



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 268 394**

(51) Int. Cl.:

C07D 309/32 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03745205 .9**

(86) Fecha de presentación : **21.03.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1490350**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

(54) Título: **Inhibidores de piranona y pirandiona de la ARN polimerasa dependiente del ARN del virus de la hepatitis C.**

(30) Prioridad: **01.04.2002 US 369381 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

(73) Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

(72) Inventor/es: **Borchardt, Allen J. y**
Goble, Michael Paul

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 piranona y pirandiona de la ARN polimerasa dependiente del ARN del virus de la hepatitis C.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a agentes que inhiben la ARN polimerasa dependiente del ARN del virus de la hepatitis C (VHC) (RdRp). La invención se refiere también al uso de dichos compuestos en composiciones farmacéuticas y tratamientos terapéuticos útiles para la inhibición de la replicación del VHC.

10 **Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un miembro del género *hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Es el agente causante principal de hepatitis viral no A, no B y es la causa principal de hepatitis asociada con transfusión y supone una proporción significativa de los casos de hepatitis en todo el mundo. Aunque la infección aguda por VHC a menudo es asintomática, casi el 80% de los casos se resuelve en hepatitis crónica. La propiedad persistente de la infección por VHC se ha explicado por su habilidad para escapar de la inmuno vigilancia del huésped a través de la hipermutabilidad de las regiones expuestas en la envoltura de la proteína E2 (Weiner *et al.*, *Virology* 180:842-848 (1991); Weiner *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:3468-3472 (1992). Aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan la enfermedad del hígado con diversos resultados clínicos que varían desde estado asintomático hasta hepatitis activa crónica y cirrosis del hígado (que ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes), que está fuertemente asociada con el desarrollo de carcinoma hepatocelular (que ocurre en aproximadamente el 1-5% de los pacientes) (para revisiones, véase Cuthbert, *Clin. Microbiol. Rev.* 7:505-532 (1994); World Health Organization, *Lancet* 351:1415 (1998). La Organización Mundial de la Salud estima que 170 millones de personas están infectadas de manera crónica con VHC, y se estima que 4 de estos millones viven en Estados Unidos. VHC es un virus de la envoltura del ARN que contiene un genoma de ARN de una sola hebra de sentido positivo de aproximadamente 9,5 kb de longitud (Choo *et al.*, *Science* 244:359-362 (1989)). El genoma del ARN contiene una región 5' no traducida (5' NTR) de 341 nucleótidos (Brown *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 20:5041-5045 (1992); Bukh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4942-4946 (1992)), una gran fase de lectura abierta (ORF) que codifica un polipéptido único de 3.010 a 3.040 aminoácidos (Choo *et al.* (1989), *supra*), y una región 3' no traducida (3'-NTR) de longitud variable de aproximadamente 230 nucleótidos (Kolykhalov *et al.*, *J. Virol.* 70:3363-3371 (1996); Tanaka *et al.*, *J. Virol.* 70:3307-3312 (1996)). Por analogía con otros virus del ARN de hebra más, se supone que la región 3' no traducida juega un papel importante en la síntesis del ARN. El VHC es similar en la secuencia de aminoácidos y en la organización del genoma a los flavivirus y pestivirus (Miller *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2057-2061 (1990)) y, por lo tanto, el VHC se ha clasificado como un tercer género de la familia *Flaviviridae* (Francki *et al.*, *Arch. Virol.* 2: 223-233 (1991).

Los estudios sobre la replicación del VHC y la búsqueda de agentes anti-VHC específicos se ha visto dificultada por la falta de un sistema de cultivo de tejidos eficaz para la propagación del VHC, la ausencia de un modelo de animal pequeño adecuado para la infección por VHC, el bajo nivel de la replicación viral, y la considerable heterogeneidad genética asociada con el virus (Bartenschlager, *Antivir. Chem. Chemother.* 8:281-301 (1997); Simmonds *et al.*, *J. Gen. Virol.* 74:2391-2399 (1993)). La comprensión actual de las estructuras y funciones del genoma de VHC y las proteínas codificadas se deriva fundamentalmente de estudios *in vitro* usando diversos sistemas recombinantes (Bartenschlager (1997), *supra*).

La 5' NTR es una de las regiones más conservadas del genoma viral y juega un papel primordial en el inicio de la traducción de la poliproteína viral (Bartenschlager (1997), *supra*). Una sola ORF larga codifica una poliproteína, que se procesa co- o post-traduccionalmente en proteínas virales estructurales (núcleo, E1, y E2) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) mediante proteinasas celulares o virales proteinasas (Bartenschlager (1997), *supra*). La 3' NTR está compuesta por tres regiones distinguibles: una región variable de aproximadamente 38 nucleótidos después del codón de parada de la poliproteína, una extensión de poliuridina de longitud variable con sustituciones intercaladas de citidinas, y 98 nucleótidos (nt) justo en el extremo 3' que están muy conservadas entre los diversos aislados de VHC. El orden de los genes dentro del genoma es: NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH (Grakoui *et al.*, *J. Virol.* 67:1385-1395 (1993)).

El procesamiento del núcleo de las proteínas estructurales (C), envuelta de la proteína 1 y (E1, E2), y la región p7 está mediado por peptidasas de señal del huésped. En contraste, la maduración de la región no estructural (NS) la llevan a cabo dos enzimas virales. La poliproteína de VHC es escindida en primer lugar por una peptidasa de señal del huésped que genera las proteínas estructurales C/E1, E1/B2, E2/p7, y p7/NS2 (Hijikata *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:5547-5551 (1991); Lin *et al.*, *J. Virol.* 68:5063-5073 (1994)). La proteinasa NS2-3, que es una metalo-proteasa, se escinde después en la unión NS2/NS3. El complejo NS3/4A proteinasa (siendo NS3 una serina proteasa y actuando NS4A como un cofactor de la proteasa NS3), es responsable pues, del procesamiento de todos los sitios restantes (Bartenschlager *et al.*, *J. Virol.* 67:3835-3844 (1993); Bartenschlager (1997), *supra*). Las actividades de ARN helicasa y NTPasa se han identificado también en la proteína NS3. El tercio N-terminal de la proteína NS3 funciona como una proteasa, y los dos tercios restantes de la molécula actúan como helicasa/ATPasa que se cree que está implicada en la replicación del VHC (Bartenschlager (1997), *supra*). NS5A puede fosforilarse y actúa como cofactor supuesto de NS5B. La cuarta enzima viral, NS5B, es una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y un componente clave responsable de la replicación del genoma del ARN viral (Lohmann *et al.*, *J. Virol.* 71: 8416-8428 (1997)). NS5B

contiene el motivo de secuencia "GDD", que está muy conservado entre todas las RdRp caracterizadas hasta la fecha (Poch *et al.*, *EMBO J.* 8: 3867-3874 (1989)).

Se cree que la replicación del VHC ocurre en complejos de replicación asociados con membranas. Dentro de esto, el ARN de hebra más genómico se transcribe en ARN de hebra menos; que a su vez puede usarse como molde para la síntesis de la progenie de hebras más genómicas. Al menos dos proteínas virales parecen implicadas en esta reacción: la proteína NS3, que lleva en el grupo carboxi terminal dos tercios de un nucleósido trifosfatasa/helicasa del ARN, y la proteína NS5B, que es una fosfoproteína asociada con membrana con una actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (Hwang *et al.*, *J. Virol.* 227:439-446 (1997)). Aunque el papel de NS3 en la replicación del ARN es menos claro, NS5B aparentemente es la enzima clave responsable de la síntesis de la progenie de las hebras de ARN. Usando baculovirus recombinantes para expresar NS5B en células de insecto y un ARN no viral sintético como sustrato, se han identificado dos actividades enzimáticas asociadas con ellos: una RdRp dependiente del cebador y una actividad transferasa terminal (TNTasa). Posteriormente se confirmó y caracterizó adicionalmente usando el genoma del ARN de VHC como un sustrato (Lohmann *et al.*, *Virology* 249:1 08-118 (1998)). Estudios recientes han demostrado que NS5B con un truncado de 21 aminoácidos en el extremo C expresada en *Escherichia coli* también es activa para la síntesis de ARN *in vitro* (Ferrari *et al.*, *J. Virol.* 73:1649-1654 (1999); Yamashita *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273:15479-15486 (1998)).

Como la infección por VHC persistente está relacionada con la hepatitis crónica y finalmente con la hepatocarcinogénesis, la replicación de VHC es uno de los objetivos para erradicar la reproducción de VHC y para evitar el carcinoma hepatocelular. Desafortunadamente, los enfoques de tratamiento actuales para la infección por VHC se caracterizan por una eficacia relativamente mala y un perfil de efectos secundarios desfavorables. Por lo tanto, se dirige un esfuerzo intensivo al descubrimiento de moléculas para tratar esta enfermedad. Estos nuevos enfoques incluyen el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas, la identificación de interferones con características farmacocinéticas mejoradas, y el descubrimiento de fármacos diseñados para inhibir el funcionamiento de tres proteínas virales fundamentales: proteasa, helicasa y polimerasa. También, el propio genoma del ARN del VHC, particularmente el elemento IRES, se está explotando activamente como diana antiviral usando moléculas antisentido y ribozimas catalíticas. Para una revisión, véase Wang *et al.*, *Prog. Drug Res.* 55:1-32 (2000).

Las terapias particulares para la infección por VHC incluyen interferón- α solo y la combinación de interferón- α con ribavirina. Estas terapias se han demostrado eficaces en una porción de pacientes con infección crónica por VHC (Marcellin *et al.*, *Ann. Intern. Med.* 127:875-881 (1997); Zeuzem *et al.*, *Hepatology* 28:245-252 (1998)). El uso de oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de la infección por VHC se ha propuesto también (Anderson *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 6.174.868 (2001)) así como el uso de ácidos biliares libres, tales como ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico, o ácidos biliares conjugados, tales como ácido tauroursodesoxicólico (Ozeki, Patente de Estados Unidos N° 5.846.964 (1998)). Los ésteres de ácido fosfonofórmico se han propuesto también como útiles en el tratamiento de numerosas infecciones virales incluyendo VHC (Helgstrand *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 4.591.583 (1986)). El desarrollo de la vacuna se ha visto dificultado por el alto grado de inmuno evasión y la falta de protección frente a la reinfección, incluso con el mismo inóculo (Wyatt *et al.*, *J. Virol.* 72:1725-1730 (1998)).

