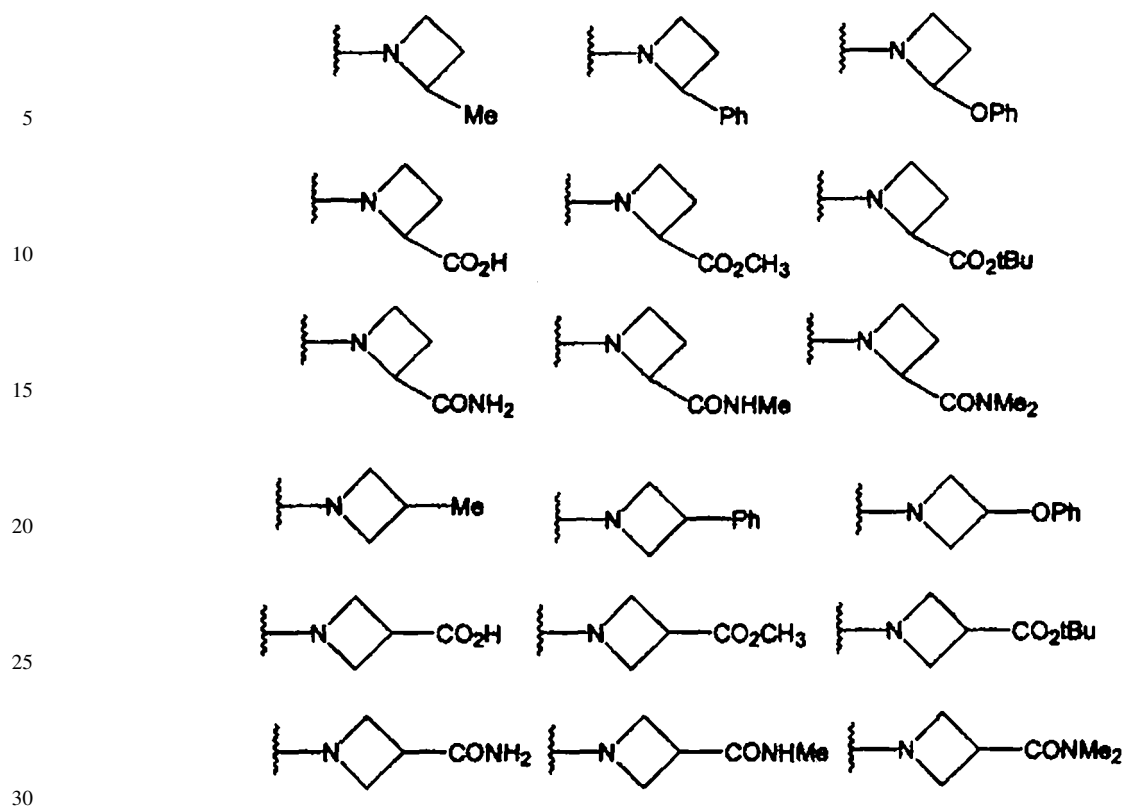
Descripción de la invención

En un ejemplo los compuestos de Fórmula I descritos, por ejemplo los compuestos de la invención, como inhibidores de la proteasa del VHC, en especial la proteasa serina NS3/NS4a del VHC, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, las diversas definiciones se dieron anteriormente.

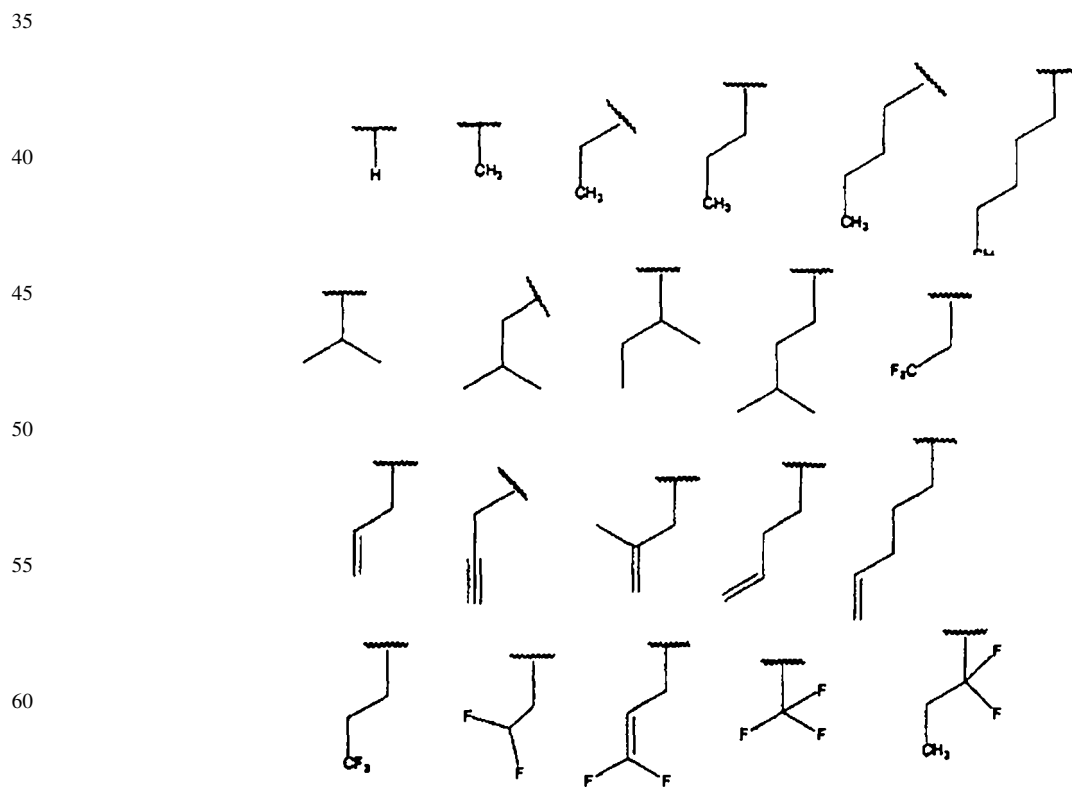
Entre las definiciones indicadas anteriormente para los diversos restos de Fórmula I, los grupos ejemplares para los diversos restos son los siguientes:

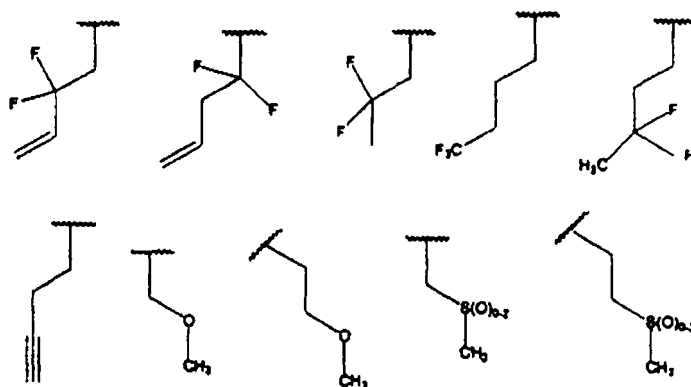
Las definiciones ejemplares para R¹ son:



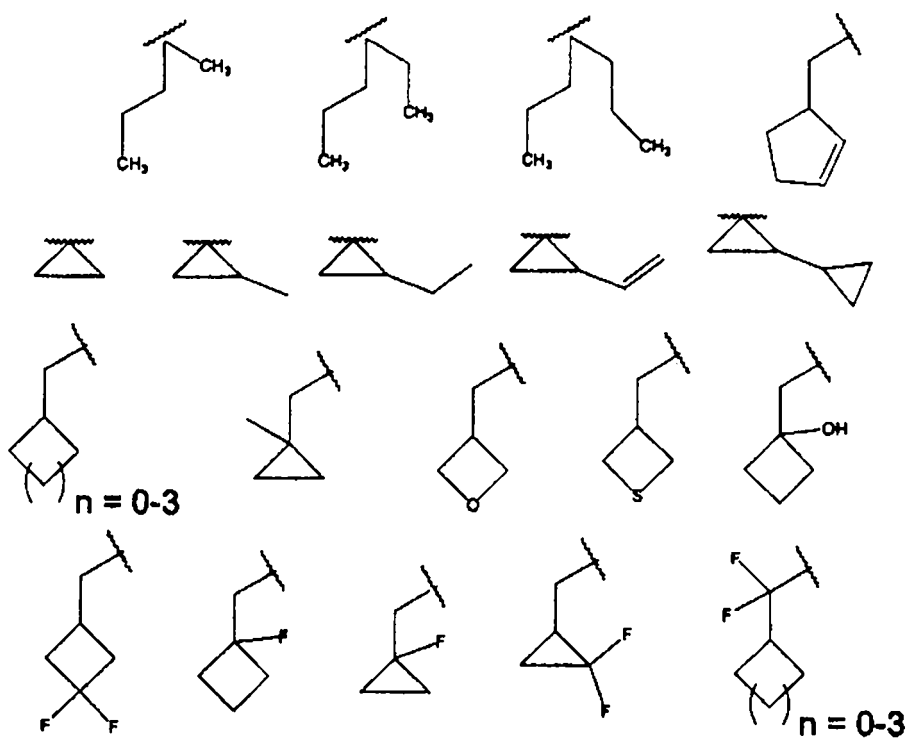


Los restos ejemplares para R² son:

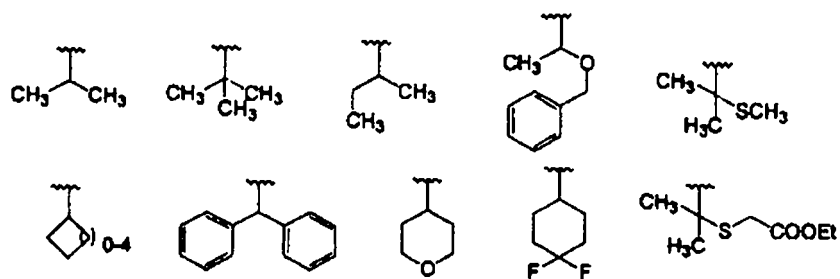


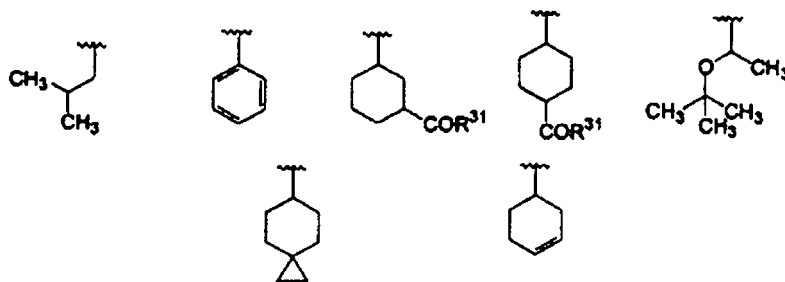


Los restos ejemplares adicionales para R^2 incluyen los siguientes:



