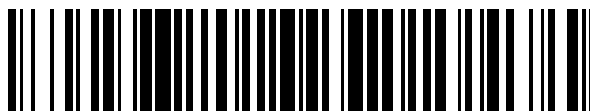


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 459**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2012 PCT/EP2012/070760**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13057253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012 E 12787384 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2794616**

54 Título: **Derivados de pirimidin-4-ona y su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral**

30 Prioridad:

21.10.2011 US 201161550057 P

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

14.11.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (33.3%)
Grenzacherstrasse 124**

4070 Basel, CH;

**SAVIRA PHARMACEUTICALS GMBH (33.3%) y
EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY
LABORATORY (33.3%)**

72 Inventor/es:

**CLASSEN-HOUBEN, DIRK;
WOLKERSTORFER, ANDREA;
SZOLAR, OLIVER;
SMITH, MARK;
SO, SUNG-SAU;
CUSACK, STEPHEN;
LANGER, THIERRY;
GIETHLEN, BRUNO;
MORICE, CHRISTOPHE;
MICHAUT-SIMON, CÉLINE y
JUNG, LAURENCE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 589 459 T3

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

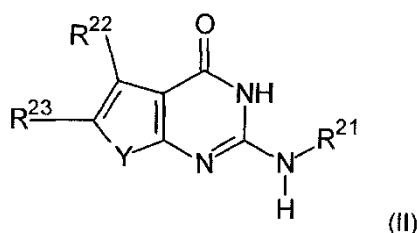
DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidin-4-ona y su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general II, opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, profármaco, tautómero, racemato, enantiómero o diaestereómero farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

10



que es útil en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral. Además, se desvelan terapias de combinación específicas.

15

Antecedentes de la Invención

En los últimos años, la seria amenaza planteada por el virus de la gripe a la salud pública mundial ha sido realzada, en primer lugar, por la transmisión de nivel bajo en curso para los seres humanos de la cepa H5N1 aviar altamente patógena (63 % de mortalidad en los seres humanos infectados, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/) y en segundo lugar, el surgimiento inesperado en 2009 de una cepa pandémica novedosa A/H1N1, que rápidamente se ha dispersado alrededor de todo el mundo (<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>). Aunque la nueva cepa es altamente contagiosa, pero comúnmente solo ocasionan en general una enfermedad leve, la futura evolución de este virus es impredecible. En un escenario mucho más serio, pero altamente plausible, H5N1 podría haber sido más fácilmente transmisible entre los seres humanos o la nueva A/H1N1 podría haber sido más virulenta y podría haber llevado la mutación puntual única que le confiere resistencia a Tamiflu (Neumann et al., *Nature*, 2009 (18; 459(7249) 931-939), como lo han hecho recientemente muchas cepas de H1N1 estacional (Dharan et al., *The Journal of the American Medical Association*, 2009 Mar 11; 301 (10), 1034-1041; Moscona et al., *The New England Journal of Medicine*, 2009 (Mar 5;360(10) pp 953-956). En este caso, el retardo en la generación y el despliegue de una vacuna (~6 meses en el caso relativamente favorable del A/H1N1 y todavía ningún problema resuelto para H5N1) podría haber sido costoso catastróficamente en las vidas de los seres humanos y la alteración de la sociedad.

30

Es ampliamente reconocido que para relacionar el periodo antes de que una nueva vacuna llegue a estar disponible y para tratar casos graves, además de para contar el problema de la resistencia viral, se requiere una elección más amplia de fármacos contra la gripe. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos fármacos contra la gripe llega a ser nuevamente de una alta prioridad, habiendo sido ampliamente abandonado por las principales compañías farmacéuticas una vez que los fármacos de anti-neuraminidasa estuvieron disponibles.

35

Un punto de partida excelente para el desarrollo de una medicación antiviral son los datos estructurales de las proteínas virales esenciales. Así, la determinación de la estructura cristalina, por ejemplo, del antígeno superficial del virus de la gripe neuraminidasa (Von Itzstein, M. et al., (1993), *Nature*, 363, pp. 418-423) condujo directamente al desarrollo de inhibidores de neuraminidasa con actividad antiviral que previenen la liberación del virus de las células, sin embargo, no la producción del virus. Estos y sus derivados se han desarrollado posteriormente en fármacos contra la gripe, zanamivir (Glaxo) y oseltamivir (Roche), que están siendo actualmente almacenados por muchos países como una primera línea de defensa contra una pandemia eventual. Sin embargo, estos medicamentos solamente proporcionan una reducción en la duración de la enfermedad clínica. Alternativamente, otros compuestos contra la gripe tales como la amantidina y la rimantadina tienen como diana una proteína del canal de iones, es decir, la proteína M2, en la membrana viral que interfiere con la pérdida de la envoltura del virus dentro de la célula. Sin embargo, no han sido ampliamente usados debido a sus efectos secundarios y al rápido desarrollo de mutantes de los virus resistentes (Magden, J. et al., (2005), *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 66, pp. 612-621). Además, se ha mostrado que más fármacos virales no específicos, tales como ribavirina, trabajan para el tratamiento de la gripe y de otras infecciones virales (Eriksson, B. et al., (1977), *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11, pp. 946-951). Sin embargo, la ribavirina solamente está aprobada en algunos países (Furuta et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005 Mar 49(3); 981-986), probablemente debido a los graves efectos secundarios. Claramente, se necesitan nuevos compuestos antivirales, preferentemente dirigidos contra diferentes dianas.

50

55

El virus de la gripe, además del Thogotovirus, pertenecen a la familia de Orthomyxoviridae que, además de la familia de Bunyaviridae, que incluye el Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus y Phlebovirus, son virus de ARN de hebra negativa. Su genoma está segmentado y viene en partículas de ribonucleoproteína que incluyen la ARN polimerasa

dependiente de ARN que lleva a cabo (i) la copia inicial del ARN del virión monocatenario (ARNv) en los ARNm virales y (ii) la replicación del ARNv. Esta enzima, un complejo trimérico compuesto de las subunidades PA, PB1 y PB2, es fundamental para el ciclo de vida del virus ya que es responsable de la replicación y la transcripción del ARN viral. En el trabajo previo, la estructura atómica de los dos dominios claves de la polimerasa, el dominio de unión al extremo del ARNm en la subunidad PB2 (Guilligay et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005 Mar 49(3); pp 981-986) y el sitio activo de endonucleasa en la subunidad de PA (Dias et al., *Nature* 2009; Apr 16;458(7240); 914-918) han sido identificados y determinados. Estos dos sitios son críticos para el modo de secuestro de extremo único de la transcripción que es usada por el virus de la gripe para generar los ARNm virales. Para la generación de ARNm viral, la polimerasa hace uso del así llamado mecanismo de "secuestro del extremo" (Plotch, S. J. et al., (1981), *Cell*, 23, pp. 847-858; Kukkonen, S. K. et al (2005), *Arch. Virol.* , 150, pp. 533-556; Leahy, M. B. et al, (2005), *J. Virol.*, 71, pp. 8347-8351; Noah, D. L., et al., (2005), *Adv. Virus Res.*, 65, pp. 121-145). Un extremo 5' (también llamado un extremo de ARN, extremo de 7-metilguanosina de ARN o un extremo de m7G del ARN) es un nucleótido de guanina modificado que ha sido añadido al extremo 5' de cada ARN mensajero celular. El extremo del 5'ARN consiste en un residuo de 7-metilguanosina terminal que está enlazado mediante un enlace 5'-5'-trifosfato al primer nucleótido transcrito. Tras la infección por el virus de la gripe, el extremo del 5'ARN de las moléculas de ARNm celular se une por el complejo de la polimerasa viral, especialmente el dominio de unión al extremo dentro de la subunidad PB2 del complejo de la polimerasa, y el extremo del ARN junto con un estiramiento de 10 a 15 nucleótidos se escinde por la endonucleasa viral que reside dentro de la subunidad PA del complejo de polimerasa viral. Los fragmentos del ARN protegidos en los extremos sirven entonces de cebadores para la síntesis de ARNm viral.

El dominio de unión al extremo en la subunidad PB2 de la polimerasa viral ha sido identificado inequívocamente y caracterizado estructuralmente por Guilligay et al., 2008. La unión del ARNm de la célula huésped protegida en los extremos mediante el sitio de unión al extremo y, por consiguiente, que lleva la hebra del ARNm de la célula huésped en una proximidad espacial cercana del sitio activo de la endonucleasa, es un requisito previo para que la endonucleasa secuestre el extremo. Por lo tanto, el sitio de unión al extremo en PB2 es esencial para la transcripción dependiente del extremo por las RNP virales y obligatorio para el ciclo de replicación viral. Esto junto con el hecho de que el dominio de unión al extremo de PB2 es estructuralmente distinto de otras proteínas de unión al extremo, esto sugiere que el sitio de unión del ligando es una buena diana para el desarrollo de nuevos fármacos antivirales.

Generalmente, el complejo de polimerasa parece que va a ser una diana de un fármaco antiviral apropiado ya que es esencial para la síntesis de ARNm viral y la replicación viral y contiene varios sitios activos funcionales que probablemente van a ser significativamente diferentes de aquellos encontrados en las proteínas de las células huésped (Magden, J. et al., (2005), *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 66, pp. 612-621). Así, por ejemplo, ha habido intentos para interferir con el ensamblaje de las subunidades de polimerasa por un péptido de 25 aminoácidos que se asemeja al dominio de unión de PA dentro de PB1 (Ghanem, A. et al., (2007), *J. Virol.*, 81, pp. 7801-7804). Además, la actividad de endonucleasa de la polimerasa ha sido elegida como diana y una serie de compuestos del ácido 2,4-dioxobutanoico 4-sustituidos han sido identificados como inhibidores selectivos de esta actividad en el virus de la gripe (Tomassini, J. et al., (1994), *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38, pp. 2827-2837). Además, se ha mostrado que la flutimida, una 2,6-dicetopiperazina sustituida, identificada en los extractos de *Delitschia confertasporea*, una especie fúngica, inhibe la endonucleasa del virus de la gripe (Tomassini, J. et al., (1996), *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, pp. 1189-1193). Además, ha habido intentos para interferir con la transcripción viral por los análogos de los nucleósidos, tales como la 2'-desoxi-2'-fluoroguanosina (Tisdale, M. et al., (1995), *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39, pp. 2454-2458).

Se desvela que heterociclos bicíclicos específicos, tales como las tienopirimidinas, son supuestamente adecuados para tratar trastornos inmunitarios y autoinmunitarios, además de rechazos de trasplantes de órganos y de células en el documento WO 2010/103130.

La síntesis de 2-amino-4-oxo-6-benciltieno[2,3-d]pirimidinas como posibles inhibidores de la timidilato sintasa se desvela en *Journal of Heterocyclic Chemistry* (2004), 41(6), 941-946.

Las síntesis de derivados de azolotienopirimidina y pirimidotienotriazina específicos se describe en *Egyptian Journal of Chemistry* (1995), 38(6), 635-44.

Compuestos heterocíclicos que contienen N útiles para el tratamiento de enfermedades virales se describen en el documento WO2009/062258.

Hasta la fecha, el dominio de unión del extremo en PB2 todavía no ha sido considerado una diana para el desarrollo de fármacos contra la gripe. Es un objetivo de la presente invención identificar compuestos que se dirigen específicamente al dominio de unión al extremo del virus de la gripe y, por consiguiente, son eficaces contra enfermedades virales y que tienen propiedades farmacológicas mejoradas.

Sumario de la invención

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general (II).

10 Se entiende que en toda presente memoria descriptiva, el término “un compuesto que tiene la fórmula general (II)” engloba sales, solvatos, polimorfos, profármacos, tautómeros, racematos, enantiómeros o diaestereómeros o mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, a menos que se mencione de otro modo.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula general (II) y opcionalmente uno o más excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

Los compuestos que tienen la fórmula general (II) son útiles para el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades virales.

20 Descripción detallada de la invención

Antes que la presente invención sea descrita en detalle más adelante, debe entenderse que la presente invención no se limita a la metodología, protocolos y reactivos particulares descritos en el presente documento ya que éstos pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares solo, y no pretende limitar el alcance de la presente invención que se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que comúnmente son entendidos por un experto habitual en la materia.

30 Preferentemente, los términos usados en el presente documento están definidos como se describe en “A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)”, Leuenberger, H. G. W. Nagel, B. y Kölbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basilea, Suiza).

35 En toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra “comprende”, y variaciones tales como “comprende” y “que comprende”, se entenderá que implican la inclusión de un número entero establecido o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa de números enteros o etapas. En los siguientes párrafos se definen diferentes aspectos de la invención en mayor detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como una que es preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como unas que son preferidas o ventajosas.

Definiciones

45 El término “alquilo” se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada saturada.

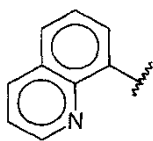
El término “cicloalquilo” representa una versión cíclica de “alquilo”. El término “cicloalquilo” también pretende incluir las versiones bicíclica, tricíclica y policíclica de las mismas. A menos que se especifique lo contrario, el grupo cicloalquilo puede ser de 5 a 12 átomos de carbono.

50 “Hal” representa F, Cl, Br e I.

El término “arilo” se refiere preferentemente a un anillo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono, un sistema de anillo bicíclico aromático que contiene 10 átomos de carbono o un sistema de anillo tricíclico aromático que contiene 14 átomos de carbono. Ejemplos son fenilo, naftilo o antraceno, preferentemente fenilo.

55 El término “heterociclo de 5 o 6 miembros” o “heterocíclico de 5 o 6 miembros” cubre cualquier anillo de cinco o seis miembros en el que al menos uno de los átomos de carbono en el anillo se ha sustituido con 1, 2, 3 o 4 (para el anillo de cinco se ha miembros) o 1, 2, 3, 4 o 5 (para el anillo de seis miembros) del mismo heteroátomo o de heteroátomos diferentes, por lo que los heteroátomos son seleccionados de O, N y S. El término “anillo heterocíclico” también cubre anillos de heteroarilo. Ejemplos incluyen pirrol, pirrolidina, oxolano, furano, imidazolidina, imidazol, pirazol, oxazolidina, oxazol, tiazol, piperidina, piridina, morfolina, piperazina y dioxolano.