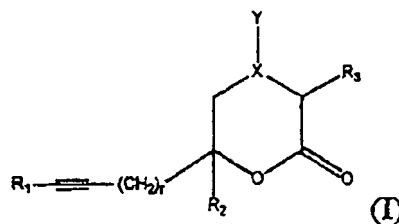
El desarrollo de pequeños inhibidores moleculares dirigidos contra dianas virales específicas se ha convertido en uno de los objetivos de la investigación anti-VHC. La determinación de estructuras cristalinas para la proteasa NS3 (Kim *et al.*, *Cell* 87:343-355 (1996); Love *et al.*, *Cell* 87:331-342 (1996)) y helicasa del ARN de NS3 (Kim *et al.*, *Structure* 6:89-100 (1998)) ha proporcionado nuevas percepciones estructurales importantes para el diseño racional de inhibidores específicos.

NS5B, la ARN polimerasa dependiente de ARN, es también una diana viral útil para pequeños inhibidores moleculares. Los estudios con pestivirus han demostrado que el compuesto pequeño VP32947 (3-[[[(2-dipropilamino)etil]tio]-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indol) es un potente inhibidor de la replicación de pestivirus y más probablemente inhibe la enzima NS5B ya que las cepas resistentes están mutadas en este gen (Baginski *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:7981-7986 (2000)). También se ha observado la inhibición de la actividad de RdRp por parte de (-) β -L-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina 5'-trifosfato (3TC; lamivudina trifosfato) y ácido fosfonoacético (Ishii *et al.*, *Hepatology* 29:1227-1235 (1999)). Sin embargo, aún hay una necesidad de pequeños compuesto moleculares no peptídicos que sean inhibidores de RdRp de VHC y que tengan propiedades físicas o químicas deseables o mejoradas apropiadas para aplicaciones farmacéuticas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que funcionan como inhibidores de ARN polimerasa dependiente del ARN del virus de la hepatitis C. La invención se refiere también al uso de dichos compuestos en composiciones farmacéuticas y tratamientos terapéuticos útiles para la inhibición de la replicación de VHC.

En un aspecto general, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula I:

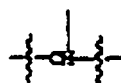


en la que:

r es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y es =O o -O(CH_m)_n, donde m es 2 o 3 y n es un número entero de 0 a 5;

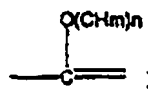
X es



cuando Y es -O(CH_m)_n y X es



cuando Y es =O; o X e Y tomados conjuntamente forman



R₁ es hidrógeno, o un grupo arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógenos; =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo; heteroalquilo; alquénilo; alquinilo; arilo; cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo; alcoxi; -(CH₂)_zCN donde z es un número entero de 1 a 4; grupos =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; y -SH, no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógenos; grupos =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo; heteroalquilo; alquénilo; alquinilo; arilo; cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo; alcoxi; -(CH₂)_zCN donde z es un número entero de 1 a 4; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)H; -C(SO)H; -C(SO₂)H; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; y -SH; y

R₂ es un grupo ciclopentilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógenos; =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo; alquénilo; alquinilo; arilo; cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo; -(CH₂)_zCN donde z es un número entero de 1 a 4; grupos =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)H; -C(SO)H; -C(SO₂)H; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; y -SH; y

R₃ es hidrógeno, =S, o SH no sustituido o sustituido con un grupo arilo.

La invención se refiere también a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. Dichos compuestos, y sales en ocasiones se denominan en este documento como "inhibidores de VHC".

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprende cada una una cantidad inhibidora de VHC eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La invención proporciona también un compuesto, o sal de fórmula I para usar como inhibidor de la actividad de polimerasa del VHC.

La invención proporciona también el uso de una cantidad eficaz de un compuesto, o sal de fórmula I en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de polimerasa del VHC en tejido de mamífero o humano. La invención se refiere también a un uso en el que el compuesto, o sal de fórmula I se administra a un ser humano por vía oral o intravenosa.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, que ilustra la invención y sus realizaciones preferidas.

Descripción detallada de la invención y de las realizaciones preferidas

Agentes Inhibidores de VHC

Como se usa en este documento, los términos “que comprende” y “que incluye” se usan en su sentido más amplio, no limitante.

De acuerdo con un convenio usado en la técnica, el símbolo



se usa en las fórmulas estructurales de este documento para describir el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal. De acuerdo con otro convenio, en algunas fórmulas estructurales en este documento los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno unidos no se describen de manera explícita, por ejemplo,



representa un grupo metilo,



representa un grupo etilo,



representa un grupo ciclopentilo, etc.

Como se usa en este documento, el término “alquilo” significa un grupo hidrocarburo parafínico de cadena ramificada o lineal (lineal) (grupo alifático saturado) que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en su cadena, que puede representarse de manera general mediante la fórmula C_kH_{2k+1} , donde k es un número entero de 1 a 10. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, y similares. Un “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena. El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos en la cadena, uno o más de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre S, O, y N. Los heteroalquilos ejemplares incluyen éteres de alquilo, aminas secundarias y terciarias, sulfuros de alquilo y similares.

El término “alqueno” significa un grupo hidrocarburo olefínico de cadena ramificada o lineal (grupo alifático insaturado que tiene uno o más dobles enlaces) que contiene de 2 a 12 carbonos en su cadena. Los alquenos ejemplares incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, y similares.

El término “alquino” significa un grupo hidrocarburo de cadena ramificada o lineal que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en su cadena. Los alquinos ejemplares incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 2-metilbut-2-ino, y similares.

El término “carbociclo” se refiere a una estructura de anillo saturado, parcialmente saturado, insaturado, o aromático, monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que tiene únicamente átomos de carbono en el anillo (no heteroátomos, es decir, no hay átomos en el anillo que no sean carbono). Los carbociclos ejemplares incluyen grupos cicloalquilo, arilo, y cicloalquil-arilo.

El término “heterociclo” se refiere a una estructura de anillo saturado, parcialmente saturado, insaturado, o aromático, monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, y S. Los heterociclos ejemplares incluyen grupos heterocicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquil-heteroarilo.

Un “grupo cicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico condensado o espiro, que tiene un total de 3 a 18 átomos de carbono en el anillo (aunque no heteroátomos). Los cicloalquilos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, y grupos similares.

Un “grupo heterocicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo monocíclico, o policíclico condensado o espiro que está saturado o parcialmente saturado, y que tiene un total de 3 a 18 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, y grupos similares.

El término “arilo” significa una estructura de anillo aromático monocíclico o condensado o espiro policíclico que tiene un total de 4 a 18 átomos en el anillo de carbono (no heteroátomos). Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, antraceno, y similares.

Un “grupo heteroarilo” se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico o condensado o espiro policíclico, que tiene de 4 a 18 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, tienilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, furilo, piridinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benzooxazolilo, y similares.

El término “alcoxi” se refiere al radical -OR_a, donde R_a es un grupo alquilo. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y similares. Los grupos “alcoxi inferior” tienen restos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos. El término “halógeno” representa cloro, fluoro, bromo o yodo. El término “halo” representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

El término “sustituido” significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. El término “no sustituido” significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo especificado está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes.

Un “agente inhibidor de VHC” significa un compuesto representado por la fórmula I o una sal, profármaco, o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Un “profármaco” es un compuesto que puede convertirse, en condiciones fisiológicas o por solvolisis al compuesto especificado o a una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Los profármacos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini *et al.*, *J. Med. Chem.*, (1997) 40:2011-2016; Shan *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 86 (7):765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.*, (1995) 34:220-230; Bodor, *Advances in Drug Res.*, (1984) 13:224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen *et al.* eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear *et al.*, *J. Chromatogr. B*, (2000) 748:281-293; Spraul *et al.*, *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, (1992) 10 (8):601-605; y Prox *et al.*, *Xenobiol.*, (1992) 3 (2):103-112.

Un “solvato” se refiere a una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina. Una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es biológica o de otra manera indeseable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos. Si un compuesto de la invención es una base, una sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico; ácido bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético; ácido maleico; ácido succínico; ácido mandélico; ácido fumárico; ácido malónico; ácido pirúvico; ácido oxálico; ácido glicólico; ácido salicílico; ácido piranosídico, tal como ácido glucurónico o galacturónico; alfa-hidroxi ácidos, tales como ácido cítrico o ácido tartárico; aminoácidos, tales como ácido aspártico o ácido glutámico; ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico o ácido cinnámico; ácidos sul-