Los restos ejemplares para R^3 son:

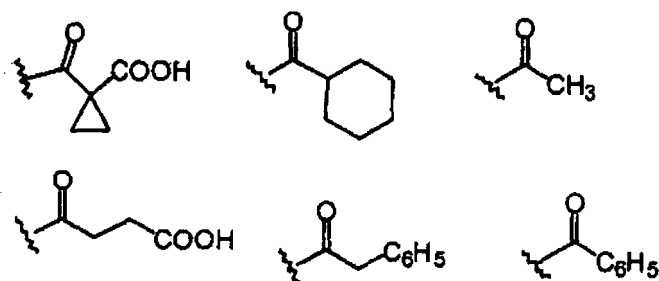




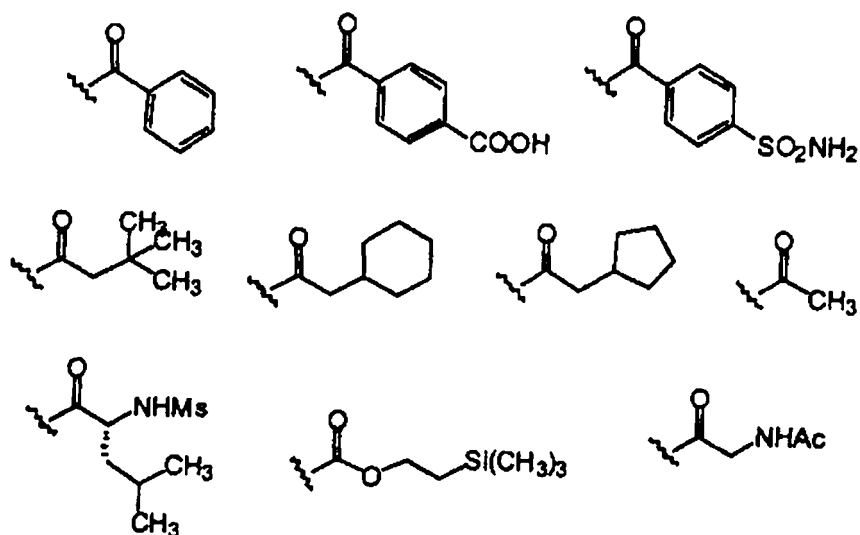
donde $R^{31} = OH$ o O-alquilo;

$R^{51} = H, COCH_3, COOtBu$ o $CONHtBu$;

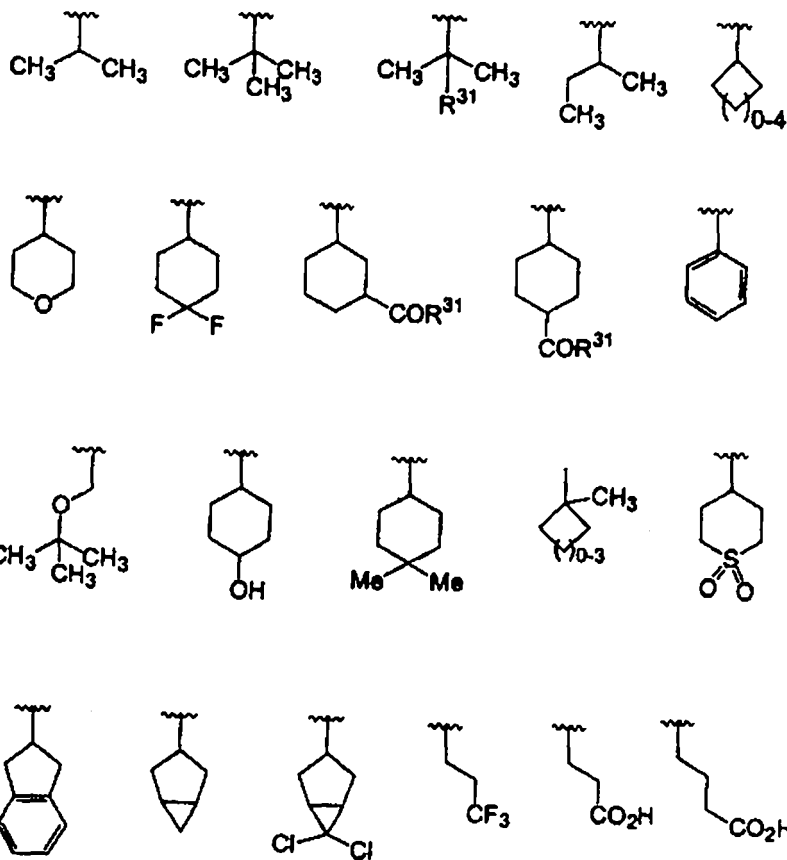
Y^{19} se selecciona de los siguientes restos:



e Y^{20} se selecciona de los siguientes restos:



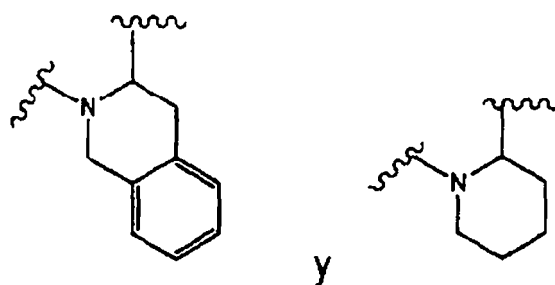
Los restos particulares para R^3 son:



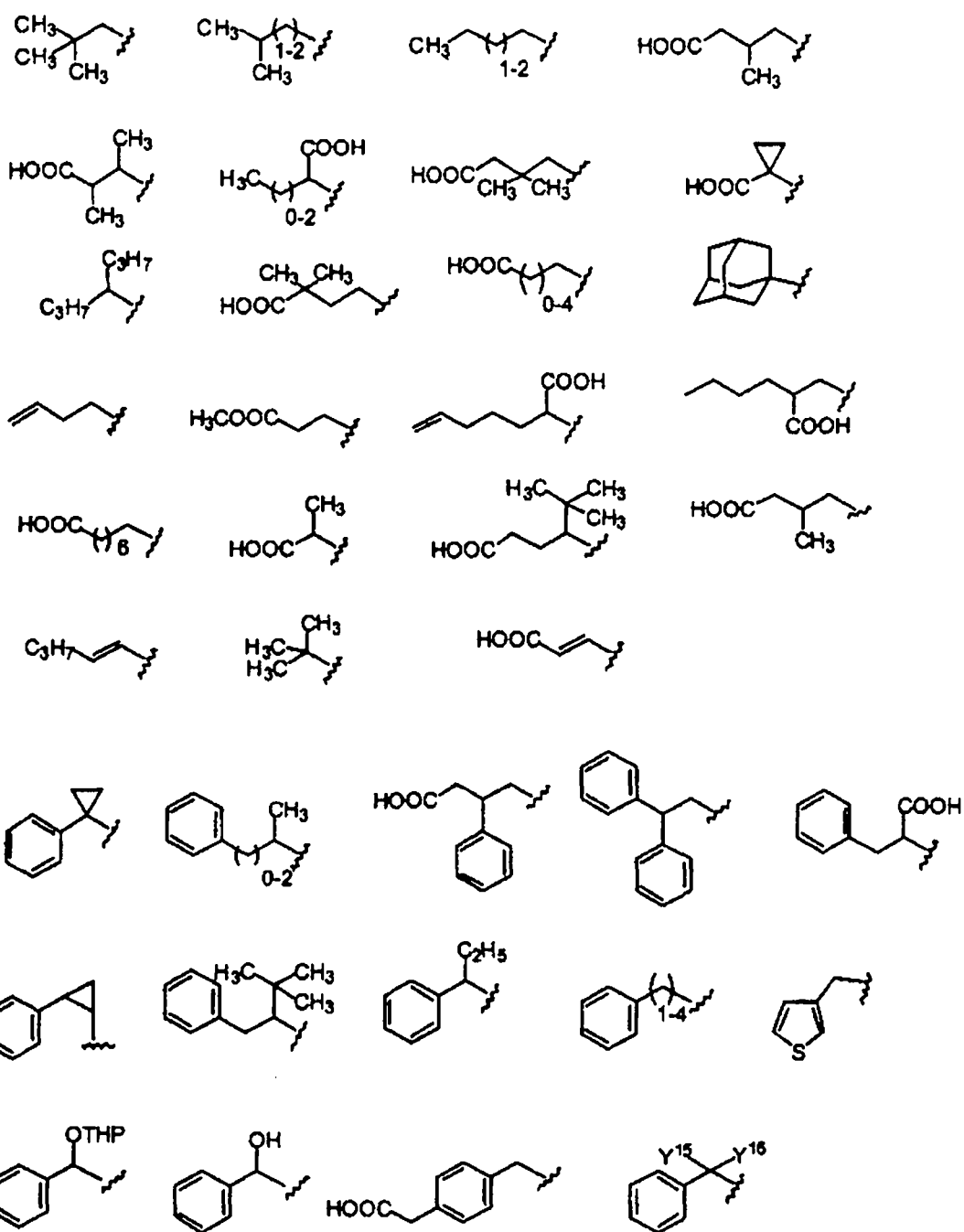
Algunas otros restos preferidos son:

para Z es N, para R^4 es H, y para W es C = O.