60 El término “heteroanillo mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros” cubre cualquier sistema de anillo mono o bicíclico que contenga al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. En una realización preferida, el heteroanillo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros es



El término “heteroarilo” se refiere preferentemente a un anillo aromático de cinco o seis miembros en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo han sido sustituidos con 1, 2, 3 o 4 (para el anillo de cinco miembros) o 1, 2, 3, 4 o 5 (para el anillo de seis miembros) del mismo heteroátomo o de heteroátomos diferentes, por lo que los heteroátomos están seleccionados de O, N y S. Ejemplos del grupo heteroarilo se dan anteriormente.

El término “heterociclilo” cubre cualquier anillo de cinco o seis miembros en el que al menos uno de los átomos de carbono en el anillo ha sido sustituido con 1, 2, 3 o 4 (para el anillo de cinco miembros) o 1, 2, 3, 4 o 5 (para el anillo de seis miembros) del mismo heteroátomo o de heteroátomos diferentes, por lo que los heteroátomos están seleccionados de O, N y S. El término “heterociclilo” también cubre anillos de heteroarilo. Ejemplos incluyen pirrol, pirrolidina, oxolano, furano, imidazolidina, imidazol, pirazol, oxazolidina, oxazol, tiazol, piperidina, piridina, morfolina, piperazina y dioxolano.

El término “carbociclo” o “carbocíclico” cubre cualquier anillo de cinco o seis miembros que no incluya los heteroátomos en el anillo. El término “anillo carbocíclico” también cubre anillos de arilo.

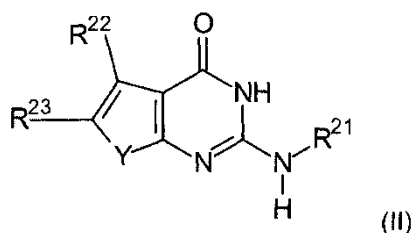
Si un compuesto o resto es referido como que está “opcionalmente sustituido”, puede incluir en cada caso 1 o más de los sustituyentes indicados, por lo que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la presente invención. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución de los compuestos de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, si el compuesto lleva un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio); sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio); y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados (por ejemplo, cationes amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquil y sulfonato de arilo). Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, edetato de calcio, alcanforato, alcanforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, ciclopentanopropionato, digluconato, diclorhidrato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato/difosfato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro, undecanoato, valerato y similares (véase, por ejemplo, S. M. Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 66, pp. 1-19 (1977)).

Cuando los compuestos de la presente invención se proporcionan en forma cristalina, la estructura puede contener moléculas de disolvente. Los disolventes normalmente son disolventes farmacéuticamente aceptables e incluyen, entre otros, agua (hidratos) o disolventes orgánicos. Ejemplos de posibles solvatos incluyen etanolatos y isopropanolatos.

Compuestos que tienen la fórmula general (II)

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general (II):



En las reivindicaciones adjuntas se citan ciertas condiciones. Se entiende que cualquiera de los compuestos que están incluidos en cualquiera de las condiciones pueden ser excluidos, ya sea individualmente o en combinación con otros compuestos, de una o más de las reivindicaciones independientes que tienen una categoría diferente aún si no es renunciada actualmente en la reivindicación independiente de esta categoría. También se entiende que la renuncia cubra los compuestos en la forma de sus sales, solvatos, polimorfos, profármacos, tautómeros, racematos, enantiómeros y diaestereómeros farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general (II) en la que aplican las siguientes definiciones.

Y es S.

R^{21} está seleccionado de -H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heterociclilo, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_p$ -OR²⁵ y $-(CH_2)_p$ -NR²⁵R²⁶. Preferentemente, R^{21} es -H, -alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_p$ -OR²⁵, en un aspecto más preferido de esta realización R^{25} es H.

R^{22} está seleccionado de -H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, -Hal, -CF₃ y -CN. Preferentemente, R^{22} es -H, -alquilo C_{1-6} o Hal (preferentemente Hal = Cl).

R^{23} está seleccionado de -arilo, -heterociclilo, -cicloalquilo, $-C(-R^{28})(-R^{29})$ -arilo, $-C(-R^{28})(-R^{29})$ -heterociclilo y $-C(-R^{28})(-R^{29})$ -cicloalquilo. En una realización preferida, R^{23} es $-(CH_2)_q$ -arilo, o $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, en los que el grupo arilo y/o grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{27} . Más preferentemente, R^{23} es -fenilo, -bencilo o -piridilo, en el que el uno o más sustituyentes R^{27} están seleccionados independientemente de -Hal, -CF₃, -CN, -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_q$ NR²⁵R²⁶, en el que R^{25} y R^{26} están seleccionados independientemente de H y -alquilo C_{1-6} .

R^{25} está seleccionado de -H, -alquilo C_{1-6} y $-(CH_2CH_2O)_r$ H. Preferentemente, R^{25} está seleccionado de -H y -alquilo C_{1-6} .

R^{26} está seleccionado de -H y -alquilo C_{1-6} .

R^{27} está seleccionado independientemente de -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , -Hal, -CF₃, -CN, -COOR²⁵, -OR²⁵, $-(CH_2)_q$ NR²⁵R²⁶, $-C(O)$ -NR²⁵R²⁶ y $-NR^{25}-C(O)$ -alquilo C_{1-6} . Preferentemente, R^{27} está seleccionado independientemente de -Hal, -CF₃, -CN, -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_q$ NR²⁵R²⁶, en el que R^{25} y R^{26} están seleccionados independientemente de H y -alquilo C_{1-6} .

R^{28} y R^{29} están seleccionados independientemente de -H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heterociclilo, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_q$ -arilo, $-O-(CH_2)_q$ -heterociclilo y $-O-(CH_2)_q$ -cicloalquilo. Preferentemente, R^{28} y R^{29} están seleccionados independientemente de -H y -alquilo C_{1-6} .

En una realización alternativa R^{28} y R^{29} son juntos =O, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

p es de 1 a 4.

q es de 0 a 4, preferentemente q es 0 o 1.

r es de 1 a 3.

En las definiciones anteriores, el grupo arilo, grupo heterociclilo y/o grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{27} , que cuales pueden ser iguales o diferentes. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente en forma de una composición farmacéutica que puede comprender opcionalmente uno o más excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por diversos vías muy conocidas, que incluyen administración oral, rectal, intragástrica, intracraneal y parenteral, por ejemplo, las vías de administración intravenosa, intramuscular, intranasal, intradérmica, subcutánea, y vías de administración similares. La administración oral, intranasal y parenteral son particularmente preferidas. Dependiendo de la vía de administración se requieren diferentes formulaciones farmacéuticas y algunas de aquellas pueden requerir que se apliquen recubrimientos protectores a la formulación del fármaco para prevenir la degradación de un compuesto de la invención, por ejemplo, en el tubo digestivo.

Así, preferentemente, un compuesto de la invención se formula como un jarabe, una infusión o una solución para inyección, un spray, un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, pastilla para chupar, un liposoma, un supositorio, una gasa, una tiritá, una cápsula retardante, un polvo, o una formulación de liberación lenta. Preferentemente el diluyente es agua, un tampón, una solución salina tamponada o una solución salina y el vehículo está preferentemente seleccionado del grupo que consiste en manteca de cacao y vitebesole.

Formas farmacéuticas preferidas particulares para la administración de un compuesto de la invención son formas adecuadas para un uso inyectable e incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma de la solución o dispersión final debe ser estéril y fluida. Normalmente, tal solución o dispersión incluirá un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, soluciones acuosas tamponadas con agua, por ejemplo, tampones biocompatibles, etanol, poliol, tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, mezclas adecuadas de los mismos, tensioactivos o aceites vegetales. Un compuesto de la invención también puede formularse en liposomas, en particular para administración parenteral. Los liposomas proporcionan la ventaja de una semivida elevada en la circulación, si se compara con el fármaco libre y una liberación aún más prolongada del fármaco encerrado.

La esterilización de las soluciones para inyección o infusión puede llevarse a cabo por cualquier número de técnicas reconocidas en la materia que incluyen, pero no se limitan a, adición de conservantes como agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timerosal. Además, pueden incorporarse agentes isotónicos tales como azúcares o sales, en particular cloruro sódico, en las soluciones para infusión o inyección.

La producción de soluciones inyectables estériles que contienen uno o varios de los compuestos de la invención se lleva a cabo incorporando el compuesto respectivo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos componentes enumerados anteriormente según se requiera, seguido de esterilización. Para obtener un polvo estéril, las soluciones anteriores se secan al vacío o se liofilizan según sea necesario. Diluyentes preferidos de la presente invención son agua, tampones fisiológicamente aceptables, soluciones salinas de tampones fisiológicamente aceptables o soluciones salinas. Vehículos preferidos son manteca de cacao y vitebesole. Excipientes que pueden usarse con las diversas formas farmacéuticas de un compuesto de la invención pueden elegirse de la siguiente lista no limitante:

- a) aglutinantes tales como la lactosa, manitol, sorbitol cristalino, fosfatos dibásicos, fosfatos de calcio, azúcares, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares;
- b) lubricantes tales como estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, leucina, glicéridos y fumaratos de estearilo sódicos,
- c) disgregantes tales como almidones, croscarmelosa, metilcelulosa sódica, agar, bentonita, ácido algínico, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

En una realización, la formulación es para administración por vía oral y la formulación comprende uno o más o la totalidad de los siguientes componentes: almidón pregelatinizado, talco, povidona K 30, croscarmelosa sódica, fumarato de estearilo sódico, gelatina, dióxido de titanio, sorbitol, citrato de monosodio, goma xantana, dióxido de titanio, aromatizante, benzoato de sodio y sacarina sódica.

Si un compuesto de la invención se administra por vía intranasal en una realización preferida, puede administrarse en forma de un inhalador de polvo seco o un spray de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, spray o nebulizador con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A™) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA™), dióxido de carbono, u otro gas adecuado. El recipiente presurizado, bomba, spray o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto de la invención, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que adicionalmente puede comprender un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano.

Otros excipientes adecuados pueden encontrarse en Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Debe entenderse que, dependiendo de la gravedad del trastorno y el tipo particular que es tratable con uno de los compuestos de la invención, además del paciente respectivo que va a tratarse, por ejemplo, el estado de salud general de paciente, etc., se requieren diferentes dosis del compuesto respectivo para provocar un efecto terapéutico o profiláctico. La determinación de la dosis apropiada radica dentro del criterio del médico adjunto. Se contempla que la dosificación de un compuesto de la invención en el uso terapéutico o profiláctico de la invención debe estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g del principio activo (es decir, el compuesto de la invención) por kg de peso corporal. Sin embargo, en un uso preferido de la presente invención, un compuesto de la invención se administra a un sujeto en necesidad del mismo en una cantidad que oscila de 1,0 a 500 mg/kg de peso corporal, preferentemente que oscila de 1 a 200 mg/kg de peso corporal. La duración de la terapia con un compuesto de la invención variará, dependiendo de la gravedad de la enfermedad que está tratándose y de la condición y la respuesta idiosincrática de cada paciente individual. En una realización preferida de un uso profiláctico o terapéutico, entre 100 mg y 200 mg del compuesto se administran por vía oral a un adulto por día, dependiendo de la severidad de la enfermedad y/o del grado de exposición a los portadores de la enfermedad.

Como se conoce en la técnica, la cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición dada también dependerá de la vía de administración. En general, la cantidad requerida será mayor si la administración es por el tubo gastrointestinal, por ejemplo, por supositorio, rectal, o por una sonda intragástrica, e inferior si la vía de

administración es parenteral, por ejemplo, intravenosa. Normalmente, un compuesto de la invención se administrará en intervalos de 50 mg a 1 g/kg de peso corporal, preferentemente 100 mg a 500 mg/kg de peso corporal, si se usa administración rectal o intragástrica y en intervalos de 10 a 100 mg/kg de peso corporal, si se usa administración parenteral.

5 Si se sabe que una persona está en riesgo de desarrollar una enfermedad que se puede tratar con un compuesto de la invención, puede ser posible la administración profiláctica del suero de la sangre biológicamente activo o la composición farmacéutica según la invención. En estos casos, el compuesto respectivo de la invención se administra diariamente preferentemente en las dosis preferidas descritas anteriormente y las dosis preferidas
10 particulares. Preferentemente, de 0,1 mg a 1 g/kg de peso corporal una vez al día, preferentemente 10 a 200 mg/kg de peso corporal. Esta administración puede continuarse hasta que se reduzca el riesgo de desarrollar el trastorno viral respectivo. En la mayoría de los casos, sin embargo, un compuesto de la invención se administrará una vez se ha diagnosticado una enfermedad/trastorno. En estos casos, se prefiere que una primera dosis de un compuesto de la invención se administre una, dos, tres o cuatro veces al día.

15 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades virales. El tipo de la enfermedad viral no está particularmente limitado. Ejemplos de posibles enfermedades virales incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades virales que se producen por Poxviridae, Herpesviridae, Adenoviridae, Papillomaviridae, Polyomaviridae, Parvoviridae, Hepadnaviridae, Retroviridae, Reoviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Hepeviridae, Caliciviridae, Astroviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Deltavirus, Bornaviridae y priones. Preferentemente, las enfermedades virales que se producen por Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, más preferentemente las enfermedades virales que se producen por
20 Orthomyxoviridae.
25

Ejemplos de diversos virus se dan en la siguiente tabla.