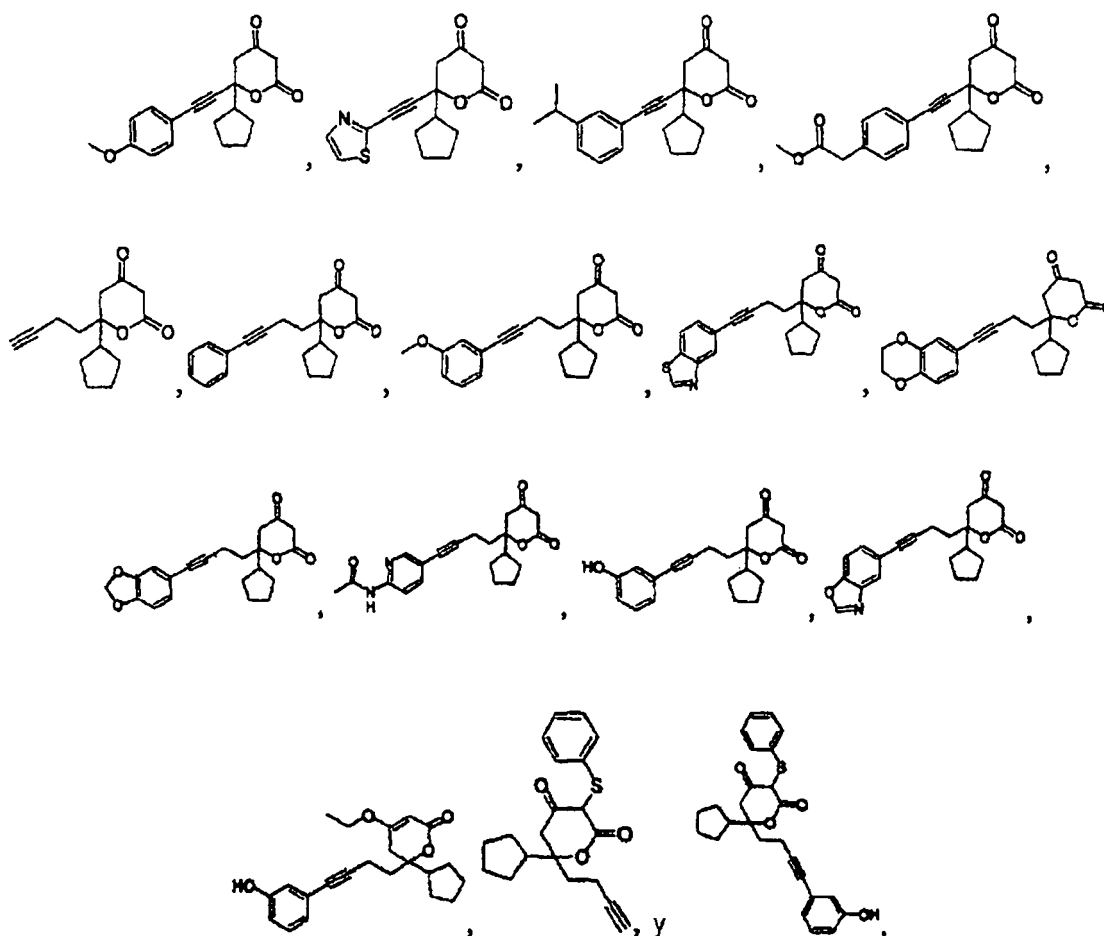
fónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico; y similares. Si un compuesto de la invención es un ácido, una sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria, o terciaria); un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo; o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina; amoníaco; aminas primarias, secundarias, y terciarias; y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina, y piperazina; así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio, y litio.

En el caso de compuestos, sales, o solvatos que sean sólidos, los especialistas en la técnica entienden que los compuestos, sales, y solvatos de la invención pueden existir en diferentes formas polimórficas o cristalinas, todas las cuales pretenden estar dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

En algunos casos, los compuestos de la invención tendrán centros quirales. Cuando hay presentes centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros únicos, racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos los estereoisómeros únicos, racematos, y mezclas de los mismos pretenden estar dentro del amplio alcance de la presente invención.

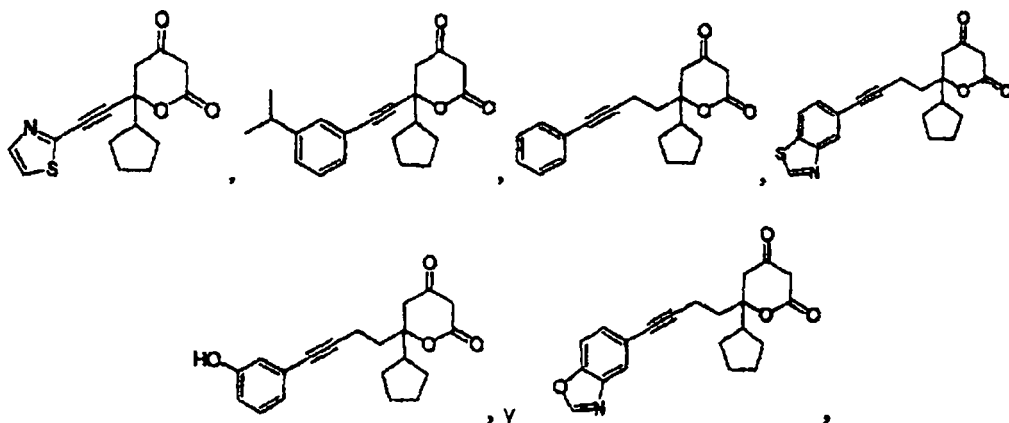
Como entienden de manera general los especialistas en la técnica, un compuesto ópticamente puro es uno que es enantioméricamente puro. Como se usa en este documento, la expresión "ópticamente puro" se refiere a un compuesto que comprende al menos una actividad suficiente. Preferiblemente, una cantidad ópticamente pura de un enantiómero único para dar un compuesto que tiene el compuesto farmacológicamente puro de la invención deseado comprende al menos el 90% de un isómero único (80% de exceso enantiomérico), más preferiblemente al menos el 95% (90% de e.e.), aún más preferiblemente al menos el 97,5% (95% de e.e.), y más preferiblemente aún al menos el 99% (98% de e.e.).

Los compuestos de la invención ejemplares representados por la fórmula I incluyen:



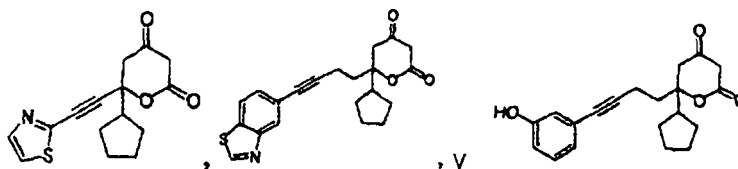
y sales, profármacos, y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferidos de la invención de fórmula I incluyen:



y sales, profármacos, y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos aún más preferidos de la invención de fórmula I incluyen:



y sales, profármacos, y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere también al uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, profármaco farmacéuticamente aceptable, para inhibir la actividad RdRp de VHC, o solvato del mismo. Por ejemplo, la actividad de VHC puede inhibirse en tejido de mamífero administrando un agente inhibidor de VHC de acuerdo con la invención.

“Tratar” o “tratamiento” se refieren a al menos la mitigación de una lesión o patología en un mamífero, tal como un ser humano, que se alivia mediante la inhibición de la actividad de VHC, e incluye: (a) el tratamiento profiláctico en un mamífero, particularmente cuando el mamífero está predispuesto a tener la patología aunque aún no se le ha diagnosticado que la tenga; (b) la inhibición de la patología; y/o (c) el alivio, en todo o en parte, de la patología.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de VHC puede medirse por cualquiera de los procedimientos disponibles en la técnica, incluyendo ensayos *in vivo* e *in vitro*. Un ejemplo de un ensayo adecuado para las medidas de actividad es el ensayo de inhibición de polimerasa del VHC descrito en este documento.

La administración de los compuestos de fórmula I y sus profármacos, sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables puede realizarse de acuerdo con cualquiera de los modos de administración aceptados disponibles para los especialistas en la técnica

lución de los ingredientes cuando sea apropiado, para dar los productos deseados para administración oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraocular, intraaural, y/o rectal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir también excipientes, diluyentes, vehículos, y portadores adecuados, así como otros agentes farmacéuticamente activos, dependiendo del uso pretendido. Los portadores, diluyentes, vehículos, o excipientes sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas. Los vehículos sólidos ilustrativos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Los vehículos líquidos ilustrativos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina, y agua. El vehículo o diluyente puede incluir un material de liberación prolongada adecuado, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril (por ejemplo, en solución), o una suspensión líquida no acuosa o acuosa.

Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz del agente inhibidor de VHC y preferiblemente está formada por una o más unidades de dosificación farmacéutica. La dosis seleccionada puede administrarse a un mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de tratamiento mediado por la inhibición de la actividad de VHC, por cualquier procedimiento conocido o adecuado de administración de la dosis, incluyendo por vía tópica, por ejemplo, como una pomada o crema; por vía oral; por vía rectal, por ejemplo, como un supositorio; por vía parenteral por inyección; por vía intravenosa; o continuamente por infusión intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraaural, o intraocular. Cuando la composición se administra junto con un fármaco citotóxico, la composición puede administrarse ante, con, y/o después de la introducción del fármaco citotóxico. Sin embargo, cuando la composición se administra junto con radioterapia, la composición se introduce preferiblemente antes de comenzar la radioterapia.

Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” significan la cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento para lesiones o patologías que se alivian por la inhibición de la actividad de VHC, tal como para la potenciación de las terapias anti-cáncer o inhibición de la neurotoxicidad a consecuencia de una apoplejía, traumatismo craneal, y enfermedades neurodegenerativas. La cantidad de un compuesto de la invención dado que será terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la patología y la gravedad de la misma, la identidad y características del mamífero en necesidad del mismo, siendo los especialistas en la técnica quienes determinan habitualmente la cantidad.

Se entenderá que las dosificaciones reales de los inhibidores de VHC usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención se seleccionarán de acuerdo con las propiedades del agente particular usado, la composición particular formulada, el modo de administración y el sitio particular, y el huésped y afección a tratar. Los especialistas en la técnica pueden determinar las dosificaciones óptimas para un conjunto de afecciones dado usando ensayos convencionales de determinación de la dosificación. Para administración oral, por ejemplo, una dosis que puede emplearse es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, repitiendo los cursos de tratamiento a los intervalos apropiados.

Ejemplos

Ejemplos específicos de diversos compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse ventajosamente como se muestra en los siguientes ejemplos.

Las estructuras de los compuestos de los siguientes ejemplos se confirmaron por uno o más de los siguientes: espectroscopía de resonancia magnética de protones, espectroscopía infrarroja, microanálisis elemental, espectrometría de masas, cromatografía en capa fina, punto de fusión, punto de ebullición, y HPLC.