De manera adicional, el resto Z-C- R^3 en la Fórmula I, con R^4 ausente-, puede representarse por las siguientes estructuras:







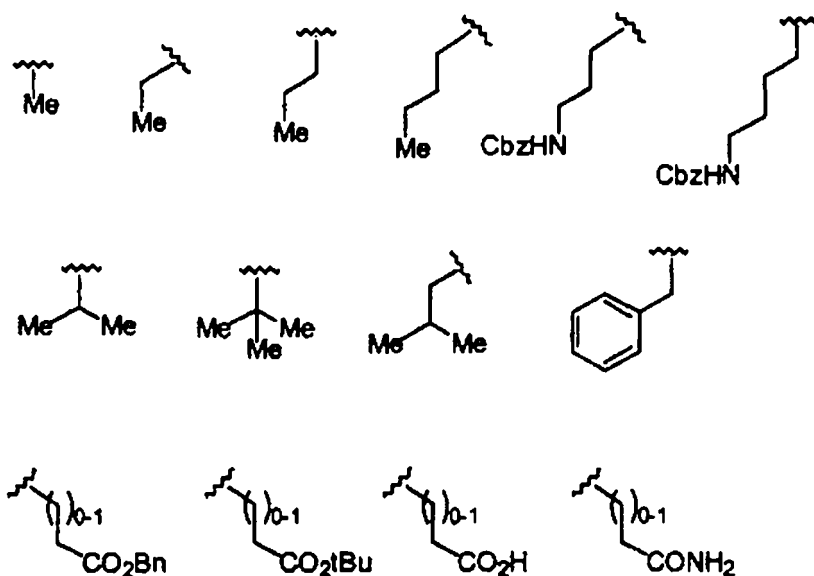
donde:

Y^{11} se selecciona de H, COOH, COOEt, OMe, Ph, Oph, NHMe, NHAc, NHPH, CH(Me)₂, 1-triazolilo, 1-imidazolilo, y NHCH₂COOH;

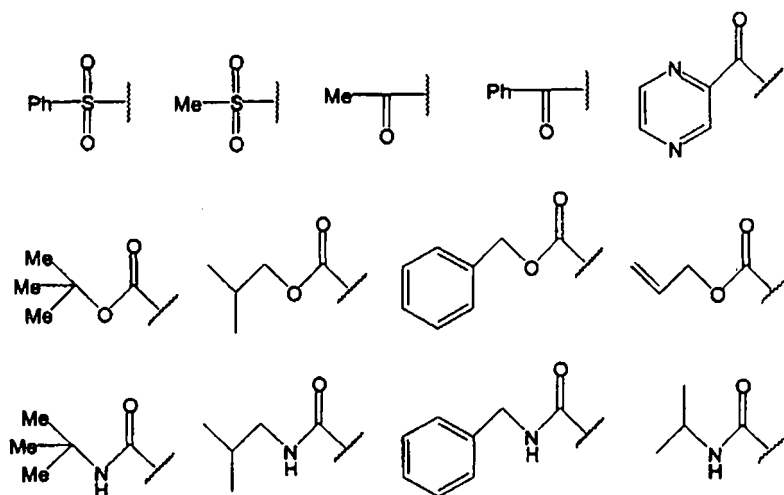
Y^{12} se selecciona de H, COOH, COOMe, Ome, F, Cl, o Br;

ES 2 332 778 T3

Y¹³ se selecciona de los siguientes restos:



Y¹⁴ se selecciona de los siguientes restos:

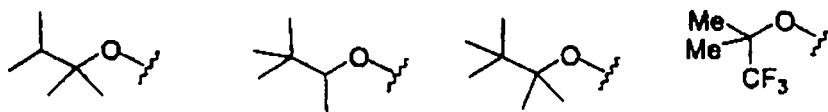


Y¹⁵ e Y¹⁶ se seleccionan, de manera independiente, de alquilo, arilo, heteroalquilo y heteroarilo;

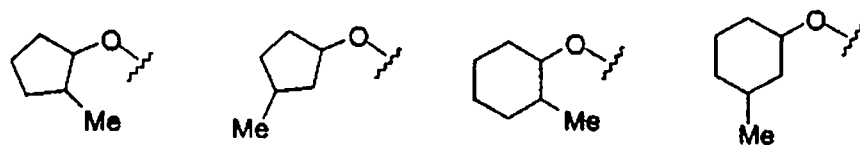
Y¹⁷ es CF₃, NO₂, CONH₂, OH, COOCH₃, OCH₃, OC₆H₅, C₆H₅, COC₆H₅, NH₂ o COOH; e Y¹⁸ es COOCH₃, NO₂, N(CH₃)₂, F, OCH₃, CH₂COOH, COOH, SO₂NH₂, o NCOCH₃.

Y puede representarse más preferiblemente por:

5

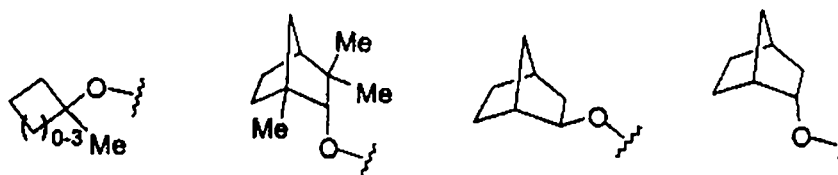


10



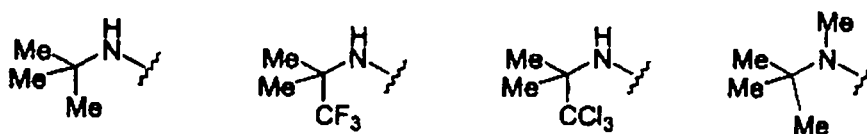
15

20



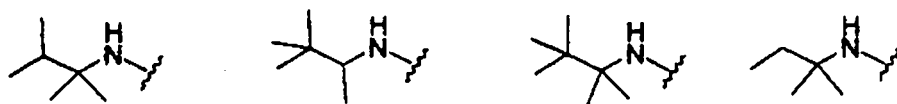
25

30

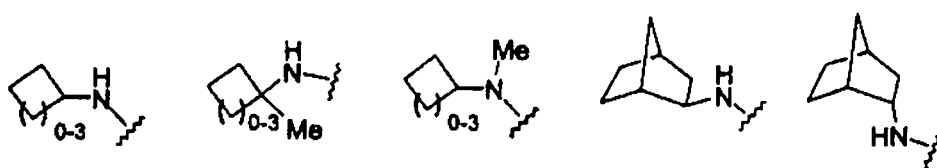


35

40



45

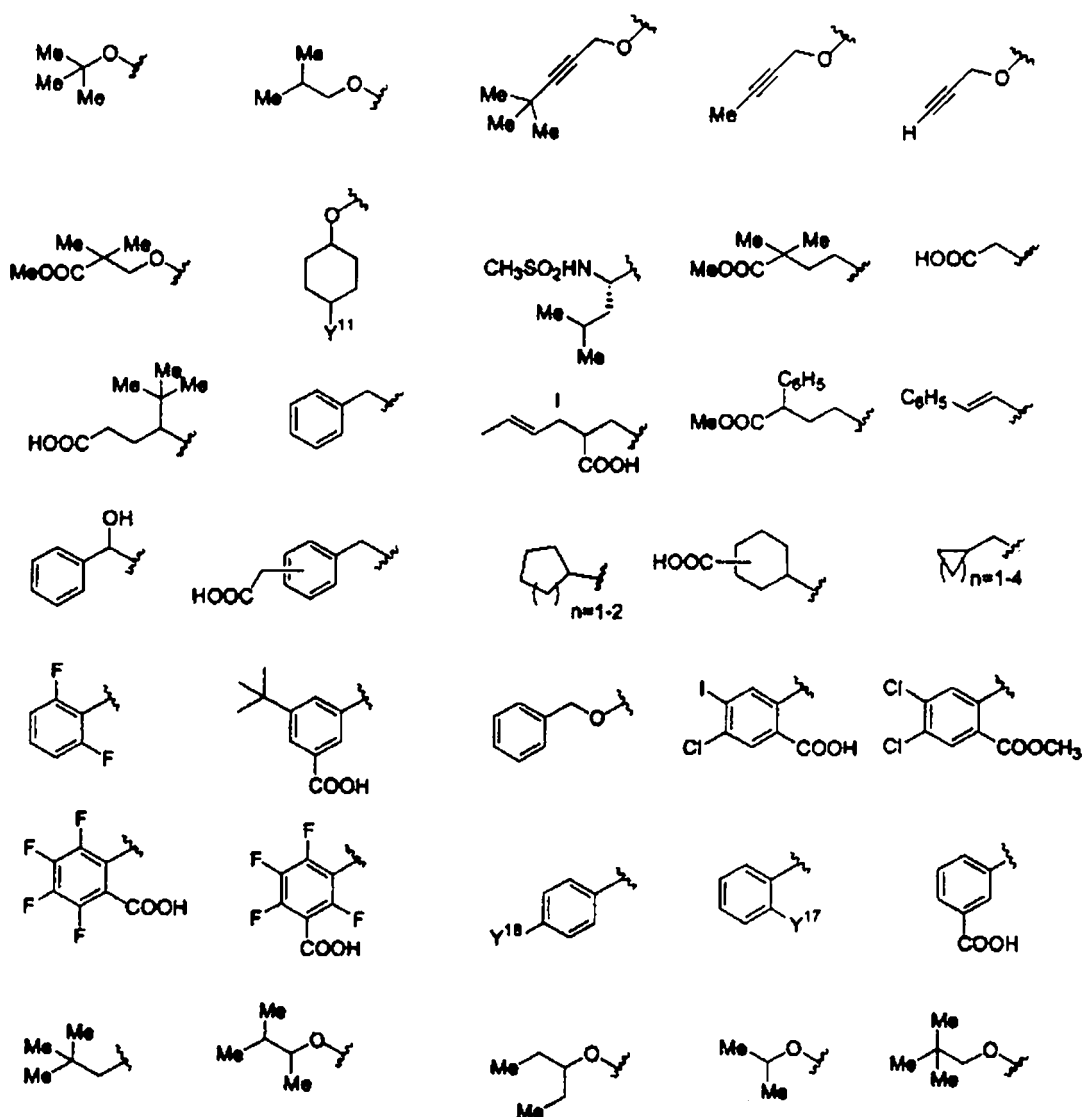


50

55

60

65



45 donde:

$Y^{17} = CF_3, CONH_2, OH, NH_2$ o $COOH$

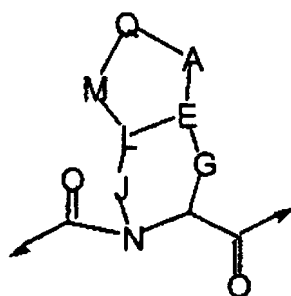
$Y^{18} = F, COOH$

50

Los restos particulares para Y son:

Como se muestra en la Fórmula I y como se indicó anteriormente, la unidad:

55

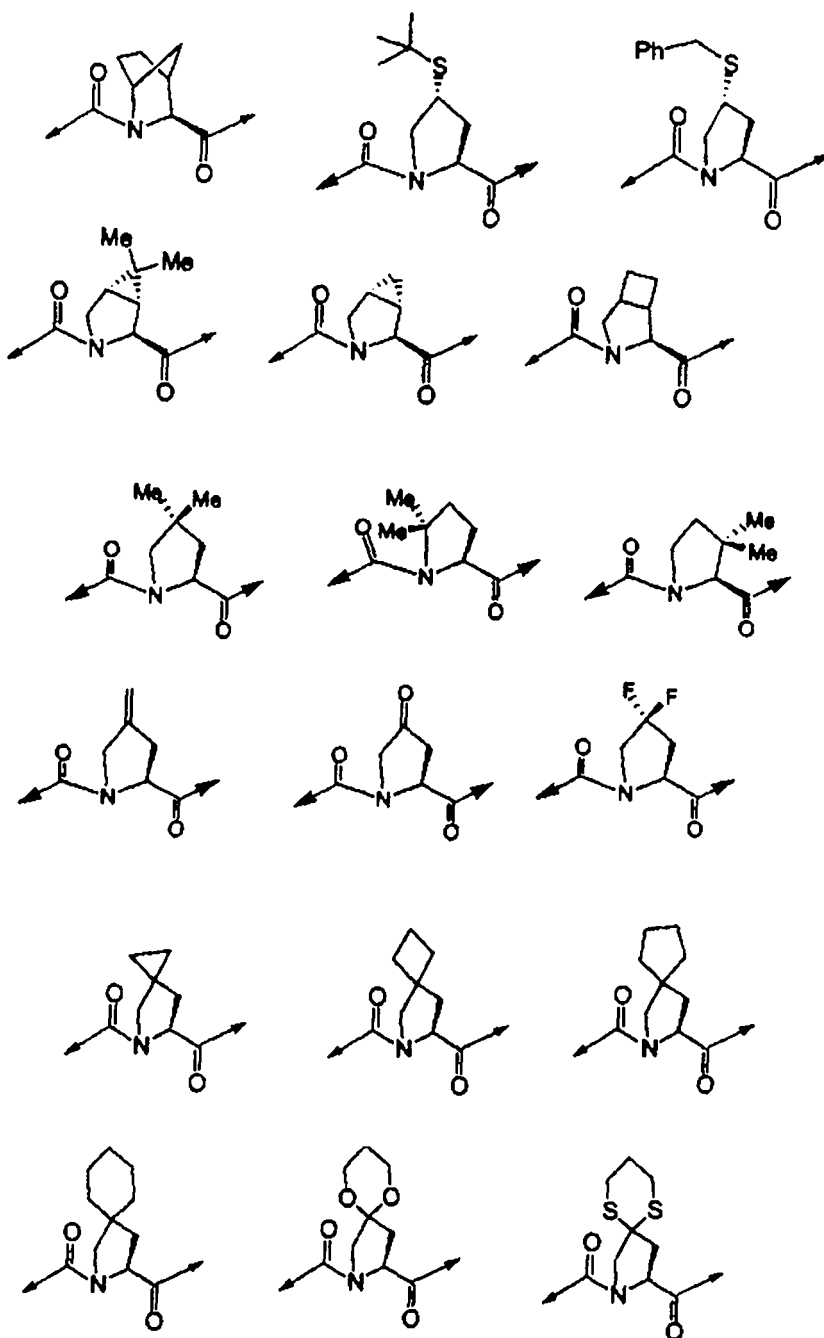


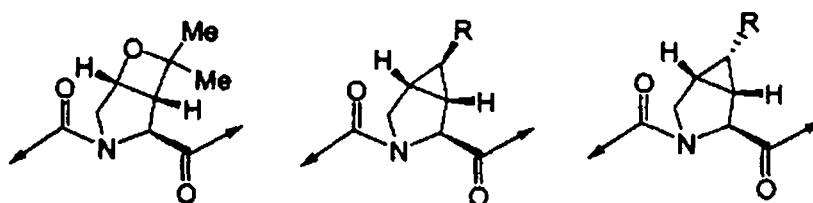
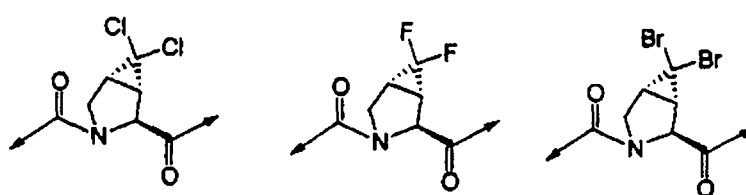
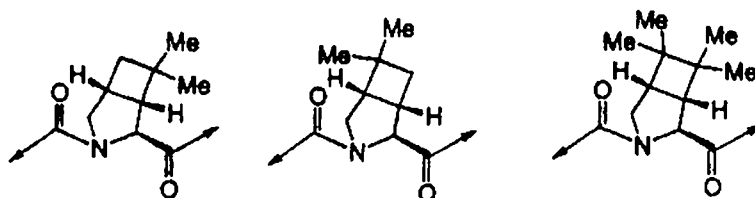
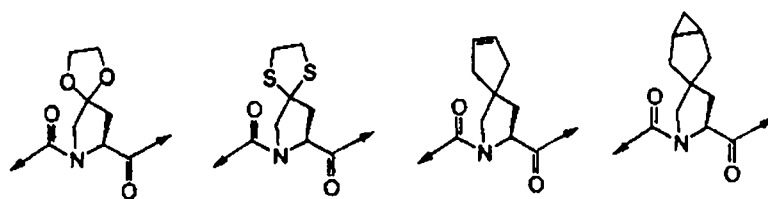
60

65

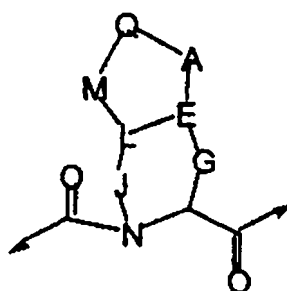
ES 2 332 778 T3

representa una estructura de anillo cíclico, que puede ser una estructura de anillo de cinco o seis miembros. Cuando este anillo cíclico representa un anillo de cinco miembros, es un requerimiento de esta descripción que el anillo cíclico de cinco miembros no contenga un grupo carbonilo como parte de la estructura de anillo cíclico. La estructura de anillo cíclico anteriormente mencionada puede seleccionarse de las siguientes estructuras:

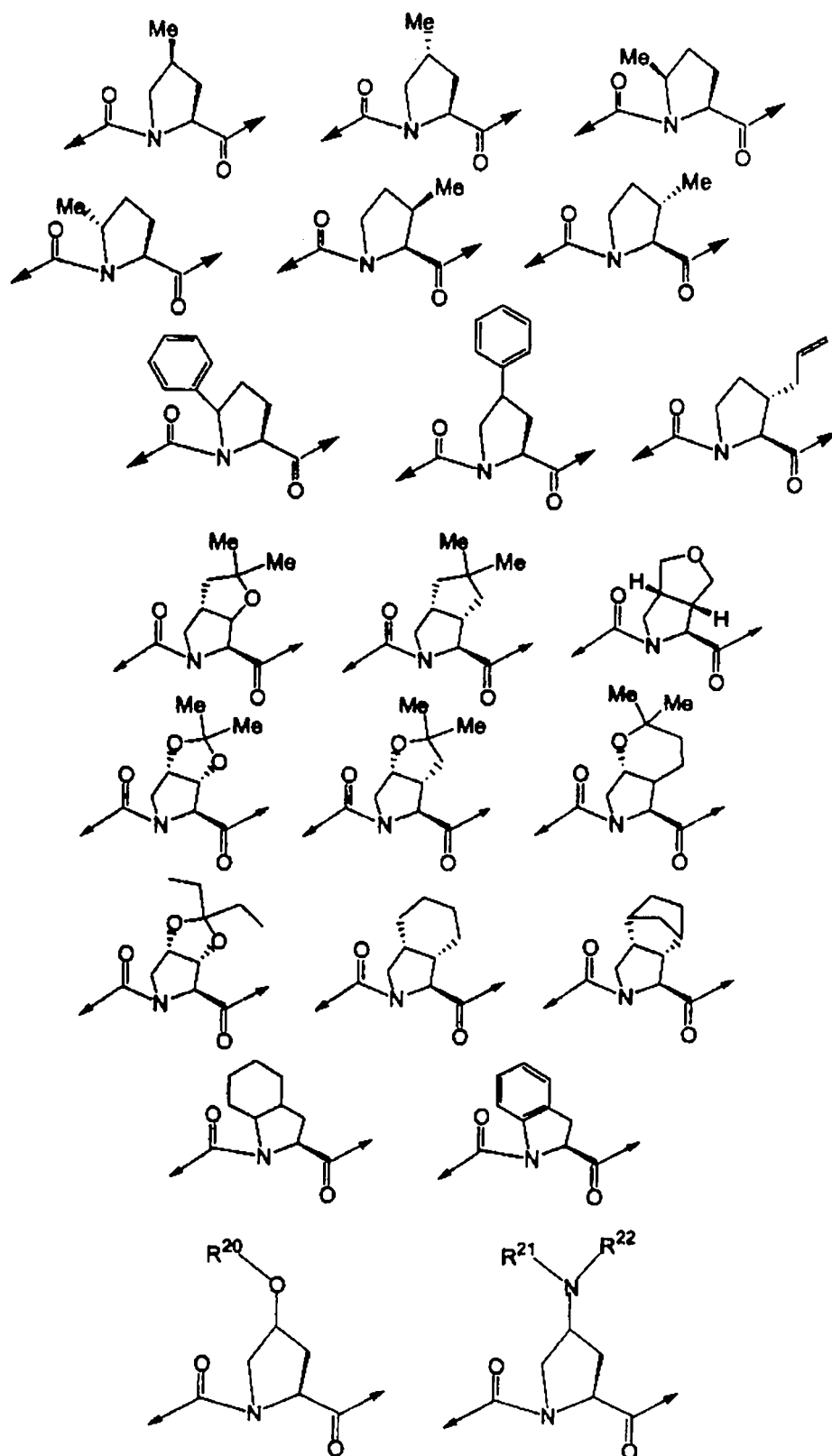




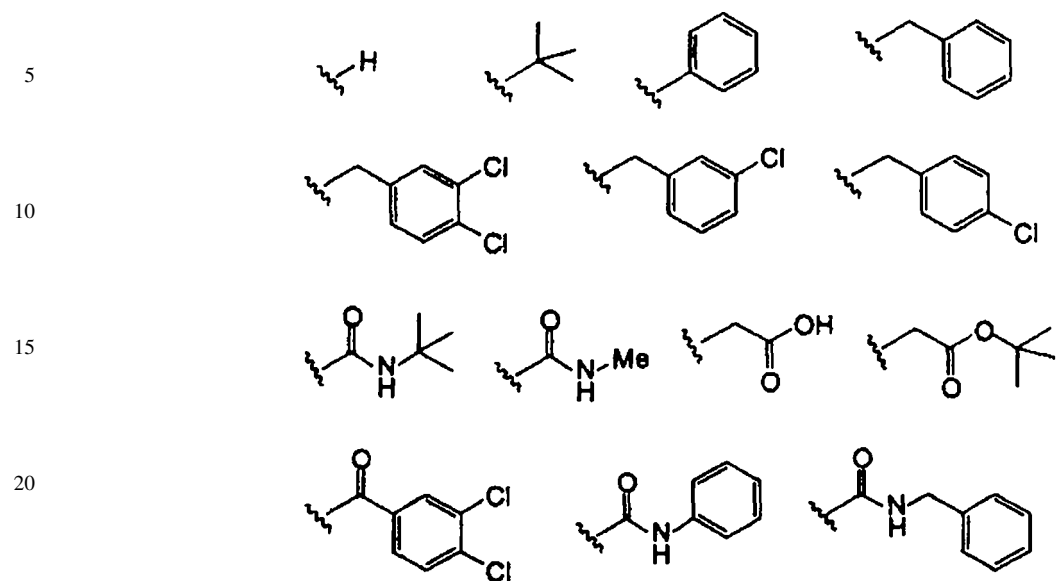
Además, la estructura de anillo cíclico:



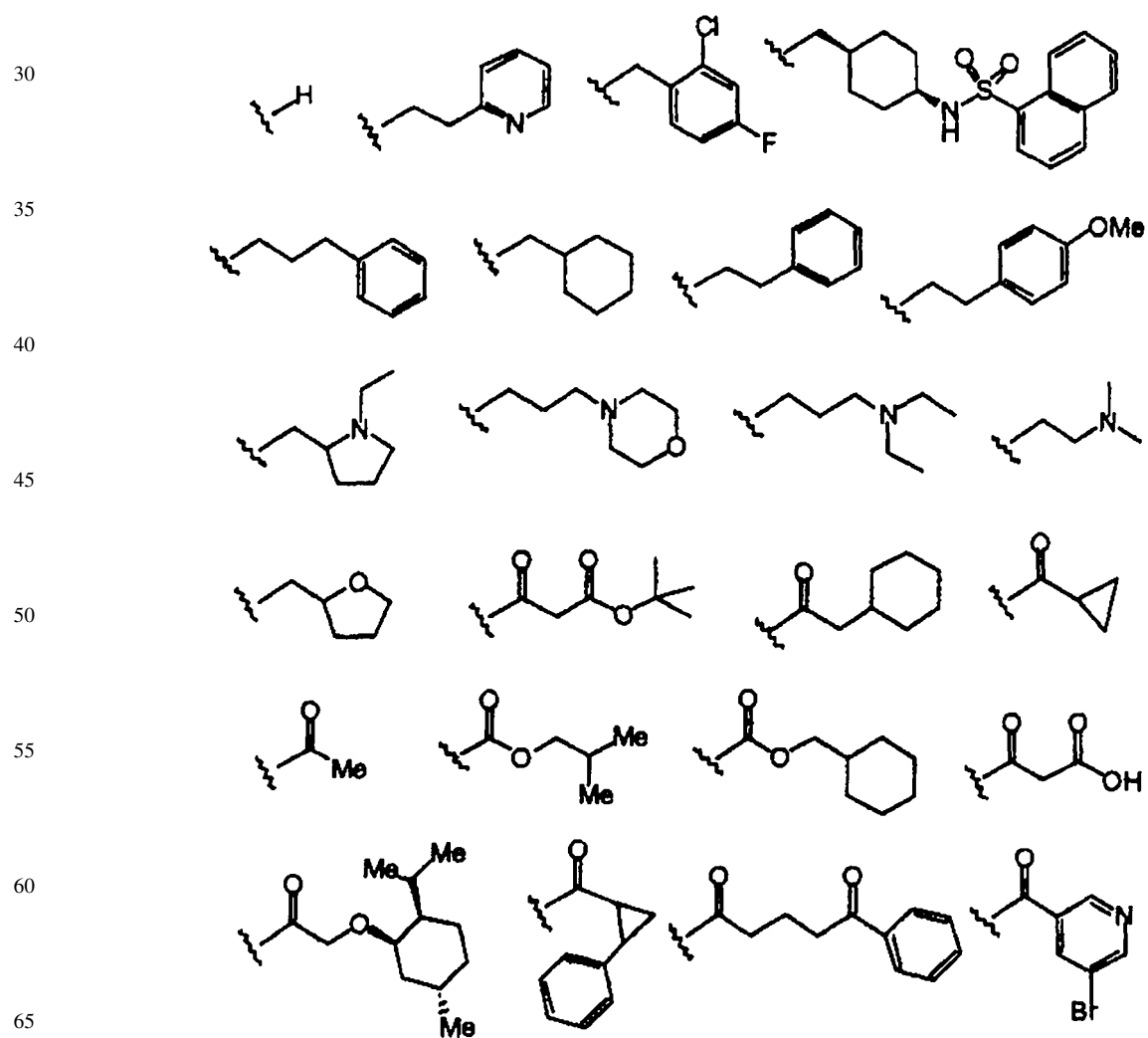
se selecciona de las siguientes estructuras:

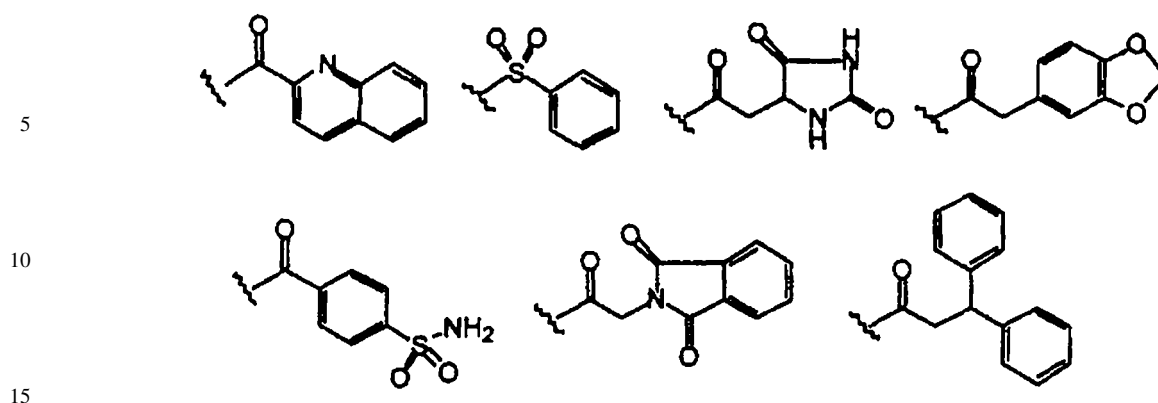


donde R²⁰ se selecciona de los siguientes restos:



25 R²¹ y R²² pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan, de manera independiente, de los siguientes restos:





Como se usa anteriormente, y en toda esta descripción, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto a seres humanos como a animales.

“Mamífero” se refiere a seres humanos y otros animales mamíferos.

“Alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. “Alquilo inferior” se refiere a un grupo que tiene aproximadamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada.

“Arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

“Heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos del anillo es un elemento diferente de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente de 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo en el anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente, oxidado en el N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de los heteroarilos adecuados incluyen piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, furanilo (furilo), tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

“Aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un grupo aril-alquilo- donde el arilo y alquilo son como se ha descrito anteriormente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de los grupos aralquilo adecuados incluyen, bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental es a través del alquilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a de 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos de 5 a 7 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de los cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de los cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

“Halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Heterocíclico” se refiere a un sistema de anillo no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento que no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación. No existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes, presentes en el sistema de anillo. Los heterocíclicos preferidos contienen de 5 a 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz de heterocíclico significa que, al menos un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocíclico puede oxidarse opcionalmente en el correspondiente N-óxido,

S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen: piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, y similares.

5 El término “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquilo- en el que el heteroarilo y alquilo son como se ha descrito anteriormente. Los heteroarilalquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilalquilo adecuados incluyen piridin-4-ilmetilo, tien-3-ilmetilo y similares. El enlace con el resto parental es a través del alquilo.

10 El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo heterociclil-alquilo- en el que el heterociclilo y alquilo son como se ha descrito anteriormente. Los heterociclilalquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclilalquilo adecuados incluyen piperidin-4-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo y similares. El enlace con el resto emparentado es a través del alquilo.

15 “Alquilamino” se refiere a un grupo -NH_2 o -NH_3^+ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en el nitrógeno se reemplaza por un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

20 “Arlamino” se refiere a un grupo -NH_2 o -NH_3^+ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en el nitrógeno se reemplaza por un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

“Alquiltio” se refiere a un grupo alquilo-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio. El enlace con el resto no parental es a través del azufre.

25 “Arlitio” se refiere a un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de los grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto parental es a través del azufre.

30 “Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo alquil-S(O_2)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental es a través del sulfonilo.

“Arilsulfonilo” se refiere a un grupo aril-S(O_2)-. El enlace con el resto parental es a través del sulfonilo.

35 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten sólo si dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se entiende un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes adecuados (a menos que se especifique otra cosa) incluyen, por ejemplo, halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo) , -NH(cicloalquilo) , -N(alquilo)_2 , carboxilo, -C(O)O-alquilo , heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxialquilo, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, nitro, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, $\text{Y}_2\text{Y}_2\text{N-alquilo-}$, $\text{Y}_1\text{Y}_2\text{NC(O)-}$ e $\text{Y}_1\text{Y}_2\text{NSO}_2\text{-}$, donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y, se seleccionan, de manera independiente, del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

50 La expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

55 También debe observarse que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, formulaciones estructurales y Tablas, en este documento se asume que tiene el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

60 Cuando en un compuesto un grupo funcional se denomina “protegido”, eso se refiere a que el grupo está en forma modificada para impedir las reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando se somete el compuesto a una reacción. Los especialistas habituales en la técnica reconocerán los grupos protectores adecuados así como también por referencia a los libros de texto convencionales, tales como, por ejemplo, T. W. Green *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

65 Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^2 , etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición.

Como se utiliza en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también, cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 5 Los profármacos y solvatos de los compuestos de la descripción, por ejemplo de los compuestos de la invención, también se contemplan en esta descripción. El término “profármaco”, como se emplea en este documento, indica un compuesto que es un precursor del fármaco que, tras administrarse a un sujeto, experimenta conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de Fórmula III o una sal y/o solvato del mismo. Se proporciona una descripción de los profármacos en T. Higuchi V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de las A.C.S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press.

- “Solvato” se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. 15 En determinadas circunstancias, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvente se incorporan en la matriz de cristal del sólido cristalino. “Solvato” incluye tanto a los solvatos en fase de solución como a los que pueden aislarse. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen a los etanolatos, metanolatos, y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la molécula del solvente es H₂O.

- 20 “Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende para describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz para inhibir a la proteasa serina NS3/NS4 y, de este modo, producir el efecto terapéutico, de mejora, inhibitorio o preventivo deseado.