Familia	Virus (ejemplos preferidos)
Poxviridae	Virus de la viruela Virus Molluscum contagiosum
Herpesviridae	Virus del herpes simple Virus de la varicela zóster Citomegalovirus Virus de Epstein-Barr Virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi
Adenoviridae	Adenovirus humano A-F
Papillomaviridae	Virus del papiloma
Polyomaviridae	Virus de BK Virus de JC
Parvoviridae	Virus B19 Virus adeno-asociado 2/3/5
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B
Retroviridae	Virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1/2 Virus de leucemia de linfocitos T humanos Virus espumoso humano
Reoviridae	Reovirus 1/2/2 Rotavirus A/B/C Virus de la fiebre por garrapatas del Colorado
Filoviridae	Virus del Ébola Virus de Marburgo
Paramyxoviridae	Virus de la paragripe 1-4 Virus de las paperas Virus de sarampión Virus respiratorio sincitial Hendravirus
Rhabdoviridae	Virus de la estomatitis vesicular Virus de la rabia Virus de Mokola Virus del murciélago europeo Virus de Duvenhage
Orthomyxoviridae	Virus de la gripe tipos A-C del

Familia	Virus (ejemplos preferidos)
Bunyaviridae	Virus de la encefalitis de California Virus de La Crosse Virus de Hantaan Virus de Puumala Virus Sin Nombre Virus de Seúl Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo Virus de Sakhalin Virus del valle del Rift Virus de la fiebre del jején Virus de Uukuniemi
Arenaviridae	Virus de Lassa Virus de la coriomeningitis linfocítica Virus de Guanarito Virus de Junin Virus de Machupo Virus de Sabia
Coronaviridae	Coronavirus humano
Picornaviridae	Enterovirus humano tipos A-D (Poliovirus, Ecovirus, virus A/B de Coxsackie) Rinovirus tipos A/B/C d Virus de la hepatitis A Parechovirus Virus de la enfermedad de pies y boca
Hepeviridae	Virus de la hepatitis E
Caliciviridae	Virus de Norwalk Virus de Sapporo
Astroviridae	Astrovirus 1 humano
Togaviridae	Virus del río Ross Virus de Chikungunya Virus de O'nyong-nyong Virus de la rubéola
Flaviviridae	Virus de encefalitis transmitida por garrapatas Virus del dengue Virus de la fiebre amarilla Virus de la encefalitis japonesa Virus del valle de Murray Virus de la encefalitis de San Luis Virus del Nilo occidental Virus de la hepatitis C Virus de la hepatitis G Virus de la hepatitis GB
Deltavirus	Deltavirus de la hepatitis
Bornaviridae	Bornavirus
Priones	

5 Preferentemente, los compuestos de la presente invención se emplean para tratar gripe. Dentro de la presente invención, el término "gripe" incluye la gripe A, B, C, isavirus y thogotovirus y también cubre la gripe aviar y la gripe porcina. El sujeto que va a tratarse no está restringido particularmente y puede ser cualquier vertebrado, tal como aves y mamíferos (incluyendo los seres humanos).

10 Sin desear ceñirse a teoría alguna, se supone que los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir la unión de las estructuras del extremo del ARNm huésped con respecto al dominio de unión del extremo (CBD), particularmente del virus de la gripe. Más específicamente, se supone que interfieren directamente con el CBD de la proteína PB2 de la gripe. Sin embargo, la administración de un compuesto en una célula puede representar un problema dependiendo, por ejemplo, de la solubilidad del compuesto o sus capacidades para cruzar la membrana celular. La presente invención no solo muestra que los compuestos reivindicados tienen una actividad inhibitoria de la polimerasa *in vitro*, sino también una actividad antiviral *in vitro*.

15 Una medida posible de la actividad inhibitoria de la polimerasa *in vitro* de los compuestos que tienen la fórmula (I) es el ensayo de la actividad de endonucleasa de FRET desvelado en el presente documento. Preferentemente, los compuestos presentan un % de reducción de al menos aproximadamente el 50 % a 25 μ M en el ensayo de FRET. En este contexto, el % de reducción es el % de la reducción de la velocidad de reacción inicial (v_0) de la escisión del sustrato de las muestras tratadas con el compuesto en comparación con las muestras no tratadas. Preferentemente,
20 los compuestos presentan una CI_{50} de al menos aproximadamente 40 μ M, más preferentemente al menos

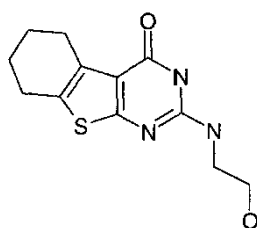
aproximadamente 20 μM , en el ensayo de FRET. La concentración inhibitoria al 50 % (CI_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica y se calculó a partir de las velocidades de reacción iniciales (v_0) en una serie de concentraciones dadas que oscila del máximo 100 μM hasta al menos 2 nM.

Una posible medida de la actividad antiviral *in vivo* de los compuestos que tienen la fórmula (I) o (II) es el ensayo de CPE desvelado en el presente documento. Preferentemente, los compuestos presentan un % de reducción de al menos aproximadamente el 30 % a 50 μM . Con relación a esto, se calculó la reducción en el efecto citopático mediado por el virus (CPE) tras el tratamiento con los compuestos del siguiente modo: Se determinó la viabilidad celular de las células infectadas-tratadas y no infectadas-tratadas usando un ensayo de viabilidad celular basado en ATP (Promega). Se restó la respuesta en unidades relativas luminiscentes (RLU) de las muestras infectadas-no tratadas de la respuesta (RLU) de las muestras infectadas-tratadas y luego se normalizó a la viabilidad de la muestra no infectada correspondiente produciendo la reducción del % de CPE. Preferentemente, los compuestos presentan una CI_{50} de al menos aproximadamente 45 μM , más preferentemente al menos aproximadamente 10 μM , en el ensayo de CPE. La concentración inhibitoria al 50 % (CI_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto que inhibe la función biológica o bioquímica y se calculó a partir de la respuesta de RLU en una serie de concentraciones dadas que oscila del máximo 100 μM a al menos 100 nM.

Una posible medición de la actividad inhibitoria de la polimerasa *in vitro* de los compuestos que tienen la fórmula (II) es el ensayo de unión de Biacore desvelado en el presente documento. El sistema Biacore se basa en un fenómeno óptico conocido como la resonancia de plasmones superficiales (SPR). Esta técnica es la base para la medición de la adsorción de un material sobre superficies metálicas planas tales como oro o plata. El SPR se usa como una técnica poderosa para medir las interacciones biomoleculares en tiempo real en un entorno libre de marcas. Mientras que uno de los interactuantes está inmovilizado a la superficie del sensor, la otra está libre en la solución y pasa sobre la superficie. La asociación y la disociación se miden en unidades arbitrarias y se representan en una gráfica llamada sensograma.

Se inmovilizó el dominio de unión al extremo de PB2 (CBD) de un virus de gripe H5N1 aviar sobre la superficie de un chip sensor CM7 (GE Healthcare) por acoplamiento de amina según el protocolo del fabricante. La proteína se diluyó en un tampón fosfato 10 mM a pH 6,5. Como tampón de electroforesis para la inmovilización se usó un tampón HBS-EP (HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, 0,005 % de tensioactivo p20). Usando una concentración de proteína de 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y un tiempo de contacto de 12 minutos se logró un nivel de inmovilización de aproximadamente 8000 RU (unidades de respuesta relativas).

Para la selección del compuesto se usó un tampón de electroforesis que contiene TRIS 10 mM, EDTA 3 mM, NaCl 150 mM, 0,005 % de tensioactivo p20 (GE Healthcare/Biacore), DTT 1 mM, 0,5 % de DMSO. Se diluyeron soluciones madre de DMSO 2 mM de cada compuesto en 1,005X tampón de muestra sin DMSO (1,005X TRIS/EDTA/NaCl/p20/DTT; diluido a partir de una solución madre 10X) hasta una concentración del compuesto final de 10 μM y 0,5 % de DMSO. Se usaron m7GTP (Sigma Aldrich) y SAV-7160



como referencias y controles de estabilidad del chip a una concentración de 4 mM y 10 μM , respectivamente. Se prepararon soluciones madre de cada compuesto de referencia y las alícuotas se almacenaron a -20 $^{\circ}\text{C}$. En este contexto, la RU es una medida de la unión del compuesto a PB2-CBD y generalmente se evalúa con relación a la unión en RU de SAV-7160.

Para los efectos volumétricos del tampón (matriz) se consideró reducir la respuesta obtenida para la celda de flujo de referencia Fc1 de la celda de flujo activo Fc2 que produce unidades de respuesta relativas (RU) que reflejan la unión de los compuestos al ligando. Disolventes orgánicos tales como DMSO en el tampón producen altos efectos volumétricos que difieren en la celda de flujo de referencia y la celda de flujo activo debido a la inmovilización del ligando. Para explicar estas diferencias, se estableció una curva de calibración. Se midieron ocho concentraciones de DMSO que oscilan del 0,1 % al 1,5 % en tampón y se calculó una curva de calibración lineal representando Fc2-Fc1 frente a Fc1. La respuesta relativa de cada muestra se corrigió entonces por el factor del disolvente dado por la señal de Fc1 respectiva sobre la curva de calibración y la diferencia Fc2-Fc1 correspondiente. Para explicar el tamaño diferente de los compuestos, las unidades de respuesta corregidas del tampón y del disolvente se normalizaron al peso molecular.

Se determinaron las constantes de afinidad (valores de KD) midiendo la afinidad de la unión del analito al ligando sobre un intervalo de la concentración que oscila de 200 μ M a 1 nM. El valor de KD es aquella concentración a la que 50 % de los sitios de unión están saturados y se calculó usando un modelo de ajuste de la curva lineal.

5 En el ensayo de Biacore (RU) de los compuestos que van a ser inmovilizados, PB2-CBD es preferentemente como máximo 15 RU, más preferentemente como máximo 7,5 RU. La constante de afinidad (KD) es preferentemente como máximo 50 μ M, más preferentemente como máximo 10 μ M.

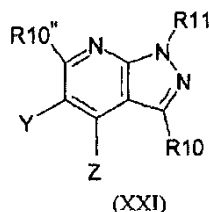
10 Los compuestos que tienen la fórmula general (II) pueden usarse en combinación con uno o varios de otros medicamentos. El tipo de los otros medicamentos no está particularmente limitado y dependerá del trastorno que va a tratarse. Preferentemente, el otro medicamento será un medicamento adicional que es útil en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral, más preferentemente un medicamento adicional que es útil en el tratamiento, mejora o prevención de la gripe.

15 Se contempla que las siguientes combinaciones de medicamentos son particularmente adecuadas:

(i) La combinación de endonucleasa e inhibidores de la unión al extremo (que tienen como objetivo particularmente la gripe). Los inhibidores de la endonucleasa no están particularmente limitados y pueden ser cualquier inhibidor de la endonucleasa, particularmente cualquier inhibidor de la endonucleasa viral. Los inhibidores de la endonucleasa preferidos son aquellos que tienen la fórmula general (I).

20 Los inhibidores de unión al extremo no van a estar particularmente limitados de ninguna manera y pueden ser cualquier inhibidor de la unión al extremo, particularmente cualquier inhibidor de unión al extremo viral. Inhibidores de unión al extremo preferidos son aquellos que tienen la fórmula general (II) y/o los compuestos desvelados en el documento WO2011/000566.

Los compuestos del documento WO2011/000566 tienen la fórmula general (XXI):



30 o una sal, un solvato, un profármaco, un tautómero, un racemato, un enantiómero o un diaestereómero del mismo farmacéuticamente eficaz; en el que

uno de Y y Z es $-XR^{12}$ y el otro es R^{10} ;

35 R^{10} , $R^{10'}$ y $R^{10''}$ están seleccionados cada uno individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , $-(CH_2)_nC(O)OH$, $-(CH_2)_nC(O)OR^{16}$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nOR^{16}$, $-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_nC(O)NH_2$, $-(CH_2)_nC(O)NHR^{16}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CH_2)_nS(O)_2NH_2$, $-(CH_2)_nS(O)_2NHR^{16}$, $-(CH_2)_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{16}$, halógeno, $-CN$, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nNHR^{16}$ y $-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$; opcionalmente sustituidos;

R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo; opcionalmente sustituido;

45 X está seleccionado del grupo que consiste en CH_2 , $C(O)$, $C(S)$, $CH(OH)$, $CH(OR^{16})$, $S(O)_2$, $-S(O)_2-N(H)-$, $-S(O)_2-N(R^{16})-$, $-N(H)-S(O)_2-$, $-N(R^{16})-S(O)_2-$, $C(=NH)$, $C(=N-R^{16})$, $CH(NH_2)$, $CH(NHR^{16})$, $CH(NR^{16}R^{17})$, $-C(O)-N(H)-$, $-C(O)-N(R^{16})-$, $-N(H)-C(O)-$, $-N(R^{16})-C(O)-$, $N(H)$, $N(-R^{16})$ y O;

50 R^{12} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-NR^{16}R^{17}$ y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo; opcionalmente sustituido;

R^{16} y R^{17} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-CF_3$, $-C(O)R^{18}$ y $-S(O)_2R^{18}$; opcionalmente sustituidos;

55 R^{18} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo y $-CF_3$; opcionalmente sustituido; y

n se selecciona en cada caso de 0, 1 y 2.

En el contexto del documento WO2011/000566, el término "opcionalmente sustituido" se refiere en cada caso a entre 1 y 10 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituyentes que están seleccionados en cada caso preferentemente independientemente del grupo que consiste en halógeno, en particular F, Cl, Br o I; -NO₂, -CN, -OR', -NR'R'', -(CO)OR', -(CO)OR''', -(CO)NR'R'', -NR'COR''', -NR'COR', -NR"CONR'R'', -NR"SO₂A, -COR'''; -SO₂NR'R'', -OOCR''', -CR''R''OH, -R''OH, =O y -E;

R' y R'' están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -OE, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, o juntos forman un heteroarilo, o heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido;

R''' y R'''' están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heteroarilo y -NR'R''; y

E está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, heterocicloalquilo, un sistema alicíclico, arilo y heteroarilo; opcionalmente sustituido.