Los espectros de resonancia magnética de protones (^1H RMN) se determinaron usando un espectrómetro de 300 megahertzios Tech-Mag, Bruker Avance 300DPX, o Bruker Avance 500 DRX que funciona que funciona a una potencia de campo de 300 o 500 megahertzios (MHz). Los desplazamientos químicos se presentan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo respecto a un patrón interno de tetrametilsilano. Como alternativa, los espectros ^1H RMN se referenciaron respecto a las señales de disolvente prótico residual de la siguiente manera: $\text{CHCl}_3 = 7,26$ ppm; $\text{DMSO} = 2,49$ ppm; $\text{C}_6\text{HD}_5 = 7,15$ ppm. Las multiplicidades de pico se denominan de la siguiente manera: s = singlete; d = doblete; dd = doblete de dobletes; t = triplete; c = cuadruplete; a = resonancia ancha; y m = multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios. Los espectros de absorción infrarroja (IR) se obtuvieron usando un espectrómetro Perkin-Elmer 1600 serie FTIR. Los microanálisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) y dieron resultados para los elementos indicados dentro del $\pm 0,4\%$ de los valores teóricos. La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó usando gel de sílice 60 (Merck Art 9385). La cromatografía en fase fina (TLC) analítica se realizó usando láminas pre-recubiertas de sílice 60 F_{254} (Merck Art 5719). Los cromatógrafos de HPLC se ejecutaron en un sistema Hewlett Packard Modelo 1100 equipado con una columna Zorbax SB-G18 de 4,6 mm x 150 mm que tiene material de relleno de 3,5 micrómetros. A menos que se indique otra cosa, se usó una ram-
 x de CH_3CN al 5%/H₂O a CH_3CN al 95%/H₂O durante 7,5 minutos después se mantuvo a CH_3CN al 95%/H₂O durante 2,5 minutos (ambos disolventes contenían TFA al 0,1% v/v) a un caudal de 1 ml/min. Los tiempos de re-

tención (Rt) se dan en minutos. La HPLC semi-preparativa se ejecutó en un sistema Gilson LC3D equipado con una columna C8 de 21,2 mm x 250 mm. Las rampas se optimizaron para cada compuesto con un sistema de disolventes CH₃CN/H₂O. Los puntos de fusión (abreviado pf) se determinaron en un aparato Mel-Temp y están sin corregir. Todas las reacciones se realizaron en matraces sellados con septo en una presión de argón ligeramente positiva, a menos que se indique otra cosa. Todos los reactivos comerciales se usaron como se recibieron de sus suministradores respectivos con las siguientes excepciones: el tetrahidrofurano (THF) se destiló en cetil benzofenona sódica antes de su uso; el diclorometano (CH₂Cl₂) se destiló en hidruro cálcico antes de su uso; el cloruro de litio anhidro se preparó calentando a 110°C al vacío durante una noche. Los espectros de masas, tanto de alta como de baja resolución, se midieron usando técnicas de ionización por electronebulización (EN) o por bombardeo con átomos rápidos (FAB).

En este documento se usan las siguientes abreviaturas: Et₂O (éter dietílico); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); MeOH (metanol); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); Ac (acetilo); Hex (hexano); Me (metilo); Et (etilo); Ph (fenilo); DIEA (diisopropiletilamina); TFA (ácido trifluoroacético); DTT (ditiotretitol); y THF (tetrahidrofurano).

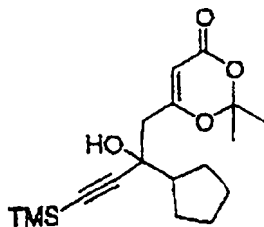
Las síntesis en fase sólida se realizaron inmovilizando los reactivos con enlazadores de amida de Rink (Rink, *Tetrahedron Letters* (1987) 28:3787), que son enlazadores convencionales que pueden escindirse con ácido, que después de escindirse generan un grupo carboxamida libre. Las síntesis en fase sólida a pequeña escala, por ejemplo, aproximadamente 2 - 5 μ moles, se realizaron usando coronas (pins) de poliestireno Chiron Syn Phase® Serie O derivatizadas con enlazadores de amida de Rink protegidos con Fmoc. Para síntesis a mayor escala (por ejemplo, mayor de aproximadamente 100 μ moles), los enlazadores de amida de Rink estaban formados por resina Argonaut Technologies Argogel®, un copolímero de injerto de poliestireno-poli(etilenglicol). Puede usarse cualquier resina adecuada como fase sólida, seleccionada entre resinas que sean físicamente resistentes y que, excepto para las reacciones de unión y escisión, sean inertes a las condiciones de la reacción de síntesis.

Ejemplo 1

6-ciclopentil-6-[(4-metoxifenil)etnil]dihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona

Etapa 1

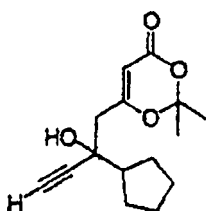
6-(2-ciclopentil-2-hidroxi-4-trimetilsilanil-but-3-inil)-2,2-dimetil-dioxin-4-ona



Una solución de diisopropilamina (3,85 ml, 27,5 mmol) disuelta en THF (100 ml; seco) se enfrió a -78°C, añadiéndose BuLi (11 ml, 27,5 mmol; 2,5 M en hexanos) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar a esta temperatura durante 5 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se volvió a enfriar a -78°C, añadiéndose 2,2,6-trimetil-dioxin-4-ona (3,60 ml, 27,5 mmol) (disponible en Aldrich) gota a gota durante 5 minutos, después se agitó 30 minutos más a -78°C. A esta solución se le añadió 1-ciclopentil-3-trimetilsilanil-propinona (4,85 g, 25 mmol), que se preparó como se describe en *J. Org. Chem.*, 106: 4786-4800 (1984) (¹H RMN (CDCl₃): δ 0,24 (s, 9 H), 1,63 (m, 4 H), 1,90 (m, 4 H), 2,92 (penteto, 1 H, J = 8,2 Hz), durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora, después se calentó lentamente a -30°C y se inactivó con ácido cítrico 0,5 N. La mezcla se diluyó con éter, se extrajo con NaHCO₃ 1 N, salmuera, y después se secó con MgSO₄. Este material (9,38 g), que contenía 2,2,6-trimetil-[1,3]dioxin-4-ona no reaccionada, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,15 (s, 9 H), 1,60 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,01 (s, 1 H), 2,14 (penteto, 1 H), 2,47 (s, 1 H), 2,55 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H); EN/EM (M+Na⁺): 359,1.

Etapa 2

6-(2-ciclopentil-2-hidroxi-but-3-inil)-2,2-dimetil-dioxin-4-ona



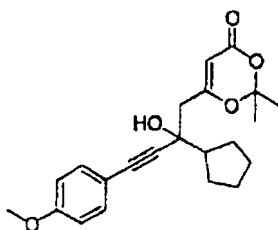
ES 2 268 394 T3

Una solución de 6-(2-ciclopentil-2-hidroxi-4-trimetilsilanil-but-3-inil)-2,2-dimetil-dioxin-4-ona (~27,5 mmol, material bruto de la etapa 1 anterior), CsF (7,6 g, 50,0 mmol), y MeOH (75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. HPLC en este punto aún mostraba material de partida, de manera que la reacción se calentó a 40°C durante 4 horas más, en este punto todo el material de partida se había consumido. La reacción se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida a través de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 30%/hexanos, produciendo 4,0 g del producto (rendimiento del 61% para dos etapas). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,63 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 2,16 (m, 1 H), 2,49 (s, 1 H), 2,53 (s, 1 H), 2,58 (s, 1 H), 5,43 (s, 1 H);

EN/EM (M+Na⁺): 287,1.

Etapa 3

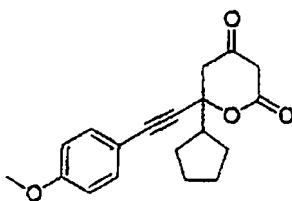
6-[2-ciclopentil-2-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-but-3-inil]-2,2-dimetil-dioxin-4-ona



A una solución de 6-(2-ciclopentil-2-hidroxi-but-3-inil)-2,2-dimetil-dioxin-4-ona (66 mg, 0,25 mmol), 4-bromoanisol (34,4 μl, 0,275 mmol), diisopropilamina (42,4 μl, 0,30 mmol), P(t-BU)₃ (30 μl de solución al 10% en peso en hexanos, 0,015 mmol), y dioxano anhidro (220 μl), en atmósfera de argón, se le añadió Pd(PhCN)₂Cl₂ (2,87 mg, 0,0075 mmol), y Cul (0,95 mg, 0,005 mmol), a temperatura ambiente. La reacción se lavó al vacío con argón (3 x), después se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. HPLC en este punto indicaba una conversión de ~60%. La reacción se puso después en un baño de aceite a 35°C 2 horas más; en este punto todo el material de partida se había consumido. La reacción se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice - se eluyó con acetato de etilo al 30%/hexanos, que dio 62 mg del producto (rendimiento del 67%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,63 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,23 (penteto, 1 H, J = 8,0 Hz), 2,54 (s, 1 H), 2,65 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 5,47 (s, 1 H), 6,83 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 8,1 Hz); EN/EM (M+Na⁺): 393,2.

Etapa 4

6-ciclopentil-6-[(4-metoxifenil)etnil]dihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona

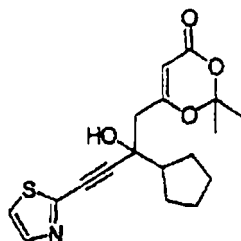


Una solución de 6-[2-ciclopentil-2-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-but-3-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (55 mg, 0,1485 mmol), NaOH 1 N (150 μl, 0,1485 mmol), y MeOH (1,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas; en este punto HPLC indicaba que todo el material de partida se había consumido. La reacción se interrumpió con ácido cítrico 0,5 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por HPLC preparativa, dando 13 mg del producto (rendimiento del 24%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,73 (m, 4 H), 2,23 (penteto, 1 H, J = 8,1 Hz), 2,85 (d, 1 H, J = 16,3 Hz), 2,95 (d, 1 H, J = 16,5 Hz), 3,45 (d, 1 H, J = 21,5 Hz), 3,85 (s, 3 H), 3,98 (d, 1 H, J = 22,0 Hz), 6,84 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,1 Hz); EN/EM (M+Na⁺): 335,1.