- Los compuestos de Fórmula I, por ejemplo los compuestos de la invención, pueden formar sales. Se entiende en este documento que la referencia a un compuesto de Fórmula I, por ejemplo un compuesto de la invención, incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique otra cosa. El término “sal (sales)”, como se emplea en este documento, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos, así como también, sales básicas formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, ácido carboxílico, pueden 30 formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen dentro del término “sal (sales)” como se usa en este documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables, no tóxicas), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de Fórmula I, por ejemplo sales del compuesto de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I, por ejemplo un compuesto de la invención, con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido por liofilización. 35

- Las sales de adición ácida ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, se describen 40 ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos, por ejemplo en S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1), 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio en Internet). Estas descripciones se incorporan en este documento por referencia a ello. 45

- Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalino térreas tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. 50

- 55 Todas estas sales ácidas y sales básicas están destinadas para ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la descripción y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la descripción.

- Los compuestos de Fórmula I, por ejemplo los compuestos de la invención, sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en este documento como parte de la presente invención. 60

- Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la descripción, por ejemplo de los compuestos de la invención, (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos) de los compuestos así como también las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diaestereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta descripción, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3- 65

piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la descripción, por ejemplo de los compuestos de la invención, pueden, por ejemplo, estar sustancialmente sin otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con otros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de los compuestos pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la IUPAC 1974. Se pretende que el uso de los términos “sal”, “solvato”, “profármaco” y similares, se aplique por igual a la sal, solvato y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos.

La descripción también proporciona métodos para preparar los compuestos de Fórmula I, así como también, los métodos para tratar enfermedades tales como, por ejemplo, VHC, SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida) y trastornos relacionados. Los métodos para el tratamiento comprenden administrar a un paciente que padece dicha enfermedad o enfermedades, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, por ejemplo de un compuesto de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I que comprende un compuesto de la invención.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula I, por ejemplo un compuesto de la invención, para preparar un medicamento para tratar VHC, SIDA y trastornos relacionados.

También se describe un método para tratar un trastorno asociado con el virus de la hepatitis C, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la descripción, por ejemplo uno o más compuestos de la invención.

También se describe un método para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), que comprende poner en contacto la proteasa del VHC con uno o más compuestos de esta descripción, por ejemplo con uno o más compuestos de la invención.

También se describe un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de la hepatitis C, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la descripción, por ejemplo uno o más compuestos de la invención. La proteasa del VHC es la proteasa NS3 o NS4a. Los compuestos de la descripción, por ejemplo los compuestos de la invención, inhiben dicha proteasa. También modulan el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (VHC).

Otra característica adicional de la descripción son las composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo, al menos un compuesto de Fórmula I (o sus sales, solvatos o isómeros) junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. De este modo, las composiciones farmacéuticas, en general, comprenden, además un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable (colectivamente denominados en este documento vehículos o materiales vehículo). Debido a su actividad inhibidora del VHC, tales composiciones farmacéuticas tienen utilidad para tratar la hepatitis C y trastornos relacionados.

Incluso en otra realización, la descripción proporciona métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la descripción, por ejemplo al menos uno de los compuestos de la invención, como ingrediente activo. En las composiciones y métodos farmacéuticos de la descripción, los ingredientes activos se administrarán generalmente en una mezcla con materiales vehículo adecuados, seleccionados con respecto a la forma de administración que se pretenda, es decir, comprimidos orales, cápsulas (tanto rellenas-sólidas, rellenas semi-sólidas o rellenas líquidas), polvos para su constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente activo del fármaco puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico, oral farmacéuticamente aceptable, tal como, lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicalcio, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol de etilo (formas líquidas) y similares. Por otra parte, cuando se desee o se necesite también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición de la invención.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como, acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes pueden mencionarse para usar en estas formas de dosificación, el ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa goma guar y similares. También pueden incluirse cuando sea apropiado agentes edulcorantes, saporíferos y conservantes. Algunos de los términos indicados anteriormente, concretamente disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se describen con más detalle a continuación.

Adicionalmente, las composiciones de la descripción, por ejemplo los compuestos de la presente invención, pueden formularse en forma de liberación prolongada para proporcionar la liberación controlada de la velocidad de uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad inhibitoria del VHC y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación prolongada incluyen comprimidos en capas que contienen capas de diversas velocidades de disgregación, o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

ES 2 332 778 T3

Las preparaciones en forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, puede mencionarse el agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para las soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

5

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

10

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos graso tal como manteca de cacao, y se dispersa en su interior el ingrediente activo de manera homogénea agitando o mezclado de manera similar. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes del tamaño conveniente, se deja enfriar, y de este modo, solidifica.

15

Además se incluyen preparaciones de forma sólida diseñadas para convertirse, rápidamente después de usar, en preparaciones de forma líquida para la administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones.

20

Los compuestos de la descripción, por ejemplo los compuestos de la invención, también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o reservorio, como los convencionales en la técnica para este fin.

25

Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral, vía intravenosa o vía subcutánea.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica es en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias del tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

30

La cantidad de la composición activa en una dosis de preparación unitaria, puede variarse o ajustarse generalmente de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferiblemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos, y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la solicitud particular. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de la edad, sexo, peso y gravedad de la afección a tratar. Los

35

especialistas en la técnica conocen bien estas técnicas.

En general, la forma de dosificación oral en seres humanos que contiene los ingredientes activos puede administrarse 1 ó 2 veces al día. La cantidad y frecuencia de la administración se regulará de acuerdo con el criterio del médico tratante. Un régimen de dosificación diario recomendado generalmente para la administración oral puede variar de

40

aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos por día, en dosis únicas o divididas.

A continuación se describen algunos términos útiles:

45

Cápsula - se refiere a un envase o envoltorio especial compuesto por de metil celulosa, alcoholes de polivinilo, o gelatinas o almidón desnaturalizados para mantener o contener las composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de carcasa dura se preparan típicamente con mezclas de gelatinas de hueso y de piel de cerdo de un gel de alta resistencia. La misma cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

50

Comprimido - se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede prepararse por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación en húmedo, granulación en seco o por compactación.

55

Gel oral - se refiere a ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz semi-sólida hidrófila.

El polvo para la constitución se refiere a mezclas de polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que pueden suspenderse en agua o jugos.

60

Diluyente - se refiere a sustancias que habitualmente componen la parte principal de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares como por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata y celulosas tal como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75%, más preferiblemente de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente el 12 a aproximadamente el

65

60%.

Disgregante - se refiere a materiales añadidos a la composición para ayudarla a separarse (disgregarse) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría"

ES 2 332 778 T3

tales como, carboximetil almidón sódico; gomas naturales y sintéticas tales como algarrobo, caraya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 10% en peso.

Aglutinante - se refiere a las sustancias que aglutinan o “adhieren” los polvos y los vuelven cohesivos formando gránulos, sirviendo de esta manera como el “adhesivo” en la formulación. Los aglutinantes aportan refuerzo cohesivo ya disponible en el diluyente o agente voluminoso. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como, sacarosa; almidones derivados del trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tal como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas marinas tal como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de amonio y calcio; materiales celulósicos tal como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 6% en peso.

Lubricante - se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, gránulos, etc. después de haberse comprimido, se liberen del molde o matriz reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de elevado punto de fusión; y lubricantes hidrosolubles tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d,l-leucina. Los lubricantes habitualmente se añaden en el último momento de la etapa antes de la compresión, ya que pueden estar presentes sobre las superficies de los gránulos y en medio de ellos y en las partes de la prensa compresora. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2%, más preferiblemente de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 1,5% en peso.

Emoliente - material que impide la formación de grumos y mejora las características de flujo de las granulaciones, de manera que el flujo sea suave y uniforme. Los emolientes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de emoliente en la composición puede variar de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2% en peso.

Agentes colorantes - excipientes que proporcionan coloración a la composición o la forma de dosificación. Tales excipientes pueden incluir colorantes de tipo alimentario y colorantes de tipo alimentario adsorbidos en un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1%.

Biodisponibilidad - se refiere a la velocidad y al grado en el cual el ingrediente del fármaco activo o resto terapéutico se adsorbe en la circulación sistémica desde una forma de dosificación administrada comparada con un patrón o control.

Se conocen métodos convencionales para preparar comprimidos. Tales métodos incluyen métodos en seco tal como compresión directa y compresión de granulación producida por compactación, o métodos en húmedo u otros procedimientos especiales. También se conocen bien métodos convencionales para preparar otras formas para la administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares.

Otro ejemplo de la descripción se refiere al uso de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, hepatitis C y similares. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un paciente que padece dicha enfermedad o enfermedades y necesita dicho tratamiento.

Incluso en otro ejemplo, los compuestos de la descripción, por ejemplo los compuestos de la invención, pueden usarse para el tratamiento del VHC en seres humanos en una modalidad de monoterapia o en una terapia de combinación (por ejemplo, combinación dual, combinación triple, etc.) modalidades tales como, por ejemplo, en combinación con al menos un agente antiviral y/o inmunomodulador. Los ejemplos de dichos agentes antivirales y/o inmunomoduladores incluyen Ribavirina (de Schering-Plough Corporation, Madison, Nueva Jersey) y LevovirinTM (de ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406TM (de Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania), ISIS 14803TM (de ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), HeptazymeTM (de Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX 497TM (de Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), ThymosinTM (de SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), MaxamineTM (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), micofenolato mofetil (de Hoffman-LaRoche, Nutley, Nueva Jersey), interferón (tal como, por ejemplo, interferón-alfa, conjugados PEG-interferón alfa) y similares. Los “conjugados PEG-interferón alfa” son moléculas de interferón alfa unidas covalentemente a la molécula de PEG. Los conjugados PEG-interferón alfa ilustrativos incluyen: interferón alfa-2a (RoferonTM, de Hoffman-LaRoche, Nutley, Nueva Jersey) en forma de interferón alfa-2a pegilado (por ejemplo, como el comercializado con la marca registrada PegasysTM), interferón alfa-2b (IntronTM, de Schering-Plough Corporation) en forma de in-

terferón alfa-2b pegilado (por ejemplo, como el comercializado con el la marca registrada PEG-IntronTM), interferón alfa-2c (Berofor AlphaTM, de Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) o interferón consenso como se define por determinación de una secuencia consenso de interferones alfa de origen natural (InfergenTM de Amgen, Thousand Oaks, California).