La amplia resistencia a ambas clases de antivirales de la gripe con licencia (inhibidores del canal de iones M2 (adamantanos) e inhibidores de la neuraminidasa (Oseltamivir)) se produce en virus tanto pandémicos como estacionales, haciendo que estos grupos sean de utilidad marginal en la realización de tratamiento. Para los inhibidores del canal de iones M2, la frecuencia de resistencia viral ha ido aumentando desde 2003 y para la gripe estacional A/H3N2 los adamantanos están considerados ahora como ineficaces. Prácticamente todas las cepas H1N1 del 2009 y H3N2 estacional son resistentes a los adamantanos (rimantadina y amantadina), y la mayoría de las cepas H1N1 estacionales son resistentes a oseltamivir, el inhibidor de la neuraminidasa (NAI) más ampliamente recetado. Para el oseltamivir, la OMS informó de una aparición significativa de resistencia de la gripe A/H1N1 a partir de la estación de la gripe del 2007/2008; y durante el segundo y tercer trimestres del 2008 en el hemisferio sur. Se publicaron números aún más serios para el cuarto trimestre del 2008 (hemisferio norte), en el que el 95 % de todas las cepas aisladas probadas no revelaron susceptibilidad al oseltamivir. Considerando el hecho que ahora la mayoría de los gobiernos nacionales han estado almacenando en grandes cantidades el oseltamivir como parte de su plan de preparación pandémica contra la gripe, es obvio que la demanda de nuevos fármacos eficaces está creciendo significativamente. Para tratar la necesidad de una terapia más eficaz se han realizado estudios preliminares usando combinaciones dobles o incluso triples de fármacos antivirales con diferentes mecanismos de acción. Se analizaron los adamantanos y los inhibidores de la neuraminidasa en combinación *in vitro* e *in vivo* y se encontró que actuaron de manera altamente sinérgica. Sin embargo, se sabe que para ambos tipos de antivirales surgen virus resistentes más bien rápidamente y esta cuestión no es detenida por la combinación de estos fármacos antivirales establecidos.

Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son fármacos novedosos que tienen como objetivo la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de aglutinación al extremo y de la endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por el virus deteniendo el ciclo reproductivo viral. Estas dos dianas están localizadas dentro de distintas subunidades del complejo de polimerasa y así representan dianas de los fármacos únicas. Debido al hecho de que ambas funciones son requeridas para el llamado mecanismo de "secuestro del extremo" obligatorio para la transcripción viral, se espera que la inhibición concurrente de ambas funciones actúe de una manera altamente sinérgica. Esta combinación de fármacos altamente eficaz produciría concentraciones de sustancia inferiores y, por consiguiente, relaciones de dosis-respuesta mejoradas y mejores perfiles de efectos secundarios.

Ambos de estos sitios activos están compuestos de residuos idénticos en todas las cepas de la gripe A (por ejemplo, aviar y humana) y, por consiguiente, este alto grado de conservación de la secuencia respalda la percepción de que no es probable que estas dianas desencadenen una generación de virus de resistencia rápida. Así, los inhibidores de la endonucleasa y de unión al extremo individualmente y en combinación son candidatos de los fármacos ideales para combatir tanto la gripe estacionaria como la pandémica, independientemente de la cepa del virus.

La combinación de un inhibidor de la endonucleasa y un inhibidor de la unión al extremo o un inhibidor de la polimerasa específico dual que tiene como objetivo tanto el sitio activo de la endonucleasa como el dominio de unión al extremo sería eficaz contra cepas de virus resistentes contra los adamantanos y los inhibidores de la neuraminidasa y además combinan la ventaja de una baja susceptibilidad a la generación de resistencia con la actividad contra una amplia gama de cepas de virus.

(ii) La combinación de inhibidores de diferentes dianas antivirales (que tienen particularmente como objetivo la gripe) que se basan en la combinación con los inhibidores de la polimerasa (preferentemente de la gripe) como terapia de combinación doble o de combinaciones múltiples. Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son fármacos novedosos que tienen como objetivo la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra la unión al extremo y los sitios activos de la endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por el virus deteniendo el ciclo reproductivo viral. Se espera que la combinación de un inhibidor de la polimerasa que se dirige específicamente a una diana intracelular viral con un inhibidor de una diana antiviral diferente actúe de manera altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz podría produciría concentraciones de sustancia más bajas y, por consiguiente, relaciones de dosis-respuesta mejoradas y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas bajo (i) para los inhibidores de la polimerasa prevalecerían para las combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con los inhibidores de la polimerasa. Normalmente, al menos un compuesto seleccionado del primer grupo de inhibidores de la polimerasa se combina con al menos un compuesto seleccionado del segundo grupo de inhibidores de la polimerasa.

El primer grupo de inhibidores de la polimerasa que puede usarse en este tipo de terapia combinada incluye, pero no se limita a, los compuestos que tienen la fórmula general (I) descritos más adelante, los compuestos que tienen la fórmula general (II) descritos más adelante y/o los compuestos desvelados en el documento WO2011/000566.

El segundo grupo de inhibidores de la polimerasa que puede usarse en este tipo de terapia de combinación incluye, pero no se limita a, los compuestos desvelados en los documentos WO 2010/110231, WO 2010/110409, WO 2006/030807 y US 5.475.109 además de flutimida y análogos, favipiravir y análogos, galato de epigalocatecina y análogos, además de análogos de nucleósidos tales como la ribavirina.

(iii) La combinación de inhibidores de la polimerasa con inhibidores de la neuraminidasa.

Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son fármacos novedosos que tienen como objetivo la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión al extremo y de la endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por el virus deteniendo el ciclo reproductivo viral. Se espera que la combinación de un inhibidor de la polimerasa que se dirige específicamente a una diana intracelular viral con un inhibidor de una diana antiviral extracelular diferente, especialmente la neuraminidasa (por ejemplo, viral), actúe de manera altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz produciría concentraciones de sustancia más bajas y, por consiguiente, relaciones de dosis-respuesta mejoradas y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas bajo (i) para los inhibidores de la polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con los inhibidores de la polimerasa. Normalmente, al menos un compuesto seleccionado del primer grupo de inhibidores de la polimerasa anteriormente mencionado se combina con al menos un inhibidor de la neuraminidasa.

El inhibidor de la neuraminidasa (particularmente el inhibidor de la neuraminidasa de la gripe) no está específicamente limitado. Ejemplos incluyen zanamivir, oseltamivir, paramivir, KDN DANA, FANA y derivados de ciclopentano.

(iv) La combinación de inhibidores de la polimerasa con inhibidores del canal M2

Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son fármacos novedosos que tienen como objetivo la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión al extremo y de la endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por el virus deteniendo el ciclo reproductivo viral. Se espera que la combinación de un inhibidor de la polimerasa que se dirige específicamente a una diana intracelular viral con un inhibidor de una diana antiviral extracelular y citoplásmica diferente, especialmente el canal de iones M2 viral, actúe de manera altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antiviral de la combinación.

Esta combinación de fármacos altamente eficaz produciría concentraciones de sustancia más bajas y, por consiguiente, relaciones de dosis-respuesta mejoradas y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas bajo (i) para los inhibidores de la polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de la polimerasa.

Normalmente, al menos un compuesto seleccionado del primer grupo anteriormente mencionado de los inhibidores de la polimerasa se combina con al menos un inhibidor del canal M2.

El inhibidor del canal M2 (particularmente el inhibidor del canal M2 de la gripe) no está específicamente limitado. Ejemplos incluyen amantadina y rimantadina.

(v) La combinación de inhibidores de la polimerasa con inhibidores de alfa-glucosidasa

Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son fármacos novedosos que tienen como objetivo la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión al extremo y de la endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por el virus deteniendo el ciclo reproductivo viral. Se espera que la combinación de un inhibidor de la polimerasa que se dirige específicamente a una diana

intracelular viral con un inhibidor de una diana extracelular diferente, específicamente la alfa-glucosidasa, actúe de manera altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos diferentes tipos de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antiviral de la combinación.

5 Esta combinación de fármacos altamente eficaz produciría concentraciones de sustancia más bajas y, por consiguiente, relaciones de dosis-respuesta mejoradas y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas bajo (i) para los inhibidores de la polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de la polimerasa.

10 Normalmente, al menos un compuesto seleccionado del primer grupo anteriormente mencionado de inhibidores de la polimerasa se combina con al menos un inhibidor de alfa-glucosidasa.

15 El inhibidor de alfa-glucosidasa (particularmente el inhibidor de alfa-glucosidasa de la gripe) no está específicamente limitado. Ejemplos incluyen los compuestos descritos en Chang et al., Antiviral Research 2001, 89, 26-34.

(vi) La combinación de inhibidores de la polimerasa con ligandos de otras dianas de la gripe

20 Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son fármacos novedosos que tienen como objetivo la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión al extremo y de la endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por el virus deteniendo el ciclo reproductivo viral. Se espera que la combinación de un inhibidor de la polimerasa que se dirige específicamente a una diana intracelular viral con un inhibidor de diferentes dianas extracelulares, citoplásmicas o nucleicas antivirales actúe de manera altamente sinérgica. Esto se basa en el hecho de que estos tipos diferentes de fármacos antivirales presentan mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan ventajosa y sinérgicamente sobre la eficacia antiviral de la combinación.

25 Esta combinación de fármacos altamente eficaz produciría concentraciones de sustancia más bajas y, por consiguiente, relaciones de dosis-respuesta mejoradas y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas bajo (i) para los inhibidores de la polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de la polimerasa.

30 Normalmente, al menos un compuesto seleccionado del primer grupo anteriormente mencionado de los inhibidores de la polimerasa se combina con al menos un ligando de otra diana de la gripe.

35 El ligando de otra diana de la gripe no está específicamente limitado. Ejemplos incluyen compuestos que actúan sobre la proteína de fusión de la sialidasa, por ejemplo, Fludase (DAS181), ARNip y oligonucleótidos de fosforotioato, inhibidores de la transducción de la señal (tirosina cinasa ErbB, familia de la cinasa Abl, cinasas MAP, activación mediada por PKCa de la señalización de ERK, además de interferón (inductores).

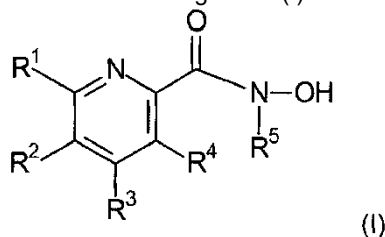
40 (vii) La combinación de inhibidores de la polimerasa (preferentemente de la gripe) con un compuesto usado como adyuvante para minimizar los síntomas de la enfermedad (antibióticos, agentes antiinflamatorios como inhibidores de la COX (por ejemplo, inhibidores de la COX-1/COX-2, inhibidores selectivos de la COX-2), inhibidores de lipoxigenasa, ligandos de EP (particularmente ligandos de EP4), ligandos de bradiquinina y/o los ligandos cannabinoides (por ejemplo, agonistas de CB2). Los inhibidores de la polimerasa del virus de la gripe son fármacos novedosos que tienen como objetivo la actividad de transcripción de la polimerasa. Los inhibidores selectivos contra los sitios activos de unión al extremo y de la endonucleasa de la polimerasa viral atenúan gravemente la infección por el virus deteniendo el ciclo reproductivo viral. La combinación de un inhibidor de la polimerasa que se dirige específicamente a una diana intracelular viral con un compuesto usado como adyuvante para minimizar los síntomas de la enfermedad trata las consecuencias patológicas causantes y sintomáticas de la infección viral. Se espera que esta combinación actúe sinérgicamente debido a que estos tipos diferentes de fármacos presentan mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas completamente diferentes que actúan de manera ventajosa y sinérgica sobre la eficacia antiviral de la combinación.

45 Esta combinación de fármacos altamente eficaz produciría concentraciones de sustancia más bajas y, por consiguiente, relaciones de dosis-respuesta mejoradas y mejores perfiles de efectos secundarios. Además, las ventajas descritas bajo (i) para los inhibidores de la polimerasa prevalecerían para combinaciones de inhibidores de diferentes dianas antivirales con inhibidores de la polimerasa.

60

Compuestos que tienen la fórmula general I

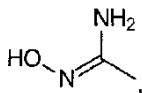
En una divulgación, los compuestos que tienen la fórmula general (I) se identifican a continuación.



5 Se entiende que en toda la presente memoria descriptiva el término “un compuesto que tiene la fórmula general (I)” engloba sales, solvatos, polimorfos, profármacos, tautómeros, racematos, enantiómeros, o diaestereómeros o mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, a menos que se mencione de otro modo.

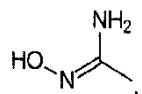
10 Las siguientes definiciones aplican con respecto a los compuestos que tienen la fórmula general (I).

R¹ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(cicloalquilo C₃₋₇) y -CH₂-(cicloalquilo C₃₋₇). Preferentemente, R¹ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆. Incluso más preferentemente, R¹ es -H. R² está seleccionado de -H,



15 -alquilo C₁₋₆, -Hal, -(cicloalquilo C₃₋₇), -CH₂-(cicloalquilo C₃₋₇), -(CH₂)_m-(arilo opcionalmente sustituido) y -(anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S). Preferentemente, R² está seleccionado de -H,

20 -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-(arilo opcionalmente sustituido), -(anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S). Incluso más preferentemente, R² está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -fenilo, siendo R² -H que es el más preferido. Con respecto a R², el anillo heterocíclico no está particularmente limitado, pero es preferentemente piperidina o pirrolidina.



25 El (Los) sustituyente(s) del arilo opcionalmente sustituido y el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido están seleccionados independientemente de -alquilo C₁₋₄, -halógeno, -CN, -CHal₃, -arilo, -NR⁶R⁷ y -CONR⁶R⁷. Ejemplos preferidos del sustituyente que se selecciona de -alquilo C₁₋₄.

R³ está seleccionado de -H;

-alquilo C₁₋₆;

30 -(CH₂)_n-NR⁶R⁸ (con respecto a este sustituyente n es preferentemente 0 o 1, más preferentemente 0); y

35 -(anillo carbo- o heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en el que el anillo heterocíclico contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S). El anillo heterocíclico puede ser cualquier anillo carbo- o heterocíclico, pero es preferentemente fenilo, piperidina, morfolina o piperazina.

40 El sustituyente del anillo carbo- o heterocíclico está seleccionado de -Hal, -alquilo C₁₋₄, -NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_n-OH, -C(O)-NR⁹R¹⁰, -SO₂-NR⁹R¹⁰, -NH-C(O)-O-R¹¹, -C(O)-O-R¹¹ y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S (con respecto al sustituyente del anillo carbo- o heterocíclico el anillo heterocíclico como sustituyente es preferentemente pirrolidina, piperidina o dioxolano).