Ejemplo 2

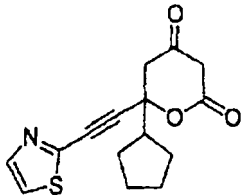
Ciclopentil-6-(1,3-tiazol-2-iletinil)dihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona

Etapa 1

6-(2-ciclopentil-2-hidroxi-4-tiazol-2-il-but-3-inil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona

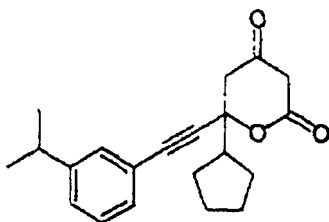
A una solución desgasificada de 6-(2-ciclopentil-2-hidroxi-but-3-inil)-2,2-dimetil-dioxin-4-ona (264,1 mg, 1,0; preparada como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2), 2-bromotiazol (99,1 μ l, 1,1 mmol), diisopropilamina (1,5 ml), y DMF (0,5 ml), en atmósfera de argón, se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28,1 mg, 0,04 mmol) y CuI (15,2 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se lavó al vacío con argón (3x), después se puso en un baño de aceite a 100°C durante 5 minutos, durante este tiempo la reacción se volvió de un color negro/pardo. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de sílice, se eluyó con acetato de etilo, se concentró, y purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30%/Hex como eluyente. El rendimiento del producto fue de 280 mg (rendimiento del 81%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,63 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,23 (penteto, 1 H, J = 8,0 Hz), 2,54 (s, 1 H), 2,65 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 5,47 (s, 1 H), 6,83 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), EN/EM (M+Na⁺): 393,2.

Etapa 2

Ciclopentil-6-(1,3-tiazol-2-iletinil)dihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, excepto que se usó 6-(2-ciclopentil-2-hidroxi-4-tiazol-2-il-but-3-inil)-2,2-dimetil-dioxin-4-ona (de la Etapa 1) en lugar de 6-[2-ciclopentil-2-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-but-3-inil]-2,2-dimetil-dioxin-4-ona. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,63-2,05 (ma, 4 H), 2,23 (penteto, 1 H, J = 8,1 Hz), 2,78 (d, 1 H, J = 17,7 Hz), 3,04 (d, 1 H, J = 17,7 Hz), 3,51 (d, 1 H, J = 20,0 Hz), 3,97 (d, 1 H, J = 20,0 Hz), 7,46 (d, 1 H, J = 3,2 Hz), 7,89 (d, 2 H, J = 3,4 Hz). Anál. Calc. Para C₁₅H₁₅N₁O₃S₁·0,25 H₂O: C, 57,75; H, 4,93; N, 4,35. Encontrado: C, 58,2; H, 5,34; N, 4,36; EN/EM (M+Na⁺): 312,0.

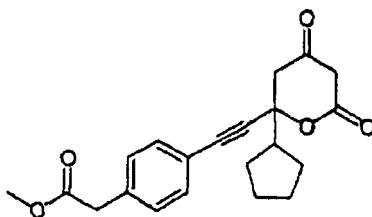
Ejemplo 3

6-ciclopentil-6-metil-dihidro-piran-2,4-diona

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, excepto que se usó 3-bromobenceno en lugar de 4-bromoanisol en la Etapa 3 de ese ejemplo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,24 (d, 6 H, J = 7,0 Hz), 1,55-2,05 (ma, 4 H), 2,45 (penteto, 1 H, J = 8,3 Hz), 2,74 (d, 1 H, J = 17,5 Hz), 2,45 (m, 1 H), 3,00 (d, 1 H, J = 17,5 Hz), 3,47 (d, 1 H, J = 19,8 Hz), 3,97 (d, 1 H, J = 19,8 Hz), 7,46 (m, 4 H). Anál. Calc. Para C₂₁H₂₄O₃·0,15 H₂O: C, 77,1; H, 7,49. Encontrado: C, 77,14; H, 7,63; EN/EM (M-H⁻): 323,2.

Ejemplo 4

6-ciclopentil-6-metil-dihidro-piran-2,4-diona



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, excepto que se usó éster metílico del ácido (4-bromo-fenil)-acético en lugar de 4-bromoanisol en la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,51-2,15 (ma, 4 H), 2,44 (penteto, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 2,74 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,00 (d, 1 H, $J = 17,5$ Hz), 3,47 (d, 1 H, $J = 19,7$ Hz), 3,97 (d, 1 H, $J = 19,8$ Hz), 7,25 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,36 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz). Anál. Calc. Para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 0,15 H_2O : C, 77,1; H, 7,49. Encontrado: C, 77,14;

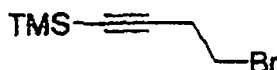
H, 7,63; EN/EM (M-H^-): 353,1.

Ejemplo 5

6-but-3-inil-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona

Etapa 1

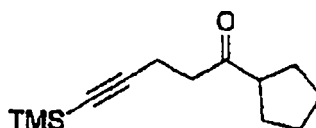
(4-bromobut-1-inil)trimetilsilano



El compuesto del título se preparó como se describe en *J. Amer. Chem. Soc.*, 5383-5396 (1988).

Etapa 2

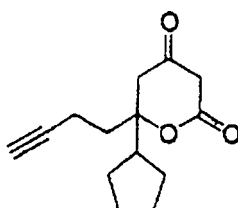
1-ciclopentil-5-trimetilsilanil-pent-4-in-1-ona



A una solución de (4-bromobut-1-inil)trimetilsilano (8,0 g, 39 mmol), de la Etapa 1, en THF (50 ml) se le añadieron limaduras de magnesio (1,14 g, 47 mmol), y yodo (10 mg). La reacción se agitó durante una hora a 24°C , y después se calentó en un baño de aceite a 50°C durante una hora, después se dejó enfriar a 24°C . A la solución, se le añadió metoxi-metilamida del ácido ciclopentanocarboxílico (6,12 g, 39 mmol) en THF (30 ml). Después la reacción se agitó durante 4 horas, se añadieron HCl 2 N (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con 50 ml de bicarbonato sódico saturado, 50 ml de agua, y 40 ml de NaCl saturado. La fase orgánica se secó después con sulfato sódico. Después de la filtración, la fase orgánica se concentró usando evaporación rotatoria, y después se cromatografió (80 g de Si, EtOAc al 3% en hexanos) dando el producto (4,39 g, rendimiento del 51%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,13 (s, 9 H), 1,70 (m, 8 H), 2,49 (t, $J = 8,10$ Hz, 2 H), 2,69 (t, $J = 7,91$ Hz, 2 H), 2,88 (p, $J = 7,91$ Hz, 1 H).

Etapa 3

6-but-3-inil-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona



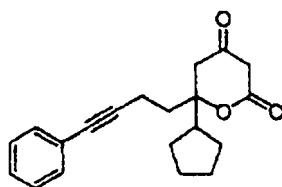
ES 2 268 394 T3

A una suspensión de NaH (2,4 g, 59,3 mmol) en THF (250 ml) enfriada a -50°C se le añadió metilacetato (6,4 ml, 59,3 mmol), teniendo cuidado de mantener la solución por debajo de -25°C. La solución se agitó durante 20 minutos, y después se añadió una solución de nBuLi (23,7 ml, 2,5 M en ciclopentano, 59,3 mmol) durante un periodo de 20 minutos. La reacción se agitó durante 40 minutos. Se le añadió una solución de 1-ciclopentil-5-trimetilsilanil-pent-4-in-1-ona de la etapa 2 anterior, en 50 ml de THF, y se agitó durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con 50 ml de NH₄Cl saturado y 50 ml de HCl 2 N. Las fases se separaron, y la fase acuosa se acidificó hasta un pH de 2 usando HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo 3 veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con 100 ml de NH₄Cl saturado, 50 ml de agua, y 50 ml de NaCl saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se separó de los sólidos, y se concentró por evaporación rotatoria.

El producto orgánico bruto se disolvió después en 120 ml de MeOH, al que se le añadieron 6,0 gramos de K₂CO₃ en polvo finalmente dividido (anhidro). La suspensión se agitó a reflujo durante 1,5 horas, y después se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en 100 ml de agua y 50 ml de EtOAc. Las fases se separaron, y el producto orgánico se extrajo tres veces con 50 ml de K₂CO₃ al 5% en agua. Las fases acuosas se combinaron, y se acidificaron con HCl concentrado. La solución acuosa se extrajo 3 veces con 100 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto orgánico se cromatografió (80 g de SiO₂, EtOAc al 50% en hexanos) dando el producto deseado (2,65 g, 58%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,56 (m, 8 H), 1,99 (m, 2 H), 2,10 (s, 1 H), 2,21 (p, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 2,35 (dt, *J* = 2,45 Hz, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 2,77 (dd, *J* = 13,00, *J* = 16,01, 2 H), 3,43 (s, 2 H). Anál. Calc. Para C₁₄H₁₈O₃·0,1 CH₂Cl₂: C, 69,75; H, 7,56. Encontrado C, 69,76; H, 7,65; EN/EM (M+Na⁺): 257.

Ejemplo 6

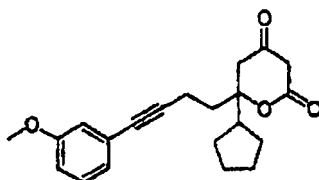
6-ciclopentil-6-(4-fenil-but-3-inil)-dihidro-piran-2,4-diona



A una solución de 6-but-3-inil-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona (100 mg, 0,42 mmol; preparada como se describe en el Ejemplo 5), y yodobenceno (0,052 ml, 0,46 mmol) en una mezcla de DMF (0,2 ml) y diisopropil amina (0,6 ml), se le añadió yoduro de cobre (I) (6,4 mg, 0,034 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) de palacio (II) (12 mg, 0,017 mmol). La mezcla se sonicó durante 2 minutos, y después se calentó a 90°C durante 5 minutos. La reacción se hizo pasar a través de un lecho corto de sílice, y se lavó con EtOAc hasta que se aclaró el filtrado. Después se hizo pasar ácido acético (4 ml) a través de la sílice, y se lavó con ácido acético al 5% en EtOAc hasta que se aclaró el filtrado. La fase ácida se concentró por evaporación rotatoria, y después se cromatografió (8 g de sílice, EtOAc al 40% en hexanos) dando el producto (20 mg, 16%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,70 (m, 8 H), 2,04 (m, 2 H), 2,28 (p, *J* = 9,23 Hz, 1 H), 2,57 (t, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 2,83 (dd, *J* = 15,82 Hz, *J* = 25,43 Hz, 2 H), 3,45 (d, *J* = 1,51 Hz, 2 H), 7,29 (m, 3 H), 7,38 (m, 2 H). Anál. Calc. Para C₂₀H₂₂O₃·0,2 MeOH: C, 76,15; H, 7,28. Encontrado C, 76,45; H, 7,68, EN/EM (M+Na⁺): 333.