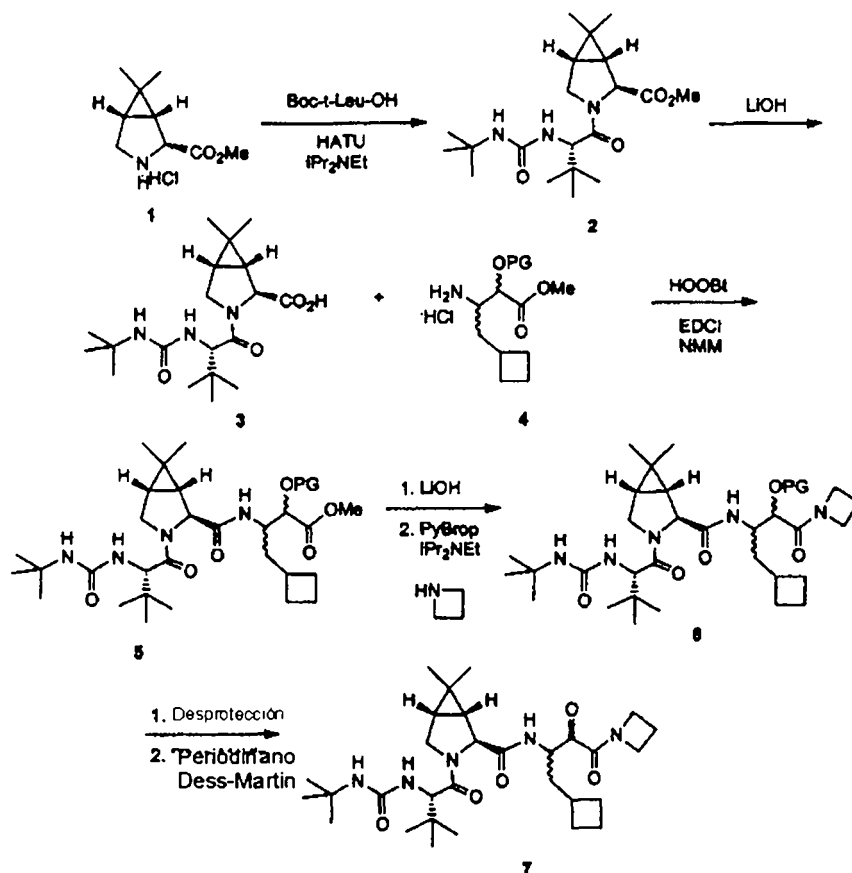
Como se ha indicado anteriormente, la descripción también incluye tautómeros, rotámeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de la fórmula. De esta manera, como aprecia un experto en la técnica, algunos de los compuestos pueden existir en formas isoméricas adecuadas. Dichas variaciones se contemplan en este documento.

Otro ejemplo de la descripción se refiere a un método para preparar los compuestos descritos en este documento. Los compuestos pueden prepararse mediante varias técnicas conocidas en la técnica. En el siguiente esquema de reacción se muestra un procedimiento ilustrativo representativo, seguido de procedimientos sintéticos pertinentes como Ejemplos. Debe entenderse que aunque el siguiente esquema ilustrativo y Ejemplos describen determinadas preparaciones representativas, pueden realizarse modificaciones adecuadas a las secuencias de reacción para obtener otros compuestos incluidos en esta invención.

Las abreviaturas que se usan en los Ejemplos Preparativos, Esquemas y Ejemplos son:

PPTS	piridinio paratolueno sulfonato
TsOH	ácido p-toluenosulfónico
DHP	dihidropirano
THP	tetrahidropirano
EDCI	1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida
HOObt	3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona
NMM	4-metilmorfolina
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Cbz-Cl	cloroformato de bencilo
Boc:	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
HOObt:	3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-3-(3H)-ona
EDCI:	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboxiimida
NMM:	4-metilmorfolina
PyBrop:	hexafluorofosfato de tris(pirolidio)bromofosfonio
HATU:	hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]
iPr ₂ Net:	diisopropiletilamina
Boc-T-Leu-OH:	N-Boc- <i>tert</i> -leucina

Esquema preparativo general



40

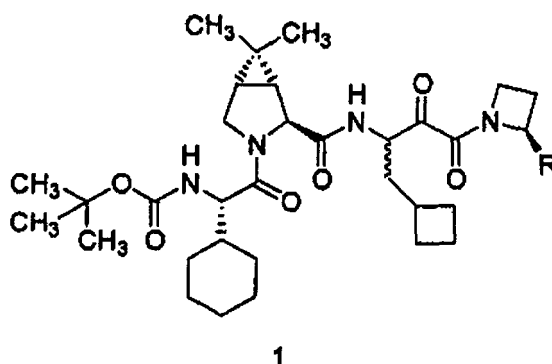
PG es un grupo protector adecuado. Los ejemplos no limitantes de PG son: tetrahidropiraniilo, benciloxicarbonilo, terc-butildimetilsililo. R es como se define en el Sumario de la invención.

Ejemplos

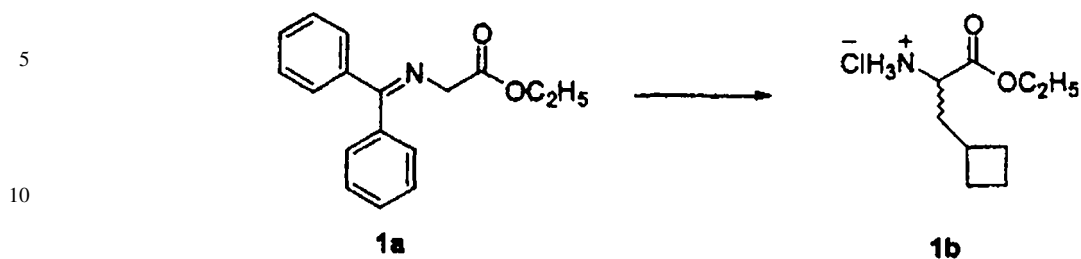
15

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de Fórmula 1

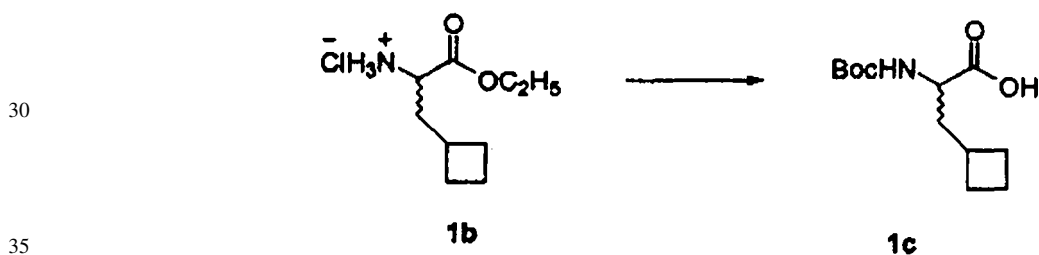


Etapa 1



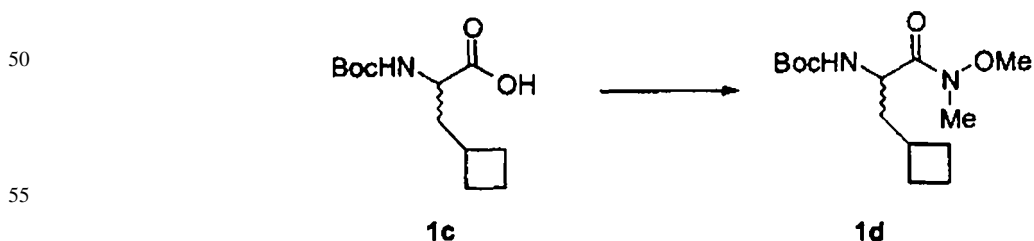
15 Se enfrió una solución agitada de cetimina 1a (50 g, 187,1 mmol) bajo N₂ en THF seco (400 ml) a -78°C y se trató con una solución 1M de K⁺-BuO⁻ (220 ml, 1,15 equiv) en THF. La mezcla de la reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora y se trató con ciclobutano de bromometilo (28 ml, 249 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et₂O (300 ml) y se trató con HCl acuoso (2 M, 300 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se extrajo con Et₂O (1 l). La capa acuosa se volvió básica a pH - 12-14 con NaOH (50% acuoso) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar una amina pura (1b, 18 g) como un aceite incoloro.

Etapa 2



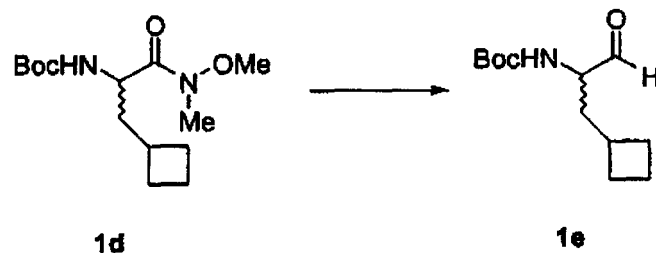
40 Se trató una solución de amina 1b (18 g, 105,2 mmol) a 0°C en CH₂Cl₂ (350 mL) con di-*tert*-butildicarbonato (23 g, 105,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF/H₂O (200 ml, 1:1) y se trató con LiOH·H₂O (6,5 g, 158,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa básica se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH -1-2 y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir 1c como un aceite viscoso incoloro que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa 3



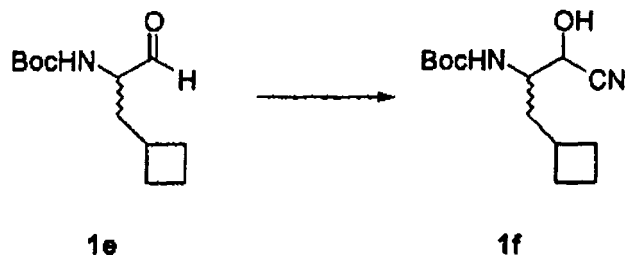
60 Se trató una solución del ácido 1c (15,0 g, 62 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) con el reactivo BOP (41,1 g, 93 mmol), N-metil morfolina (27 ml), hidrocloreto de N,O-dimetil hidroxilamina (9,07 g, 93 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N acuoso (250 ml), y se separaron las capas la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, se purificaron por cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hex 2:3) para producir la amida 1d (15,0 g) como un sólido incoloro.

Etapa 4



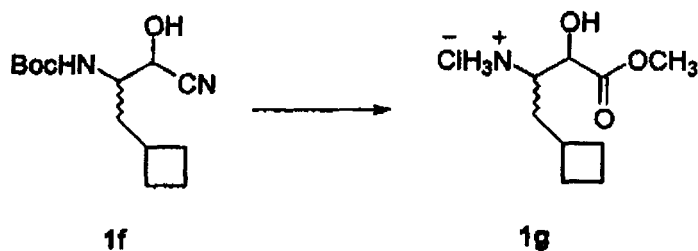
Se trató gota a gota una solución de la amida **1d** (15 g, 52,1 mmol) en THF seco (200 ml) con una solución de LiAlH_4 (1M, 93 ml, 93 mmol) a 0°C . La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se interrumpió cuidadosamente a 0°C con una solución de KHSO_4 (10% acuoso) y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con HCl acuoso (1 M, 150 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1 M), NaHCO_3 saturado, salmuera y se secaron (MgSO_4). La mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir **1e** como un aceite incoloro viscoso (14 g).