En una divulgación, R³ está seleccionado de -H; -alquilo C₁₋₆;

45 -NR⁶-SO₂-(CH₂)_n-(arilo opcionalmente sustituido), en el que el sustituyente está seleccionado preferentemente de -Hal y -CF₃;

-(arilo opcionalmente sustituido), en el que el sustituyente está seleccionado preferentemente de Hal, -NR⁹R¹⁰ y -C(O)-O-R¹¹; y

50 -(anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en el que el anillo heterocíclico contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S), en el que el sustituyente está seleccionado preferentemente de -Hal, -NR⁹R¹⁰, -C(O)-O-R¹¹ y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S tal como pirrolidina, piperidina o dioxolano.

En una divulgación, R¹ y R² tomados conjuntamente pueden formar un anillo de fenilo.

En una divulgación alternativa, R² y R³ tomados conjuntamente pueden formar un anillo de fenilo.

R⁴ es -H.

5 R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en -H o -(CH₂)_n-(arilo opcionalmente sustituido), preferentemente R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en -H o -(CH₂)_n-(fenilo opcionalmente sustituido), incluso más preferentemente R⁵ es -H. En la definición de R⁵, n es 0, 1, 2 o 3, preferentemente n es 0 o 1, más preferentemente n es 1. Con respecto a R⁵, el sustituyente está seleccionado de -Hal y -alquilo C₁₋₄.

10 en una divulgación alternativa, R⁴ y R⁵ forman juntos un grupo metileno -CH₂-, grupo etileno -CH₂CH₂- o grupo etino -CHCH-, que puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₄, -halógeno, -CHal₃, -R⁶R⁷, -OR⁶, -CONR⁶R⁷, -SO₂R⁶R⁷, arilo o heteroarilo.

R⁶ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₄ y es, por ejemplo, -H.

15 R⁷ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₄.

R⁸ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-(arilo opcionalmente sustituido), -SO₂-(CH₂)_n-(arilo opcionalmente sustituido), -SO₂-(CH₂)_n-(heteroanillo mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S), -(CH₂)_n-(anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S) (preferentemente el anillo heterocíclico es piperidina o pirrolidina), en el que el sustituyente está seleccionado de -Hal, -CF₃, -alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_n-arilo. En una opción preferida, R⁸ puede ser -SO₂-(CH₂)_n-(arilo opcionalmente sustituido), siendo n preferentemente 0 o 1, siendo más preferentemente 1.

25 R⁹ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₄, y -alquilen C₁₋₄-NR¹¹R¹¹.

R¹⁰ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₄ y -alquilen C₁₋₄-NR¹¹R¹¹.

30 R¹¹ está seleccionado de -H, -CF₃ y -alquilo C₁₋₄.

Cada m es 0 o 1.

Cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3.

35 Sin desear ceñirse a teoría alguna, se supone que los compuestos que tienen la fórmula general (I) son capaces de inhibir la actividad de la endonucleasa, particularmente del virus de la gripe. Más específicamente, se supone que interfieren directamente con la parte del extremo N de la proteína PA de la gripe, que aloja la actividad de la endonucleasa. Sin embargo, la administración de un compuesto en una célula puede representar un problema dependiendo de, por ejemplo, la solubilidad del compuesto o de sus capacidades para cruzar la membrana celular. La presente divulgación no solo muestra que los compuestos tienen una actividad inhibidora de polimerasa *in vitro* sino también actividad antiviral *in vivo*.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 1 a 111

45 Ensayo de actividad de la endonucleasa de FRET

Se generó el fragmento PA-Nter del virus de la gripe A (IAV) (aminoácidos 1 - 209) que aloja la actividad de endonucleasa de la gripe y se purificó como se describe en Dias et al., 2009. La proteína se disolvió en tampón que contiene Tris 20 mM a pH 8,0, NaCl 100 mM y β-mercaptoetanol 100 mM y las alícuotas se almacenaron a -20 °C.

Se usó un oligo de ARN con marcado doble de 20 bases con el fluoróforo 5'-FAM y el extintor 3'-BHQ1 como sustrato para ser escindido por la actividad de la endonucleasa del PA-Nter. La escisión del sustrato de ARN libera el fluoróforo del extintor, produciendo un aumento de la señal fluorescente.

55 Todos los componentes del ensayo se diluyeron en el tampón del ensayo que contiene Tris-HCl 20 mM a pH 8,0, NaCl 100 mM, MnCl₂ 1 mM, MgCl₂ 10 mM y β-mercaptoetanol 10 mM. La concentración final de PA-Nter fue sustrato de ARN 0,5 μM y 1,6 μM. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y generalmente se probaron a dos concentraciones o a una serie de concentraciones que produce una concentración de DMSO por pocillo de la placa final del 0,5 %. En aquellos casos en los que los compuestos no fueron solubles a esta concentración, se probaron a la mayor concentración soluble. Se usó SAV-6004 como patrón en el ensayo a una concentración de 0,1 μM.

65 Se proporcionaron 5 μl de cada dilución de compuesto en los pocillos de las placas de microtitulación de 384 pocillos blancas (PerkinElmer) en ocho duplicados. Después de la adición de la disolución de PA-Nter, las placas se taparon y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de sustrato de ARN 1,6 μM diluido en

tampón de ensayo. Posteriormente, se midió el aumento de la señal de fluorescencia de ARN escindido en un lector de microplacas (Synergy HT, Biotek) a 485 nm de excitación y 535 nm de longitud de onda de emisión. El intervalo de lectura cinética fue 35 s a una sensibilidad de 35. Se usaron los datos de la señal de fluorescencia durante un periodo de 20 min para calcular la velocidad inicial (v_0) de la escisión de sustrato. La lectura final fue el % de reducción de v_0 de las muestras tratadas con compuesto en comparación con sin tratar. La concentración inhibidora al 50 % (CI_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en inhibir la función biológica o bioquímica y se calculó a partir de las velocidades de reacción iniciales (v_0) en una serie de concentraciones dadas que oscila del máximo 100 μ M hasta al menos 2 nM.

10 Ensayo del efecto citopático (CPE)

Se obtuvo el virus de la gripe A (IAV) de la Colección Americana de Cultivos de Tejido (A/Aichi/2/68 (H3N2); VR-547). Se prepararon soluciones madre de virus por propagación de virus sobre células de riñón canino de Mardin-Darby (MDCK; ATCC CCL-34) y se determinaron los títulos infecciosos de soluciones madre de virus por el análisis de la dosis infecciosa de tejido de cultivo al 50 % ($TCID_{50}$) como se describe en Reed, L. J., y H. Muench. 1938, Am. J. Hyg. 27:493-497.

Se sembraron células MDCK en placas de 96 pocillos a 2×10^4 células/pocillo usando medio DMEM/Ham's F-12 (1:1) que contiene 10 % de suero bovino fetal (FBS), L-glutamina 2 mM y 1 % de antibióticos (todos de PAA). Hasta la infección las células se incubaron durante 5 h a 37 °C, 5,0 % de CO_2 para formar una monocapa ~80 % de confluyente sobre el fondo del pocillo. Cada compuesto de prueba se disolvió en DMSO y generalmente se probó a 25 μ M y 250 μ M. En aquellos casos en los que los compuestos no fueron solubles a esa concentración se probaron a la mayor concentración soluble. Los compuestos se diluyeron en medio de infección (DMEM/Ham's F-12 (1:1) que contenía 5 μ g/ml de tripsina y 1 % de antibióticos) para una concentración de DMSO por pocillo de la placa final del 1 %. La solución madre de virus se diluyó en medio de infección (DMEM/Ham's F-12 (1:1) que contiene 5 μ g/ml de tripsina, 1 % de DMSO y 1 % de antibióticos) a una multiplicidad de infección (MOI) teórica de 0,05.

Después de eliminar el medio de cultivo y una etapa de lavado con PBS, el virus y el compuesto se añadieron juntos a las células. En los pocillos usados para la determinación de la citotoxicidad (es decir, en ausencia de infección viral), no se añadió suspensión de virus. En su lugar, se añadió medio de infección. Cada tratamiento se realizó en dos duplicados. Después de la incubación a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 48 h, cada pocillo se observó microscópicamente para citotoxicidad aparente, formación de precipitados, u otras anomalías notables. Entonces, se determinó la viabilidad celular usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega). El sobrenadante se eliminó cuidadosamente y se añadieron 65 μ l del reactivo reconstituido a cada pocillo y se incubaron con agitación suave durante 15 min a temperatura ambiente. Entonces, se transfirieron 60 μ l de la disolución a una placa opaca y la luminiscencia (RLU) se midió usando el lector de placas Synergy HT (Biotek).

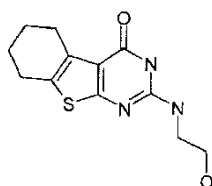
Se usaron los valores de la viabilidad celular relativa de células no infectadas-tratadas frente a no infectadas-sin tratar para evaluar la citotoxicidad de los compuestos. Las sustancias con una viabilidad relativa por debajo del 80 % a la concentración probada se consideraron citotóxicos y se volvieron a probar a concentraciones más bajas.

Se calculó la reducción en el efecto citopático mediado por el virus (CPE) tras el tratamiento con los compuestos del siguiente modo: Se restó la respuesta (RLU) de muestras infectadas-no tratadas de la respuesta (RLU) de las muestras infectadas-tratadas y entonces se normalizó a la viabilidad de la muestra no infectada correspondiente produciendo el % de reducción de CPE. La concentración inhibidora al 50 % (CI_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto que inhibe la función biológica o bioquímica y se calculó a partir de la respuesta de RLU en una serie de concentraciones dadas que oscila del máximo 100 μ M a al menos 100 nM.

50 Ensayo de Biacore

Se inmovilizó el dominio de unión al extremo de PB2 (CBD) de un virus de gripe H5N1 aviar sobre la superficie de un chip sensor CM7 (GE Healthcare) por acoplamiento de amina según el protocolo del fabricante. La proteína se diluyó en un tampón fosfato 10 mM a pH 6,5. Como tampón de electroforesis para la inmovilización se usó un tampón HBS-EP (HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, 0,005 % de tensioactivo p20). Usando una concentración de proteína de 30 μ g/ml y un tiempo de contacto de 12 minutos se logró un nivel de inmovilización de aproximadamente 8000 RU (unidades de respuesta relativas).

Para la selección del compuesto se usó un tampón de electroforesis que contiene TRIS 10 mM, EDTA 3 mM, NaCl 150 mM, 0,005 % de tensioactivo p20 (GE Healthcare/Biacore), DTT 1 mM, 0,5 % de DMSO. Se diluyeron soluciones madre de DMSO 2 mM de cada compuesto en 1,005X tampón de muestra sin DMSO (1,005X TRIS/EDTA/NaCl/p20/DTT; diluido a partir de una solución madre 10X) hasta una concentración del compuesto final de 10 μ M y 0,5 % de DMSO. Se usaron m7GTP (Sigma Aldrich) y SAV-7160



como referencias y controles de estabilidad del chip a una concentración de 4 mM y 10 μ M, respectivamente. Se prepararon soluciones madre de cada compuesto de referencia y las alícuotas se almacenaron a -20 $^{\circ}$ C.

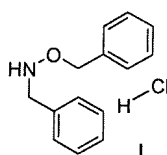
5 Para los efectos volumétricos del tampón (matriz) se consideró reducir la respuesta obtenida para la celda de flujo de referencia Fc1 de la celda de flujo activo Fc2 que produce unidades de respuesta relativas (RU) que reflejan la unión de los compuestos al ligando. Disolventes orgánicos tales como DMSO en el tampón producen altos efectos volumétricos que difieren en la celda de flujo de referencia y la celda de flujo activo debido a la inmovilización del ligando. Para explicar estas diferencias, se estableció una curva de calibración. Se midieron ocho concentraciones de DMSO que oscilan del 0,1 % al 1,5 % en tampón y se calculó una curva de calibración lineal representando Fc2-Fc1 frente a Fc1. La respuesta relativa de cada muestra se corrigió entonces por el factor del disolvente dado por la señal de Fc1 respectiva sobre la curva de calibración y la diferencia Fc2-Fc1 correspondiente. Para explicar el tamaño diferente de los compuestos, las unidades de respuesta corregidas del tampón y del disolvente se normalizaron al peso molecular.

15 Se determinaron las constantes de afinidad (valores de KD) midiendo la afinidad de la unión del analito al ligando sobre un intervalo de la concentración que oscila de 200 μ M a 1 nM. El valor de KD es aquella concentración a la que 50 % de los sitios de unión están saturados y se calculó usando un modelo de ajuste de la curva lineal.

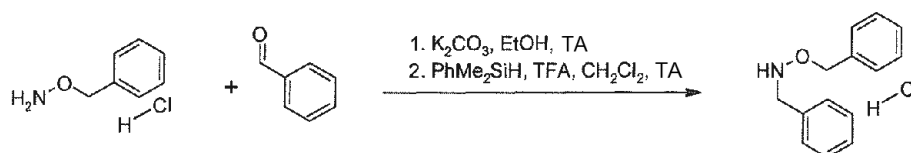
20 Compuestos que tienen la fórmula general (I)

Producto intermedio clave I

Clorhidrato de O,N-dibencilhidroxilamina



25

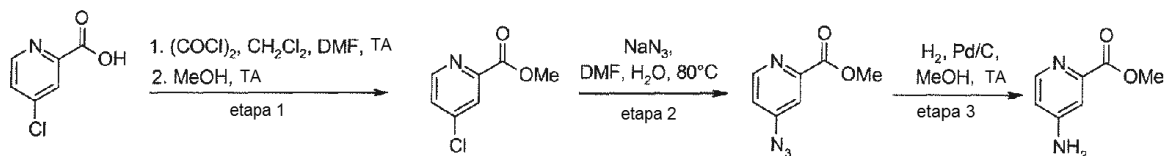
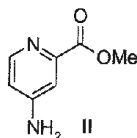


30 A una suspensión de clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (1,2 g, 10 mmoles, 1 eq) en etanol absoluto (16 ml) se añadió carbonato de potasio (1,5 g, 11 mmoles, 1,1 eq) y benzaldehído (1,0 ml, 10 mmoles, 1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y entonces se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (21 ml) y se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. A esta disolución se añadieron gota a gota bajo argón dimetilfenilsilano (2,3 ml, 14,3 mmoles, 1,4 eq) y ácido trifluoroacético (2,6 ml, 35,6 mmoles, 3,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se eliminaron a vacío y se añadió una disolución 2 N de ácido clorhídrico (5 ml) en el residuo diluido en diclorometano (5 ml). El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío proporcionando el compuesto esperado como un polvo blanco (966 mg, rendimiento del 48 %).