Ejemplo 7

6-Ciclopentil-6-[4-(3-metoxi-fenil)-but-3-inil]-dihidro-piran-2,4-diona



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó 3-yodoanisol en lugar de yodobenceno en la Etapa 3 de ese ejemplo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,73 (m, 8 H), 2,04 (t, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 2,28 (p, *J* = 9,04, 1 H), 2,57 (t, *J* = 7,72, 2 H), 2,82 (dd, *J* = 16,2 Hz, *J* = 24,3 Hz, 2 H), 3,44 (d, *J* = 1,32 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 6,85 (m, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 7,19 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H). Anál. Calc. Para C₂₁H₂₄O₄·0,05 CH₂Cl₂: C, 73,35; H, 7,05. Encontrado C, 73,40; H, 7,15; EN/EM (M+Na⁺): 367.

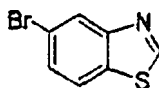
ES 2 268 394 T3

Ejemplo 8

6-(4-Benzotiazol-5-il-but-3-inil)-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona

Etapa 1

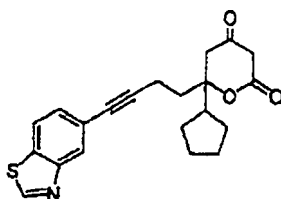
5-bromo-benzotiazol



El compuesto del título se preparó como se describe en *J. Org. Chem.*, 1328-1331 (1976).

Etapa 2

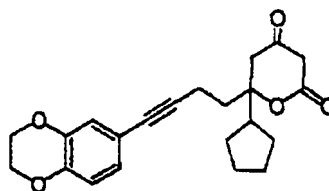
6-(4-Benzotiazol-5-il-but-3-inil)-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que el yodobenceno fue sustituido por 5-bromo-benzotiazol (descrito a continuación) de la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,63 (m, 8 H), 2,09 (dt, $J = 3,01$ Hz, $J = 7,54$ Hz, 2 H), 2,30 (p, $J = 8,85$, 1 H), 2,61 (t, $J = 7,16$, 2 H), 2,85 (dd, $J = 17,71$, $J = 16,20$, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,48$ Hz, 1 H), 7,91' (d, $J = 8,29$, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1 \text{ TFA} \cdot 0,1 \text{ Hexano}$: C, 57,83; H, 4,81; N, 2,86; S, 6,54; encontrado C, 57,63; H, 5,19; N, 2,99; S, 6,41; EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 390.

Ejemplo 9

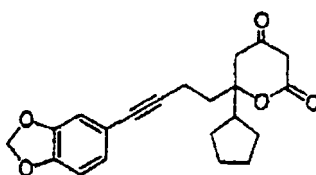
6-Ciclopentil-6-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-but-3-inil]-dihidropiran-2,4-diona



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó 3,4-etilendioxiyodobenceno en lugar de yodobenceno en la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,93 (m, 8 H), 2,14 (t, $J = 7,34$ Hz, 2 H), 2,21 (p, $J = 9,14$, 1 H), 2,53 (t, $J = 7,42$, 2 H), 2,88 (dd, $J = 16,20$ Hz, $J = 22,3$ Hz, 2 H), 3,43 (d, $J = 1,32$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,21 (s, 4 H), 6,75 (d, $J = 7,74$, 1 H), 6,92 (d, $J = 7,32$, 1 H), 7,09 (s, 1 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C, 71,72; H, 6,57. Encontrado C, 71,98; H, 6,79; EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 391.

Ejemplo 10

6-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-but-3-inil)-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó 1-yodo-3,4-metilendioxibenceno en lugar de yodobenceno en la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,65 (m, 8 H), 2,00 (m, 3 H), 2,54 (t, $J = 7,35$ Hz, 2 H), 2,82 (dd, $J = 16,20$, $J = 24,30$, 2 H), 3,44 (d, $J = 1,51$ Hz, 2 H), 5,96 (s, 2 H), 6,73 (d, $J = 8,10$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 1,32$ Hz, 1 H), 6,91 (dd, $J = 1,70$ Hz, $J = 8,10$ Hz, 1 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$: C, 66,18; H, 5,92. Encontrado C, 66,16; H, 6,11; EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 377.

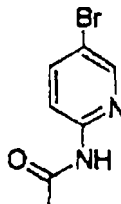
ES 2 268 394 T3

Ejemplo 11

N-{5-[4-(2-Ciclopentil-4,6-diozo-tetrahidro-piran-2-il)-but-1-inil]-piridin-2-il}-acetamida

Etapa 1

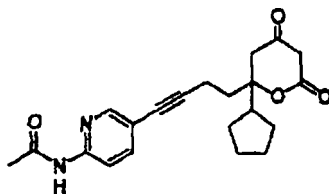
N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida



El compuesto del título se preparó como se describe en *Chem. Pharm. Bull.*, 523-527 (1966).

Etapa 2

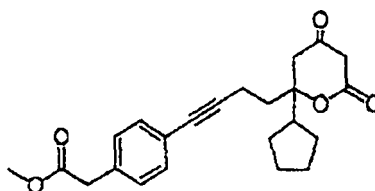
N-{5-[4-(2-Ciclopentil-4,6-diozo-tetrahidro-piran-2-il)-but-1-inil]-piridin-2-il}-acetamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó *N*-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida en lugar de yodobenceno en la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,61 (m, 8 H), 2,04 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,29 (p, $J = 7,91$ Hz, 1 H), 2,57 (t, $J = 7,35$ Hz, 2 H), δ 2,80 (dd, $J = 16,01$ Hz, $J = 10,36$ Hz, 2 H), δ 3,45 (s, 2 H), δ 7,69 (dd, $J = 2,26$ Hz, $J = 6,41$ Hz, 1 H), δ 8,04 (a, 1 H), δ 8,14 (d, $J = 8,48$ Hz, 1 H), δ 8,27 (s, 1 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ EtOAc} \cdot 0,2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$: C, 65,44; H, 6,53; N, 6,88. Encontrado C, 65,73; H, 6,62; N, 6,49; EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 391.

Ejemplo 12

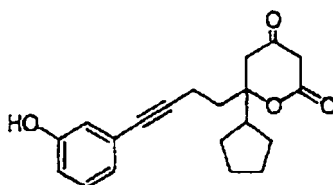
Éster metílico del ácido {4-[4-(2-ciclopentil-4,6-dioxo-tetrahidro-piran-2-il)-but-1-inil]-fenil}-acético



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó 4-bromofenilacetato de metilo en lugar de yodobenceno en la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,62 (m, 8 H), 2,04 (m, 2 H), 2,27 (p, $J = 8,85$ Hz, 1 H), 2,57 (t, $J = 7,16$ Hz, 2 H), 2,82 (dd, $J = 16,20$ Hz, $J = 24,30$ Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 7,21 (d, $J = 7,91$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,10$ Hz, 2 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5 \cdot 0,1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$: C, 70,97; H, 6,76. Encontrado C, 71,20; H, 6,81, EN/EM (MFdD-1): 381.

Ejemplo 13

6-Ciclopentil-6-[4-(3-hidroxi-fenil)-but-3-inil]-dihidro-piran-2,4-diona



ES 2 268 394 T3

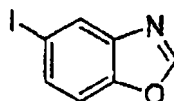
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó 3-yodofenol en lugar de yodobenceno en la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H NM R (CDCl_3): δ 1,60 (m, 8 H), 2,04 (dd, $J = 3,77$ Hz, $J = 6,59$ Hz, 2 H), 2,27 (p, $J = 8,10$ Hz, 1 H), 2,57 (t, $J = 7,16$ Hz, 2 H), 2,84 (dd, $J = 16,20$ Hz, $J = 25,06$ Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 6,77 (dd, $J = 2,45$ Hz, $J = 8,10$ Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,95 (d, $J = 6,97$, 1 H), 7,16 (t, $J = 8,10$ Hz, 1 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4 \cdot 0,05 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 72,83; H, 6,74. Encontrado C, 72,60; H, 6,71; EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 349.

Ejemplo 14

6-(4-benzoxazol-5-il-but-3-inil)-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona

Etapa 1

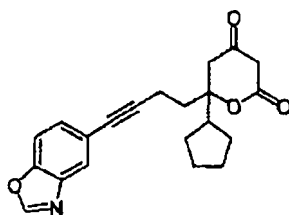
5-yodo-benzoxazol



El compuesto del título se preparó como se describe en *Org. Prep. Proced Int.*, 613-18 (1990).

Etapa 2

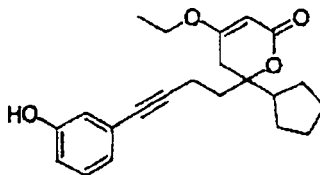
6-(4-benzoxazol-5-il-but-3-inil)-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó 5-yodo-benzoxazol en lugar de yodobenceno en la Etapa 3 de ese ejemplo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,50 (m, 9 H), 2,12 (t, $J = 7,35$ Hz, 2 H), 2,90 (t, $J = 7,16$ Hz, 2 H), 5,00 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,67$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 10,36$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot 0,7\text{TFA} \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 60,96; H, 5,07; N, 3,16. Encontrado C, 60,69; H, 5,52; N, 3,47; EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 374.