Etapa 5



Se trató una solución del aldehído **1e** (14 g, 61,6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) con Et_3N (10,73 mL, 74,4 mmol), y acetona cianohidrina (10,86 g, 127,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se concentró *al vacío* y se diluyó con HCl acuoso (1 M, 200 ml) y se extrajo en CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O , salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía (SiO_2 , EtOAc/Hex 1:4) para producir **1f** (10,3 g) como un líquido incoloro.

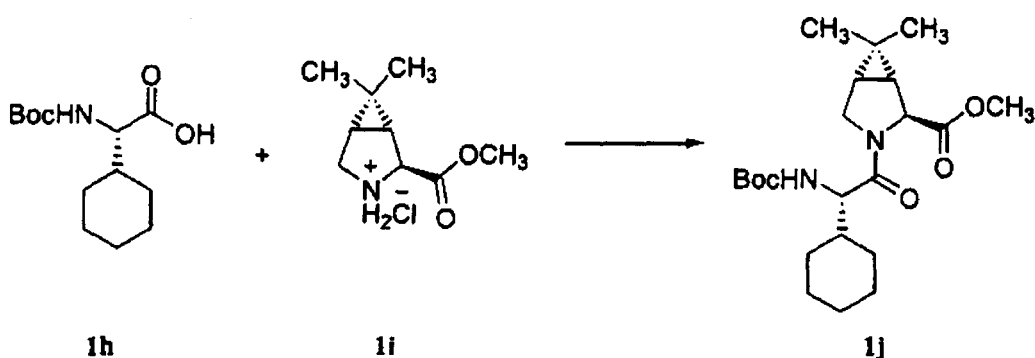
Etapa 6



Se trató metanol saturado con HCl*, preparado burbujeando gas HCl en CH_3OH (700 ml) a 0°C , con la cianohidrina **1f** y se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se concentró al vacío para producir **1g**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

*Como alternativa también puede usarse HCl 6M preparado añadiendo AcCl al metanol seco.

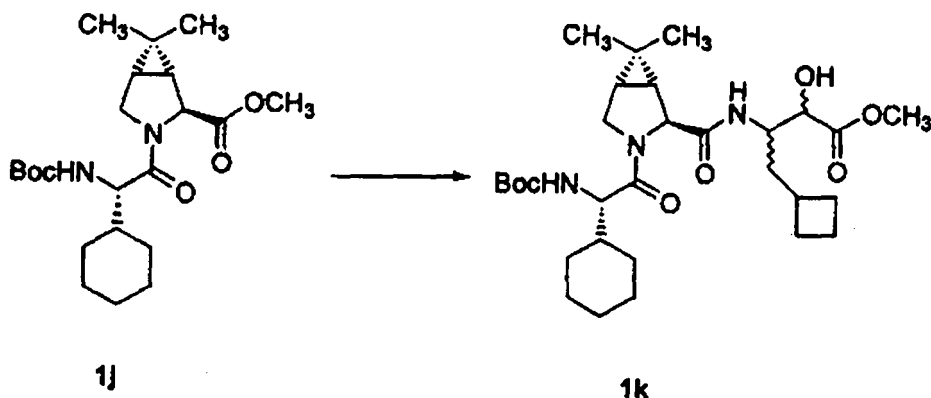
Etapa 7



El amino éster 1i se preparó siguiendo el método de R. Zhang y J. S. Madalengoitia (*J. Org. Chem.* 1999, 64, 330), con la excepción de que el grupo Boc se escindió por la reacción del aminoácido protegido con Boc con HCl metanólico.

Se trató una solución de aminoácido comercial Boc-Chg-OH, 1h (Senn Chemicals, 6,64 g, 24,1 mmol) e hidrocloreto de amina 1i (4,5 g, 22 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C, con el reactivo BOP y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de la reacción se concentró al vacío, después se diluyó con HCl 1M acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío y se realizó una cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hex 3:7) para obtener 1jn (6,0 g) como un sólido incoloro.

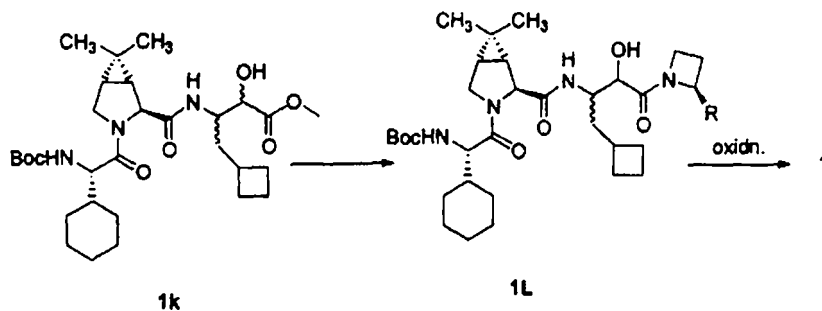
Etapa 8



Se trató una solución de metil éster 1j (4,0 g, 9,79 mmol) en THF/H₂O (1:1) con LiOH·H₂O (401 mg, 9,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró *al vacío* para obtener el ácido libre.

Se trató una solución del ácido en DMF/CH₂Cl₂ (1:1 50 ml) con una amina 1g (1,0 equiv), EDCI (1,5 equiv), HOObt (1,25 equiv) y NMM (4,0 equiv) a -10°C. La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 48 horas y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con HCl 1M acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaHCO₃ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *al vacío* para obtener 1k como un sólido color tostado.

Etapa 9



Se hidrolizó una solución del éster 1k con LiOH (1,5 equiv) en THF/H₂O y se concentró *al vacío*. El ácido se utilizó directamente para acoplarse con diversas aminas como se describe a continuación.

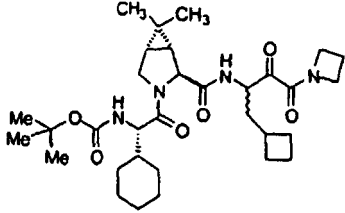
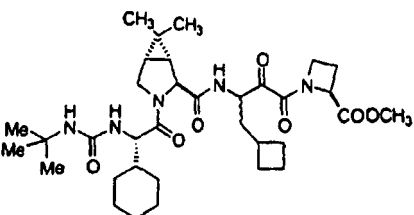
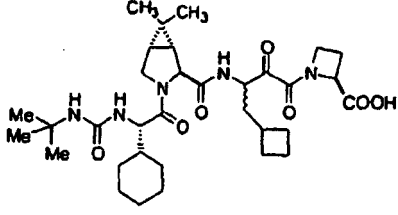
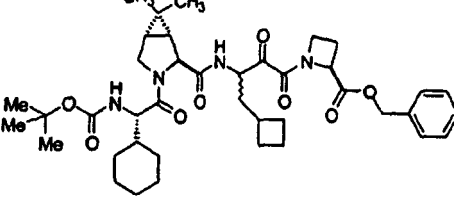
Se trató una solución del ácido (100 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂/DMF (3 ml cada uno) con metil éster de ácido (S)-aziridina-2-carboxílico (R = COOCH₃, 52 mg, 0,38 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol) y NMM (63 mg, 0,6 mmol) y se agitó a 0°C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con HCl acuoso (1M, 100 ml), se saturó NaHCO₃ (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y concentró al vacío para dar 1L que se utilizó para la oxidación.

Se recogió hidroxi amida (1L) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con el reactivo Dess Martin (200 mg) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con NaHSO₃ acuoso y NaHCO₃ acoso (20 ml, cada uno) y se extrajo en CH₂Cl₂ (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron *al vacío* y se purificaron por cromatografía para producir 1 (R = COOCH₃, 59 mg) como un sólido amorfo incoloro.

Algunos de los compuestos preparados por el método descrito anteriormente, se ilustran en la Tabla 1, junto con su actividad de unión.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Entrada	Estructura	Actividad
1		A
2.		A
3		A
4.		A

Actividad de unión A: <5 μ M

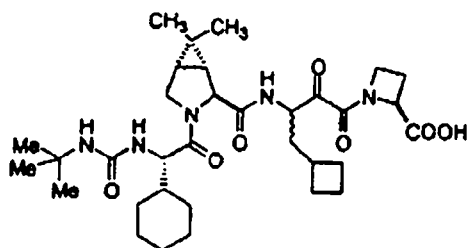
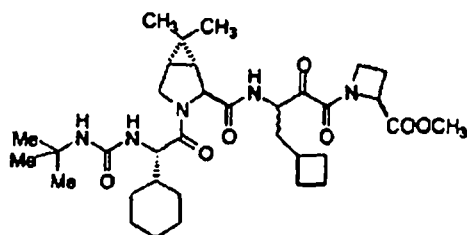
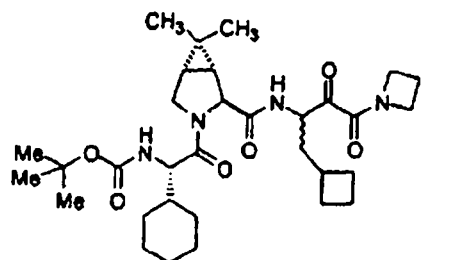
Ensayo para la actividad inhibidora de la proteasa del VHC

Ensayo espectrofotométrico: El ensayo espectrofotométrico para la proteasa serina del VHC se realizó en los compuestos de la invención por medio del procedimiento descrito en la Publicación PCT N° WO 02/08244 publicada el 31 de enero de 2002. En la misma Tabla 1 se muestra la actividad de los compuestos.

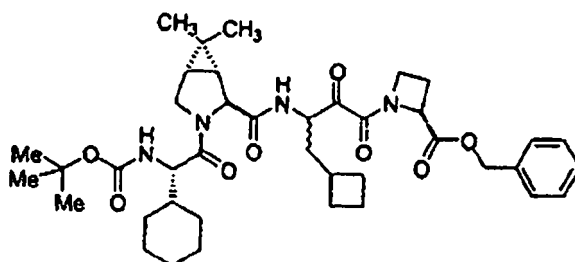
Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas explicadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas serán aparentes para los especialistas habituales en la técnica. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones están incluidas en el espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:



y



O una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

2. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de la reivindicación 1.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 para el tratamiento de trastornos asociados con el VHC.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que adicionalmente comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que adicionalmente contiene al menos un agente antiviral.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que adicionalmente aún contiene un interferón o un interferón pegilado.

ES 2 332 778 T3

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que al menos dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es α -interferón.

5 8. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con la proteasa del VHC.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que dicho tratamiento comprende administración subcutánea.

10 10. Un método para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con la proteasa del VHC, comprendiendo dicho método poner en contacto íntimo un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65