40

Producto intermedio clave II

Éster metílico del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico



5

Etapa 1:

Se añadió cloruro de oxalilo (6,7 ml, 76,8 mmoles, 1,2 eq) a una disolución de ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico (10,0 g, 63,4 mmoles, 1 eq) en diclorometano (270 ml). La disolución se enfrió hasta 0 °C y se añadió dimetilformamida (1,1 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se evaporó a sequedad. El residuo naranja se diluyó en metanol (110 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó a sequedad. Se vertió una disolución al 5 % de bicarbonato sódico (50 ml) sobre el residuo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron proporcionando el éster metílico del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico como un polvo beis (10,0 g, rendimiento del 92 %).

10

15

Etapa 2:

Se solubilizó éster metílico del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico (13,7 g, 79,9 mmoles, 1 eq) en una mezcla de dimetilformamida (120 ml) y agua (6 ml). Se añadió azida de sodio (6,2 g, 95,9 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 24 h. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. En esta etapa, la reacción no estaba completa (se detectó 15 % de material de partida) y se ejecutó otra vez el mismo procedimiento con reactivos nuevos a 80 °C durante 24 h. Después del mismo tratamiento, la evaporación de las fases orgánicas proporcionó el éster metílico del ácido 4-azido-piridin-2-carboxílico como un aceite naranja que cristalizó (10,2 g, rendimiento del 72 %).

20

25

Etapa 3:

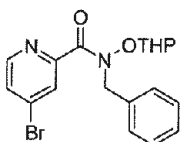
Se solubilizó éster metílico del ácido 4-azido-piridin-2-carboxílico (3,9 g, 22 mmoles, 1 eq) en metanol (50 ml) y se añadió 10 % de paladio en peso sobre carbono (400 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a más de 4 bar de presión de hidrógeno hasta que se completó la reacción. La mezcla se filtró entonces sobre una almohadilla corta de Celite, y se aclaró con metanol proporcionando el compuesto esperado como un polvo amarillo (3,0 g, rendimiento del 90 %).

30

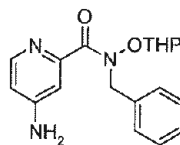
35

Productos intermedios clave III y IV

Bencil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico y bencil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico

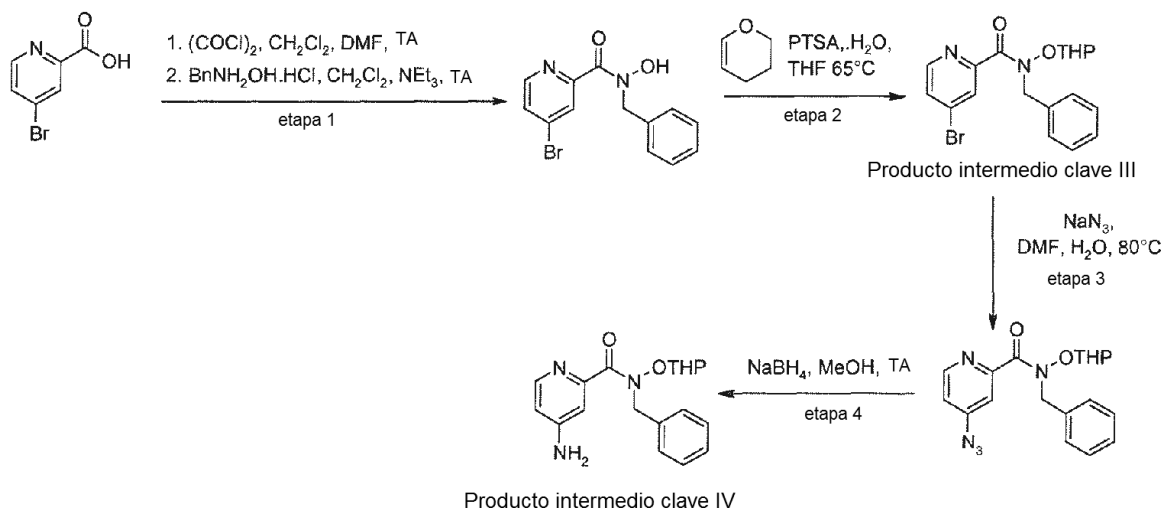


Producto intermedio clave III



Producto intermedio clave IV

40



Etapa 1:

5 Se añadió cloruro de oxalilo (5,1 ml, 58,6 mmoles, 1,3 eq) a una disolución de ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (9,1 g, 45,0 mmoles, 1 eq) en diclorometano (250 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió dimetilformamida (0,6 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (250 ml) y se añadió clorhidrato de N-bencilhidroxilamina (10,8 g, 67,5 mmoles, 1,5 eq). Se añadió trietilamina (18,8 ml, 135 mmoles, 3 eq) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución se vertió entonces sobre una disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 70/30) proporcionando la bencil-hidroxi-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico como un aceite naranja (8,0 g, rendimiento del 58 %).

Etapa 2:

20 Se añadieron dihidropirano (9,4 ml, 104 mmoles, 4 eq) y ácido para-toluenosulfónico (99 mg, 0,52 mmoles, 0,02 eq) a una disolución de bencil-hidroxi-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (8,0 g, 26 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se calentó a 65°C durante 48 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre una disolución saturada de bicarbonato sódico (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 80/20) proporcionando el Producto intermedio clave II como un aceite amarillo pálido que cristalizó (7,8 g, rendimiento del 76 %).

Etapa 3:

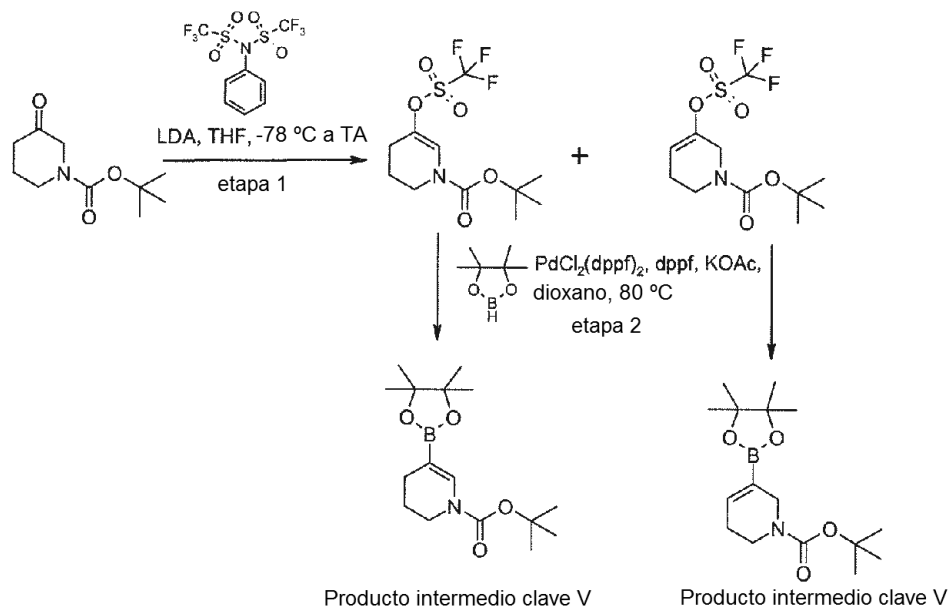
30 Se solubilizó bencil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (5,0 g, 12,8 mmoles, 1 eq) en una mezcla de dimetilformamida (41 ml) y agua (3 ml). Se añadió azida de sodio (997 mg, 15,3 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se calentó a 80°C durante 24 h. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. En esta etapa, la reacción no estaba completa y se ejecutó otra vez el mismo procedimiento con reactivos nuevos a 80°C durante 24 h. Después del mismo tratamiento, el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 60/40) proporcionando la bencil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del 4-azido-piridin-2-ácido carboxílico (2,8 g, rendimiento del 61 %).

Etapa 4:

40 A una disolución de bencil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido 4-azido-piridin-2-carboxílico (2,5 g, 7,1 mmoles, 1 eq) en metanol (55 ml) se añadió borohidruro de sodio (296 mg, 37,8 mmoles, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió agua (20 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo y metanol (100/0 a 90/10) proporcionando el Producto intermedio clave IV como un aceite incoloro (883 mg, rendimiento del 38 %).

Productos intermedios clave V y VI

Éster terc-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



5

Etapa 1:

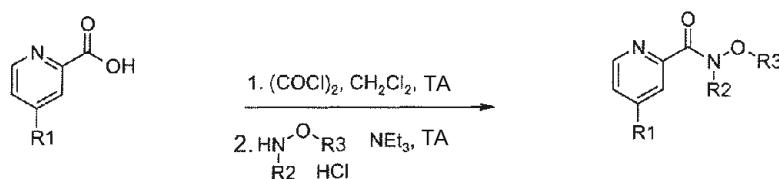
10 A -78 °C, a una disolución de diisopropilamida de litio 1,5 M en ciclohexano (8 ml, 12 mmoles, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió gota a gota una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (2,0 g, 10 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (8 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió una disolución de N-fenil-bis-trifluorometanosulfonamida (3,9 g, 11 mmoles, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (8 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se recogió con éter dietílico (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), una disolución 2 M de hidróxido sódico (3 x 10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y diclorometano (100/0 a 0/100) proporcionando por separado éster terc-butílico del ácido 5-trifluorometanosulfonyloxi-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (980 mg, rendimiento del 29 %) y éster terc-butílico del ácido 5-trifluorometanosulfonyloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (340 mg, rendimiento del 10 %).

20

Etapa 2:

25 A una disolución desgasificada de éster terc-butílico del ácido 5-trifluorometanosulfonyloxi-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (340 mg, 1,0 mmol, 1 eq) en dioxano (10 ml) se añadió bis-(pinacolato)-diboro (287 mg, 1,1 mmoles, 1,1 eq), acetato de potasio (302 mg, 3,0 mmoles, 3 eq), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (17 mg, 0,03 mmoles, 0,03 eq) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (23 mg, 0,03 mmoles, 0,03 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 96/4) proporcionando el éster borónico correspondiente (225 mg, rendimiento del 70 %).

30

Procedimiento general A

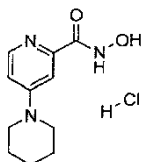
35 A 0 °C, a una disolución de clorhidrato del ácido piridinil-2-carboxílico (1,0 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 ml) se añadió una gota de dimetilformamida y cloruro de oxalilo (1,3 mmoles, 1,3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó a sequedad. El residuo se solubilizó entonces en diclorometano (8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron trietilamina (3,1 mmoles, 3 eq) y clorhidrato de hidroxilamina (2,1 mmoles, 2 eq) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces se evaporaron los disolventes y el residuo

en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 80/20) proporcionando el compuesto esperado.

Ejemplo 1:

5

Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



10 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando clorhidrato del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico y clorhidrato de hidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 6 %).

EM: 222,1

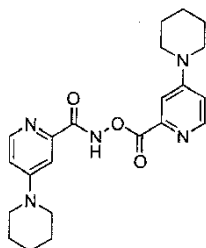
P.f.: 200 °C - 202 °C

15

Ejemplo 2:

(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboniloxi)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico

20



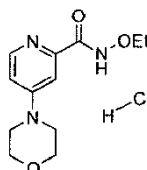
Este compuesto se aisló como un subproducto del Ejemplo 1 y se obtuvo como un polvo blanco (rendimiento del 4 %).

25 EM: 410,2

P.f.: 210 °C - 215 °C

Ejemplo 3:

30 Clorhidrato de etoxi-amida del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico



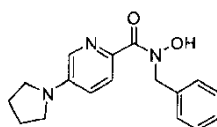
35 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general A usando clorhidrato del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-etilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 42 %).

EM: 252,1

P.f.: 200 °C - 202 °C

Ejemplo 4:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general A usando ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de N-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 32 %).

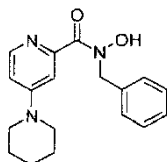
EM: 298,1

P.f.: 115 °C -120 °C

5

Ejemplo 5:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



10

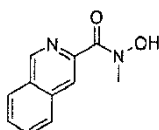
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general A usando clorhidrato del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico y clorhidrato de N-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un aceite amarillo (rendimiento del 15 %).

EM: 312,2

15

Ejemplo 6:

Hidroxi-metil-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico



20

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general A usando ácido isoquinolin-3-carboxílico y clorhidrato de N-metilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 43 %).

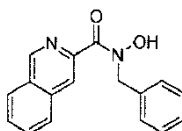
EM: 203,0

25

P.f.: 110 °C-115 °C

Ejemplo 7:

Bencil-hidroxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico



30

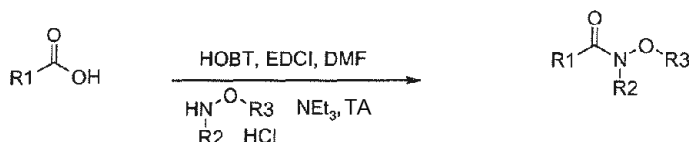
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general A usando ácido isoquinolin-3-carboxílico y clorhidrato de N-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 19 %).

35

EM: 279,1

P.f.: 120 °C - 125 °C

Procedimiento general B



40

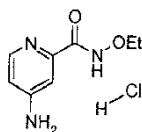
A una disolución de ácido carboxílico (3,6 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (30 ml) se añadieron HOBT (7,2 mmoles, 2 eq), EDCI (7,2 mmoles, 2 eq) y entonces clorhidrato de hidroxilamina (7,2 mmoles, 2 eq) y trietilamina (10,8 mmoles, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces la mezcla se vertió sobre disolución de salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 85/15) proporcionando el compuesto esperado.