Ejemplo 15

6-ciclopentil-4-etoxi-6-[4-(3-hidroxifenil)-but-3-inil]-5,6-dihidropiran-2-ona

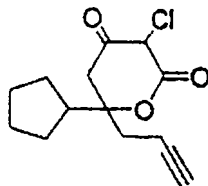


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6, excepto que se usó 3-yodofenol en lugar de yodobenceno, y 6-but-3-inil-6-ciclopentil-4-etoxi-5,6-dihidro-piran-2-ona, descrito en la Etapa 2 de ese ejemplo, en lugar de 6-but-3-inil-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,26 (t, 2 H, $J = 7,16$ Hz), δ 1,51-1,81 (m, 8 H), δ 2,10 (t, 2 H, $J = 7,54$ Hz), δ 2,36 (t, 1 H, $J = 8,10$ Hz), δ 2,48 (d, 1 H, $J = 17,71$ Hz), δ 2,52 (t, 2 H, $J = 7,35$ Hz), δ 2,68 (d, 1 H, $J = 17,52$ Hz), δ 3,94 (q, 2 H, $J = 7,35$ Hz), δ 5,14 (d, 2 H, $J = 6,22$ Hz), δ 6,77 (dd, 1 H, $J = 5,65$ Hz, $J = 2,45$ Hz), δ 6,87 (s, 1 H), δ 6,95 (d, 1 H, $J = 6,59$ Hz), δ 7,14 (t, 1 H, $J = 7,91$ Hz). Anál. Calc. Para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4 \cdot 0,3 \text{EtOAc}$: C 73,16, H 7,52. Encontrado: C 73,18, H 7,57; EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$) 377,1.

Ejemplo 16

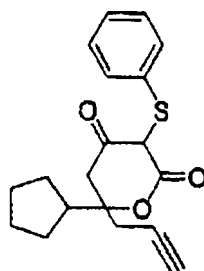
6-But-3-inil-6-ciclopentil-3-fenilsulfanil-dihidro-piran-2,4-diona

Etapa 1

6-But-3-inil-3-cloro-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona

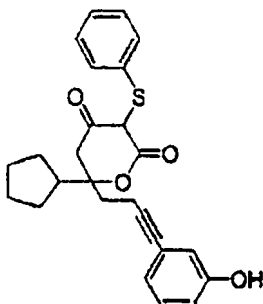
A una suspensión de hidruro sódico (480 mg, suspensión al 60% en aceite mineral, 12 mmol) en THF (30 ml) enfriada a -10°C se le añadió etil-2-cloroacetoacetato (1,66 ml, 12 mmol). La reacción se agitó hasta que cesó todo el desprendimiento de gases. La reacción se enfrió después a -40°C y se le añadió una solución de butillitio (4,8 ml, 2,5 M en éter, 12 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, y después se añadió 1-ciclopentil-pent-4-in-1-ona (0,60 g, 4 mmol) como solución en THF (10 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se interrumpió con 40 ml de cloruro amónico saturado. La solución se acidificó adicionalmente con 5 ml de HCl 6 N. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua y después con cloruro sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y después se concentró. El producto bruto se disolvió después en tolueno (13 ml) y se añadió bis(dibutilcloroestaño) (1,027 g). La solución se calentó a reflujo durante una hora. La reacción se concentró después y se cromatografió (40 g de gel de sílice, MeOH al 2% en CH_2Cl_2) produciendo el compuesto del título (0,820 g, 76%).

Etapa 2

6-But-3-inil-6-ciclopentil-3-fenilsulfanil-dihidro-piran-2,4-diona

Una solución de tiofenol (0,23 ml, 2,2 mmol), trietil amina (0,156 ml, 1,1 mmol), y 6-but-3-inil-3-cloro-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona (0,30 g, 1,1 mmol; preparada como se ha descrito en la etapa 1 anterior) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró después por evaporación rotatoria, y después se cromatografió (40 g de gel de sílice, elución con gradiente de EtOA al 40%/Hexanos a EtOA al 75%/Hexanos) dando el compuesto del título (135 mg, 36%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,31-1,80 (m, 9 H); δ 1,96-2,00 (m, 2 H); δ 2,03-2,11 (3H, m); δ 2,85 (2 H, dd, $J_1 = 17,94$, $J_2 = 27,03$); δ 7,13-7,36 (5H, m). Anál. Calc. Para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$: 0,1 MeOH:0,15 CH_2Cl_2 : C, 67,86; H, 6,38; S, 8,95. Encontrado C, 68,08; H, 6,48; S, 8,52, EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 365.

Ejemplo 17

6-Ciclopentil-6-[4-(3-hidroxifenil)-but-3-inil]-3-fenilsulfanil-dihidro-piran-2,4-diona

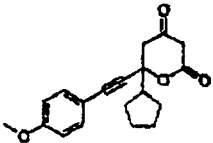
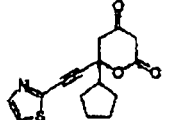
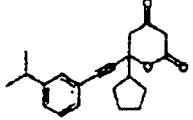
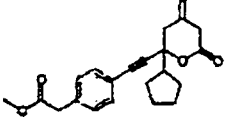
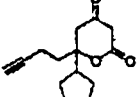
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 6 usando 6-but-3-inil-6-ciclopentil-3-fenilsulfanil-dihidro-piran-2,4-diona (descrito en el Ejemplo 16) en lugar de 6-but-3-inil-6-ciclopentil-dihidro-piran-2,4-diona y 3-bromofenol en lugar de yodobenceno. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,40-1,82 (m, 8 H); δ 2,14 (t, 1 H, $J = 7,58$ Hz); δ 2,21-2,33 (m, 2 H); δ 4,0-2,56 (m, 2 H); δ 9,2 (dd, $J_1 = 17,94$ Hz, $J_2 = 22,99$ Hz, 2 H); δ 0,6-7,56 (m, 9 H). Anál. Calc. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S} \cdot 0,2 \text{ AcOH} \cdot 1 \text{ MeCN}$: C, 69,95; H, 6,16; S, 6,85. Encontrado C, 70,23; H, 6,58; S, 6,09, EN/EM ($\text{M}+\text{Na}^+$): 457.

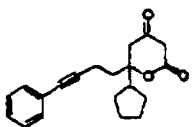
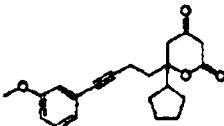
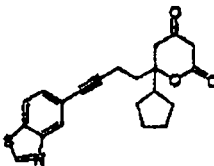
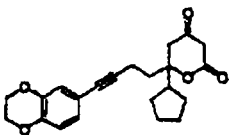
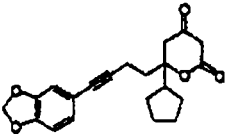
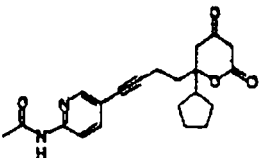
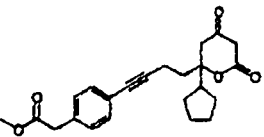
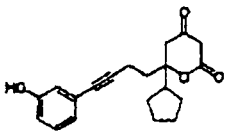
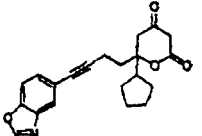
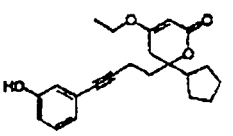
Ensayo de Inhibición de Polimerasa del VHC

Los compuestos descritos anteriormente se ensayaron para actividad con polimerasa del VHC. Se ensayó polimerasa del VHC recombinante para su capacidad de realizar la transcripción dirigida por cebador/molde en ensayos que contenían tris-HCl 30 mM pH 7,2, MgCl_2 10 mM, NaCl 20 mM, ditiotretitol 1 mM (DTT), Tween-20 al 0,05%, glicerol al 1%, 5 pmoles de biotina-dG₁₂ (cebador), 0,5 pmoles de poli(rC)₃₀₀ (molde), GTP 1 μM , α - ^{32}P -GTP 0,1-0,3 uCi, y 2,5 pmoles (0,15 μg) de proteína polimerasa del VHC en un volumen final de 75 μl . Las reacciones se iniciaron por adición de enzima y se incubaron 30 minutos a 30°C. Las reacciones se detuvieron por adición de EDTA 33 mM, y los productos polinucleotídicos se recogieron por filtración a través de papeles Filtermat de dietilaminoetilo (DE) (Wallac). El trifosfato no incorporado se retiró lavando los filtros con fosfato sódico dibásico al 5%. Los filtros se contaron en un contador de centelleo Packard Tri-Lux Microbeta (Packard Bioscience, Meriden, CT). Los compuestos a ensayar se añadieron a diversas concentraciones, por ejemplo, de 1 μM a 50 μM , de reservas en DMSO al 10% -agua (el DMSO final es del 1% en la reacción).