45

Ejemplo 8:

Clorhidrato de etoxi-amida del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico

5



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-etilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 3 %).

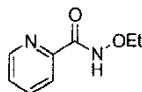
EM: 182,0

10 P.f.: 114 °C - 120 °C

Ejemplo 9:

Etoxi-amida del ácido piridin-2-carboxílico

15



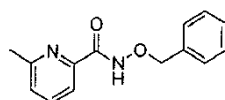
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-etilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 63 %).

20 EM: 167,1

Ejemplo 10:

Benciloxi-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

25



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 71 %).

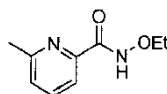
30 EM: 243,1

P.f.: 75 °C - 80 °C

Ejemplo 11:

Etoxi-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

35



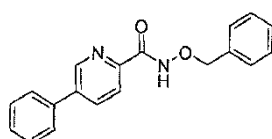
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-etilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 83 %).

40 EM: 181,0

Ejemplo 12:

Benciloxi-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico

45



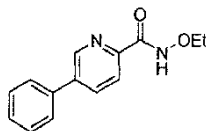
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 79 %).

50 EM: 305,1

P.f.: 155 °C - 160 °C

Ejemplo 13:

5 Etoxi-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico



10 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-etilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 64 %).

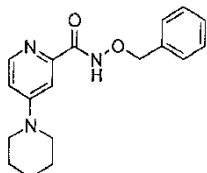
EM: 243,1

P.f.: 100 °C - 105 °C

Ejemplo 14:

15

Benciloxi-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



20 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando clorhidrato del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico y clorhidrato de O-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 26 %).

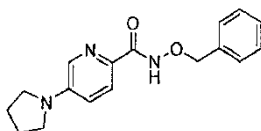
EM: 312,2

P.f.: 135 °C - 140 °C

25

Ejemplo 15:

Benciloxi-amida del ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



30

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 54 %).

EM: 298,1

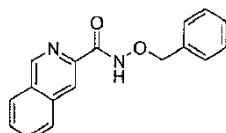
P.f.: 165 °C - 170 °C

35

Ejemplo 16:

Benciloxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

40



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido isoquinolin-3-carboxílico y clorhidrato de O-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 77 %).

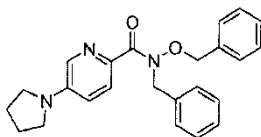
EM: 279,1

P.f.: 85 °C - 90 °C

45

Ejemplo 17:

Bencil-benciloxi-amida del ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



5

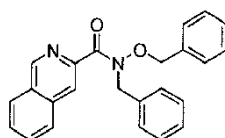
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O,N-dibencilhidroxilamina (Producto intermedio clave I). El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 12 %).

10 EM: 388,2

P.f.: 95 °C - 100 °C

Ejemplo 18:

15 Bencil-benciloxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico



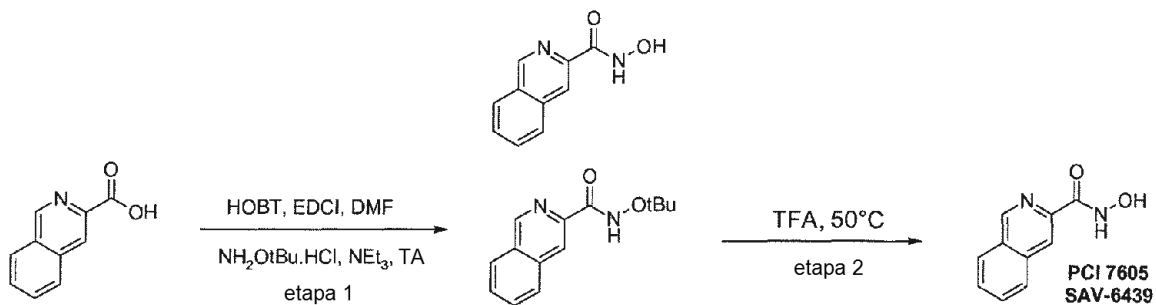
20 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido isoquinolin-3-carboxílico y clorhidrato de O,N-dibencilhidroxilamina (Producto intermedio clave I). El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 36 %).

EM: 369,2

P.f.: 70 °C - 75 °C

25 Ejemplo 19:

Hidroxiamida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

30 Etapa 1:

Se obtuvo terc-butoxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general B usando ácido isoquinolin-3-carboxílico y clorhidrato de O-terc-butilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo pálido (rendimiento del 46 %).

35

Etapa 2:

Se calentaron terc-butoxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (195 mg, 1 eq) y ácido trifluoroacético (4 ml) a 50 °C durante 20 h. La mezcla se evaporó entonces a sequedad. El residuo se diluyó en acetato de etilo (10 ml) y se añadió trietilamina (3 ml). La mezcla se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100) proporcionando el compuesto esperado como un polvo rosa pálido (70 mg, rendimiento del 65 %).

40

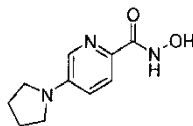
EM: 189,0

P.f.: 160 °C - 165 °C

45

Ejemplo 20:

Hidroxiamida del ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



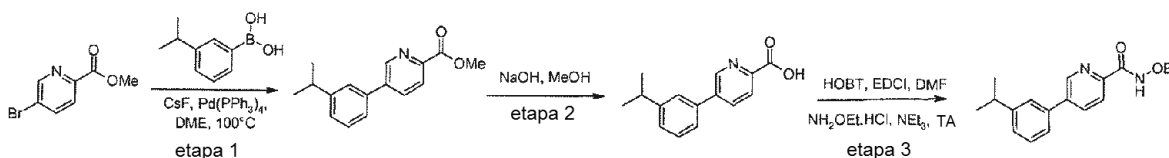
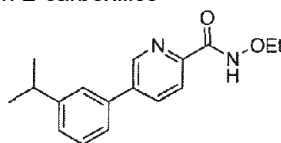
5 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento del ejemplo 19 usando ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 208,0

10 P.f.: 220 °C - 225 °C

Ejemplo 21:

Etoxi-amida del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico



15 **Etapa 1:**

20 A una disolución de éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (500 mg, 2,3 mmoles, 1 eq) en dimetoxietano (6 ml) se añadió ácido 3-isopropilfenilborónico (495 mg, 3 mmoles, 1,3 eq) y fluoruro de cesio (1,05 g, 6,9 mmoles, 3 eq). La mezcla se desgasificó durante 15 min y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (133 mg, 0,12 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por

25 cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100) proporcionando el éster metílico del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico como un aceite incoloro (380 mg, rendimiento del 64 %).

Etapa 2:

30 Se calentaron éster metílico del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico (380 mg, 1,5 mmoles, 1 eq) diluido en metanol (6 ml) y una disolución 5 N de hidróxido sódico (0,5 ml) a 80 °C durante 20 h en un tubo cerrado. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó y el residuo se diluyó en agua (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase acuosa entonces se acidificó con una disolución 1 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad

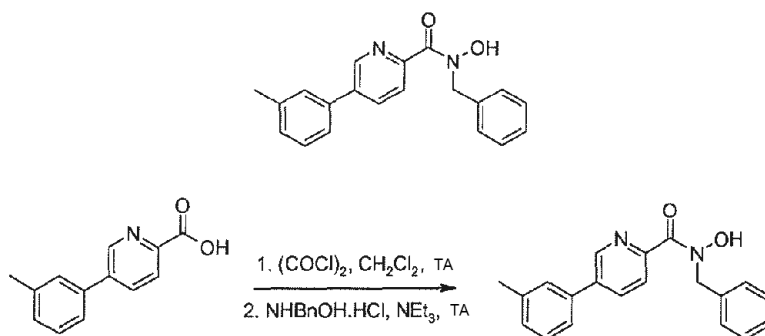
35 proporcionando el ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico como un aceite incoloro (230 mg, rendimiento del 64 %).

Etapa 3:

40 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general B usando ácido 5-(3-isopropilfenil)-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de O-etilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 60 %). EM: 285,2

Ejemplo 22:

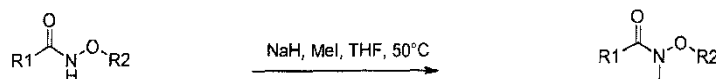
Bencil-hidroxi-amida del ácido 5-m-tolil-piridin-2-carboxílico



5 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general A usando ácido 5-m-tolil-piridin-2-carboxílico (obtenido según el procedimiento del ejemplo 21, etapas 1 y 2) y clorhidrato de N-bencilhidroxilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 11 %).

EM: 319,1

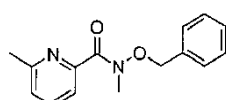
10 P.f.: 139 °C - 140 °C

Procedimiento general C

15 A una disolución de oxi-amida de ácido carboxílico (0,4 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,5 mmoles, 1,3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió yoduro de metilo (0,6 mmoles, 1,5 eq). La mezcla se calentó a 50 °C en un tubo cerrado durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0) a (90/10) proporcionando el compuesto esperado.

Ejemplo 23:

25 Benciloxi-metil-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

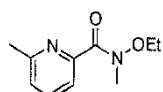


30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general C usando benciloxi-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 10). El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 55 %).

EM: 257,1

Ejemplo 24:

35 Etoxi-metil-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico



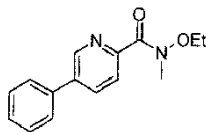
40 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general C a partir de etoxi-amida del ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 11). El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 51 %).

EM: 195,0

45

Ejemplo 25:

Etoxi-metil-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico



5

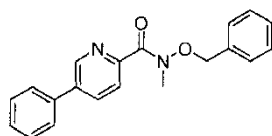
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general C a partir de etoxi-amida del ácido 5-fenilpiridin-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 13). El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 41 %).

10 EM: 257,1

P.f.: 70 °C - 75 °C

Ejemplo 26:

15 Benciloxi-metil-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico

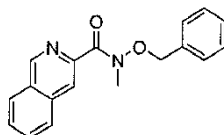


20 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general C a partir de benciloxi-amida del ácido 5-fenilpiridin-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 12). El compuesto esperado se aisló como un aceite amarillo (rendimiento del 30 %).

EM: 319,1

Ejemplo 27:

25 Benciloxi-metil-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico



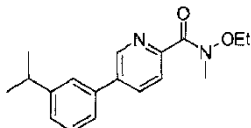
30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general C a partir de benciloxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 16). El compuesto esperado se aisló como un polvo beis (rendimiento del 45 %).

EM: 293,1

P.f.: 70 °C - 75 °C

Ejemplo 28:

Etoxi-metil-amida del ácido 5-(3-Isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico



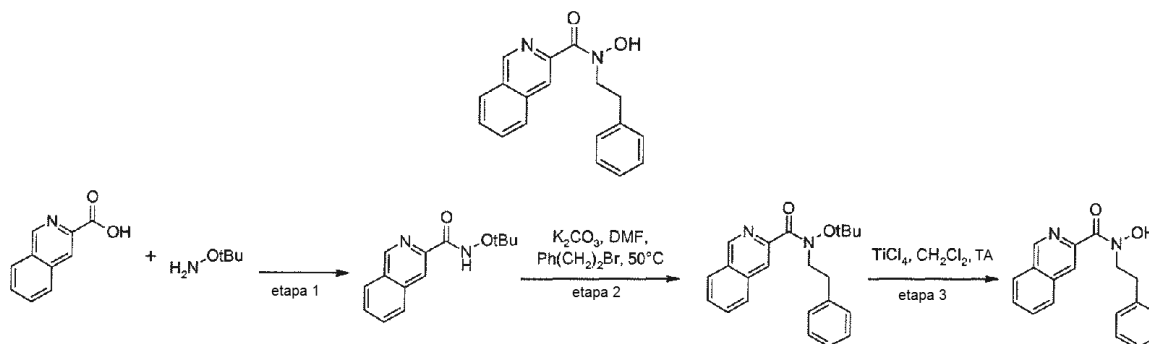
40 Este compuesto se preparó según procedimiento general C a partir de etoxi-metil-amida del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 21). El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 50 %).

EM: 299,2

45

Ejemplo 29:

Hidroxi-fenetil-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico



5

Etapa 1:

Se preparó terc-butoxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general B usando ácido isoquinolin-3-carboxílico y clorhidrato de terc-butoxi-hidroxilamida. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 86 %).

10

Etapa 2:

A una disolución de terc-butoxi-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (200 mg, 0,8 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (7 ml) se añadió carbonato de potasio (454 mg, 3,3 mmoles, 4 eq) y (2-bromoetil)benzene (220 μ l, 1,6 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 80/20) proporcionando la terc-butoxi-fenetil-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico como un aceite incoloro (220 mg, rendimiento del 77 %).

20

Etapa 3:

A una disolución de terc-butoxi-fenetil-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (220 mg, 0,63 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a 0 °C una disolución 1 M de tetracloruro de titanio en diclorometano (1,7 ml, 1,7 mmoles, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces se añadió a isopropanol (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 ml). La fase orgánica se filtró sobre Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en éter dietílico y se filtró proporcionando el compuesto esperado como un sólido blanco (75 mg, rendimiento del 11 %).