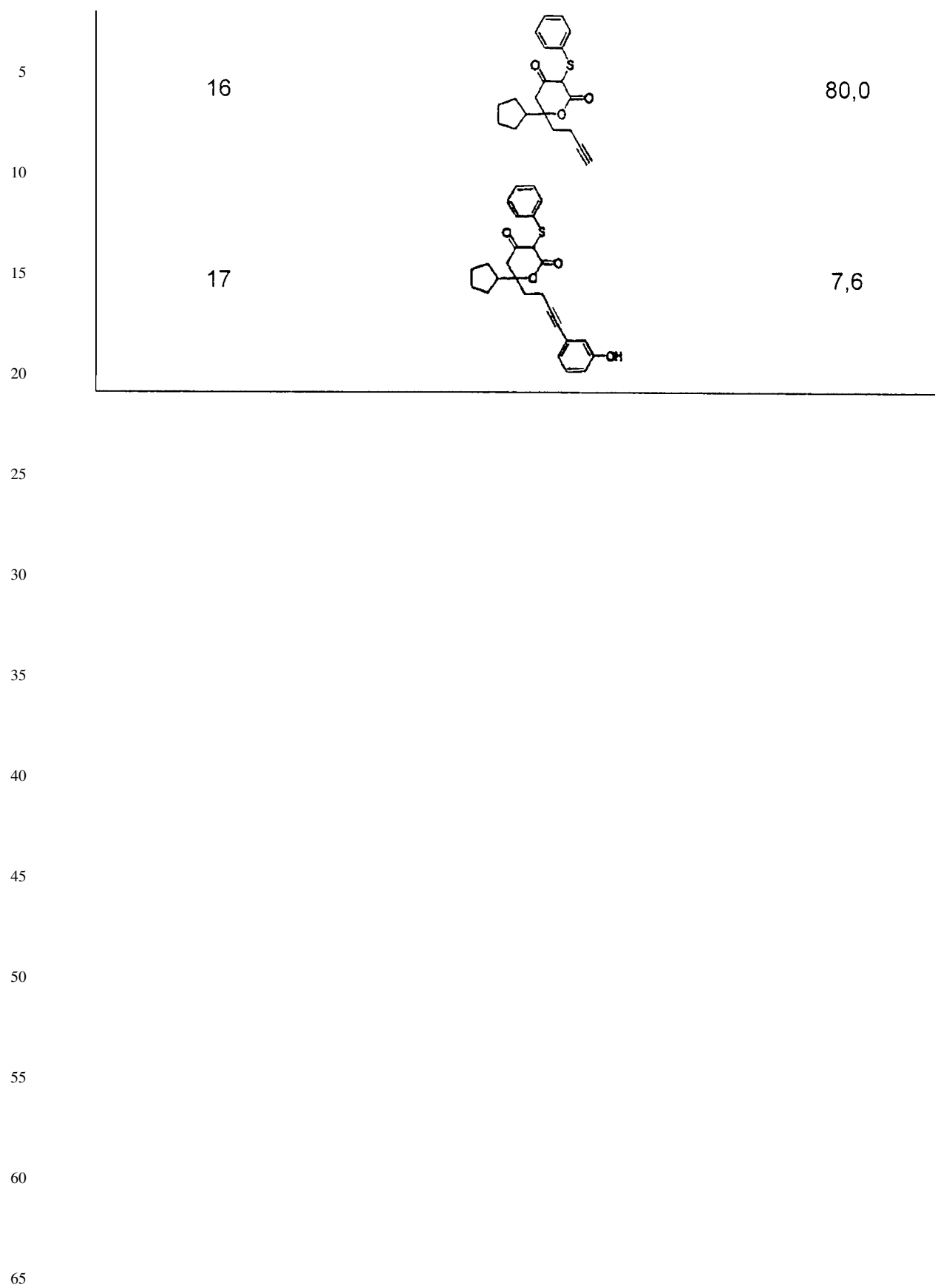
Los valores de CI_{50} se estimaron a partir de los datos de cpm primarios (recogidos por triplicado) usando la fórmula: $\text{cpm (I)} = \text{cpm (sin inhibidor)} (1 - ([\text{I}]/[\text{I}] + \text{CI}_{50}))$. Un valor de CI_{50} representa la concentración (en μM) de un compuesto que proporciona una inhibición del 50% de la transcripción dirigida por polimerasa en el ensayo anterior. Un valor de porcentaje de inhibición se expresa para un compuesto donde no era práctico calcular un valor de CI_{50} con los datos disponibles. Si la CI_{50} estimada mediante la ecuación anterior era menor de 200 nM, se recalculó usando la siguiente ecuación, que tiene en cuenta la concentración de la enzima (30 nM) en el ensayo: $\text{cpm (I)} = \text{cpm (sin inhibidor)} (1 - ((([\text{I}] + \text{CI}_{50} + 30\text{e-}9) - \sqrt{([\text{I}] + \text{CI}_{50} + 30\text{e-}9)^2 - 4 \times 30\text{e-}9 \times 1}))/((2) (30\text{e-}9)))$. El ajuste de la curva se realizó usando el programa KaleidaGraph (Sinergy Software, Reading, Pennsylvania). En la siguiente Tabla 1 se presentan los valores de la concentración de inhibición (CI_{50}) según se determinaron para los compuestos ejemplares de la invención.

TABLA 1. Ensayo de Inhibición de Polimerasa del VHC

Número de Ejemplo	Estructura	CI_{50} (μM)
1		12
2		2,1
3		8,5
4		64,6
5		74

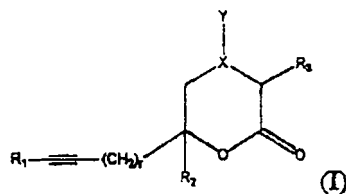
6		8,29
7		12,1
8		4,5
9		11,7
10		10,7
11		67
12		10,2
13		4,5
14		5,8
15		inhib. del 27% a 50 µM

ES 2 268 394 T3



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que:

r es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y es =O o -O(CH_m)_n, donde m es 2 o 3 y n es un número entero de 0 a 5;

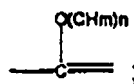
X es



cuando Y es -O(CH_m)_n y X es



cuando Y es =O; o X e Y tomados conjuntamente forman



R₁ es hidrógeno, o un grupo arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógenos; =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo; heteroalquilo; alqueno; alquino; arilo; cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo; alcoxi; -(CH₂)_zCN donde z es un número entero de 1 a 4; grupos =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(SO)H; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; y -SH, no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógenos; grupos =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo; heteroalquilo; alqueno; alquino; arilo; cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo; alcoxi; -(CH₂)_zCN donde z es un número entero de 1 a 4; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)H; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(SO)H; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; y -SH; y

R₂ es un grupo ciclopentilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógenos; =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo; alqueno; alquino; arilo; cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo; -(CH₂)_zCN donde z es un número entero de 1 a 4; grupos =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)H; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(SO)H; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; y -SH; y

R₃ es hidrógeno, =S, o SH no sustituido o sustituido con un grupo arilo.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_2 es un grupo ciclopentilo no sustituido.

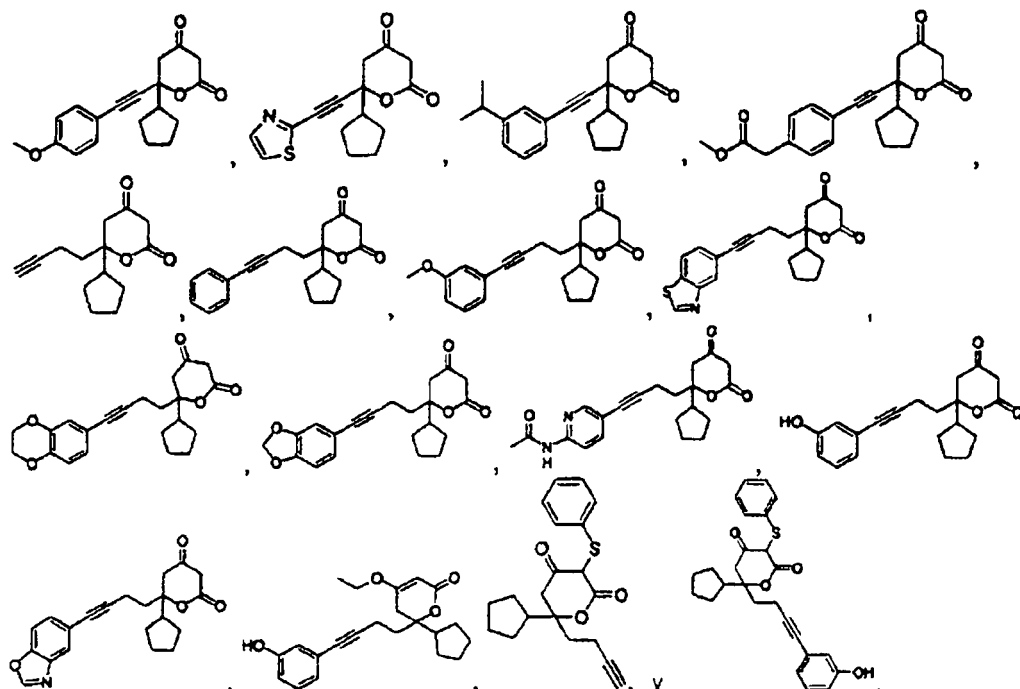
3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R₃ es hidrógeno.

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₁ es un grupo heteroarilo o un grupo fenilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógenos; =O; -OH; =S; -SH; -N; alquilo; alqueno; alquino; y -CH(CH₃)₂; o dos o más sustituyentes se ciclan para formar un grupo cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo condensado o espiro policíclico.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R₁ es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo no sustituido.

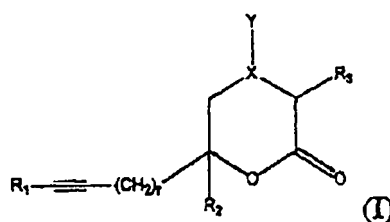
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R₁ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N y S.

7. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto representado por la fórmula (1):



en la que:

res 0, 1 o 2;

Y es =O o -O(CH_m)_n, donde m es 2 o 3 y n es un número entero de 0 a 5;

X es

5



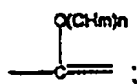
cuando Y es $-\text{O}(\text{CH}_m)_n$ y X es

10



cuando Y es $=\text{O}$; o X e Y tomados conjuntamente forman

15



20

R_1 es hidrógeno, o un arilo, o heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por grupos alquilo; alcoxi; $-\text{OH}$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$; y $-\text{SH}$, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por grupos $=\text{O}$; alquilo; y alcoxi; y

25

R_2 es un grupo ciclopentilo; y

R_3 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

9. Una composición farmacéutica que comprende: una cantidad inhibidora de VHC terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal como se ha definido en la reivindicación 1; y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

35

10. Un compuesto o sal como se ha definido en la reivindicación 1 para usar como inhibidor de la actividad de polimerasa del VHC.

11. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto o sal como se ha definido en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de polimerasa del VHC en tejido de mamífero.

40

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho tejido de mamífero es tejido humano.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto o sal se administra por vía oral o intravenosa.

45

50

55

60

65