25

EM: 293,2

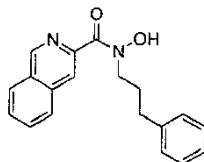
P.f.: 90 °C - 95 °C

30

Ejemplo 30:

35

Hidroxi-(3-fenil-propil)-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

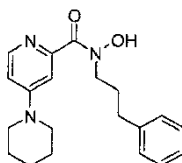


Este compuesto se preparó según el procedimiento del ejemplo 29 a partir de ácido isoquinolin-3-carboxílico. El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro. EM: 307,2

40

Ejemplo 31:

Hidroxi-(3-fenil-propil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



5

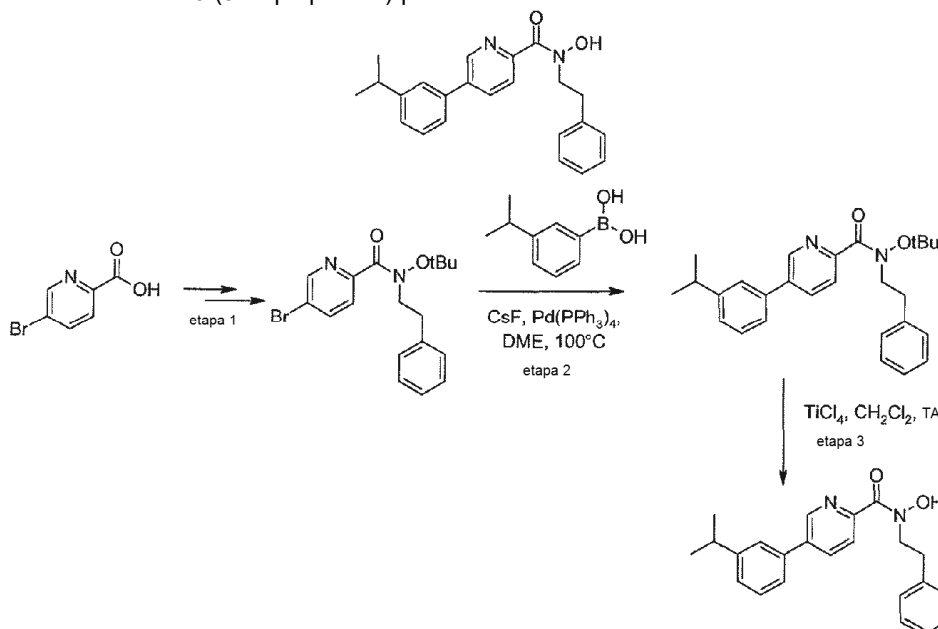
Este compuesto se preparó según el procedimiento del ejemplo 29 a partir de clorhidrato del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico y usando el procedimiento general A para la etapa 1 en lugar del procedimiento general B. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

10 EM: 340,2

P.f.: 125 °C - 130 °C

Ejemplo 32:

15 Hidroxi-fenetil-amida del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico

Etapa 1:

20 Se preparó terc-butoxi-fenetil-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico según el ejemplo 29, etapas 1 y 2, a partir de ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico. El compuesto deseado se obtuvo como un aceite incoloro (rendimiento global del 65 %).

Etapa 2:

25 Se preparó terc-butoxi-fenetil-amida del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico según el ejemplo 21, etapa 1, a partir de terc-butoxi-fenetil-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico y ácido 3-isopropilfenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un aceite amarillo (rendimiento del 86 %).

Etapa 3:

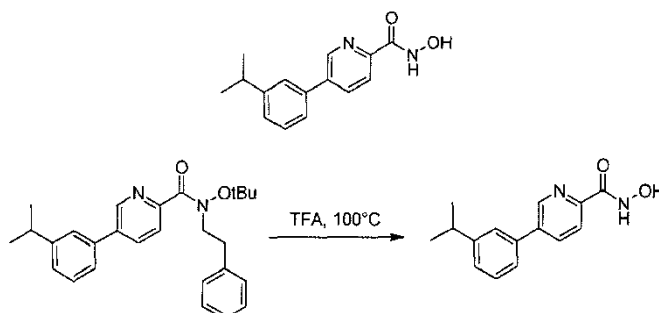
30 El compuesto esperado se preparó según el ejemplo 29 etapa 3 a partir de terc-butoxi-fenetil-amida del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico. Se aisló como un polvo amarillo (rendimiento del 15 %).

EM: 361,2

35 P.f.: 110 °C - 115 °C

Ejemplo 33:

Hidroxiamida del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico



5

Se solubilizó la terc-butoxi-fenetil-amida del ácido 5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-carboxílico preparada según el ejemplo 32 etapas 1 y 2 (220 mg, 0,53 mmoles, 1 eq) en ácido trifluoroacético (5 ml) y se calentó a 100 °C durante 10 min bajo irradiación de microondas. Entonces, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 80/20) proporcionando el compuesto esperado como un polvo amarillo (19 mg, rendimiento del 10 %).

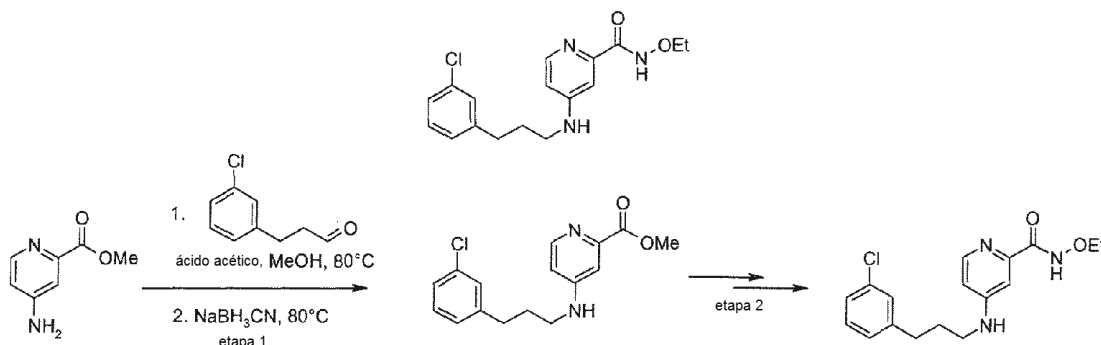
10

EM: 257,1

P.f.: 130 °C - 135 °C

15 Ejemplo 34:

Etoxi-amida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-propilamino]-piridin-2-carboxílico



20

Etapa 1:

En un tubo cerrado, se solubilizaron éster metílico del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico (200 mg, 1,3 mmoles, 1 eq) y 3-(3-cloro-fenil)-propionaldehído (0,4 ml, 2,6 mmoles, 2 eq) en ácido acético (190 µl, 3,3 mmoles, 2,5 eq) y metanol anhidro (7 ml) en presencia de tamices moleculares. La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. Después de enfriarse, se añadió cianoborohidruro de sodio (123 mg, 1,9 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre una disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 90/10) proporcionando el compuesto esperado como un aceite incoloro (144 mg, rendimiento del 36 %).

30

Etapa 2:

El compuesto esperado se preparó según el ejemplo 21, etapas 2 y 3, a partir de éster metílico del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-propilamino]-piridin-2-carboxílico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

35

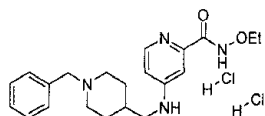
EM: 334,2

P.f.: 100 °C - 105 °C

Ejemplo 35:

Clorhidrato de etoxi-amida del ácido 4-[(1-bencil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-piridin-2-carboxílico

5



Este compuesto se preparó según el procedimiento del ejemplo 34 a partir de éster metílico del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico y 1-bencil-piperidin-4-carbaldehído. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

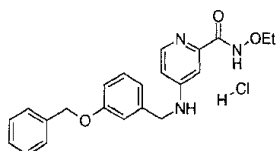
EM: 369,3

10 P.f.: 125 °C-130 °C

Ejemplo 36:

Clorhidrato de etoxi-amida del ácido 4-(3-benciloxi-bencilamino)-piridin-2-carboxílico

15



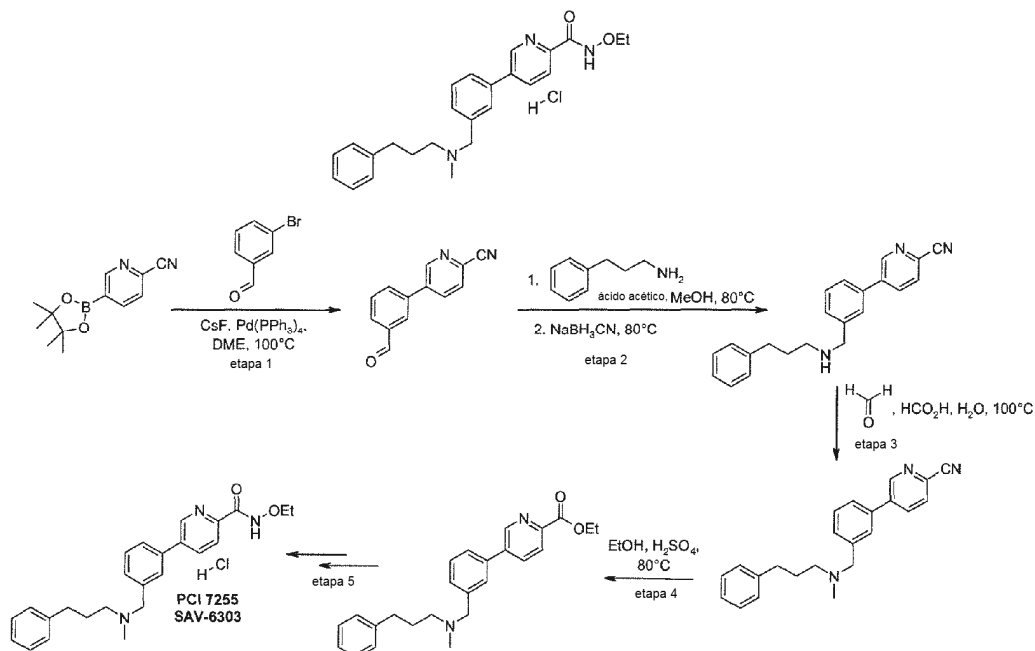
Este compuesto se preparó según el procedimiento del ejemplo 34 a partir de éster metílico del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico y 3-benciloxi-benzaldehído. El compuesto esperado se aisló como un polvo rosa.

EM: 378,2

20 P.f.: 70 °C -75 °C

Ejemplo 37:

25 Clorhidrato de etoxi-amida del ácido 5-(3-[(metil-(3-fenil-propil)-amino)-metil]-fenil)-piridin-2-carboxílico



Etapa 1:

30

Se preparó 5-(3-formil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo según el ejemplo 21 etapa 1 a partir de 3-bromo-benzaldehído y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbonitrilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco (rendimiento del 88 %).

35

Etapa 2:

5 Se preparó 5-{3-[(3-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-piridin-2-carbonitrilo según el ejemplo 34, etapa 1 a partir de 5-(3-formil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo y 3-fenil-propilamina. El compuesto esperado se aisló como un aceite incoloro (rendimiento cuant.).

Etapa 3:

10 Se solubilizaron 5-{3-[(3-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-piridin-2-carbonitrilo (384 mg, 1,1 mmoles, 1 eq), formaldehído al 37 % en agua (210 µl), ácido fórmico (97 µl, 2,6 mmoles, 2,4 eq) en agua (5 ml) y se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla se basificó con una disolución 5 N de hidróxido sódico, se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 80/20) proporcionando 5-(3-{[metil-(3-fenil-propil)-amino]-metil}-fenil)-piridin-2-carbonitrilo como un aceite incoloro (rendimiento cuant.).

Etapa 4:

20 En un tubo cerrado, se calentaron 5-(3-{[metil-(3-fenil-propil)-amino]-metil}-fenil)-piridin-2-carbonitrilo (365 mg, 1,1 mmoles, 1 eq), ácido sulfúrico (5 ml) y etanol (5 ml) a 80 °C durante 48 h. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el éster etílico del ácido 5-(3-{[metil-(3-fenil-propil)-amino]-metil}-fenil)-piridin-2-carboxílico como un aceite amarillo (224 mg, rendimiento cuant.).

25

Etapa 5:

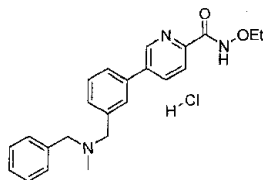
30 Este compuesto se preparó según el ejemplo 21 etapas 2 y 3 a partir de éster etílico del ácido 5-(3-{[metil-(3-fenil-propil)-amino]-metil}-fenil)-piridin-2-carboxílico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 404,3

P.f.: 50 °C - 55 °C

Ejemplo 38:

35 Clorhidrato de etoxi-amida del ácido 5-{3-[(bencil-metil-amino)-metil]-fenil}-piridin-2-carboxílico



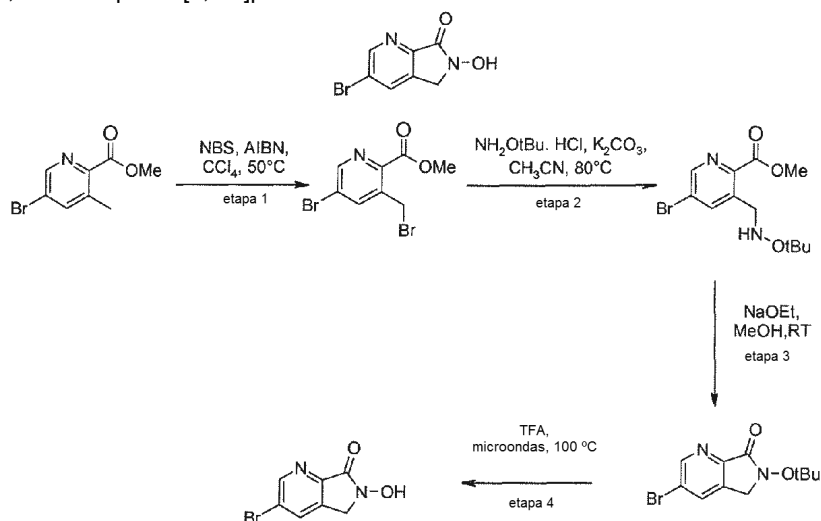
40 Este compuesto se preparó según el procedimiento del ejemplo 37 a partir de bromo-benzaldehído y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbonitrilo y usando bencilamina en lugar de 3-fenil-propilamina en la etapa 2. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 376,2

P.f.: 85 °C-90 °C

Ejemplo 39:

3-Bromo-6-hidroxi-5,6-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-7-ona



5

Etapa 1:

A una disolución de éster metílico del ácido 5-bromo-3-metil-piridin-2-carboxílico (200 mg, 0,87 mmoles, 1 eq) en tetraclorometano (10 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (162 mg, 0,91 mmoles, 1,05 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (3 mg, 0,017 mmoles, 0,02 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Entonces, el disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 80/20). Se aisló éster metílico del ácido 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-carboxílico como un polvo blanco como una mezcla 6/4 con el material de partida (160 mg, rendimiento del 39 %). La mezcla se usó en la siguiente etapa.

15 Etapa 2:

Se calentó una suspensión de éster metílico del ácido 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-carboxílico (160 mg, 0,5 mmoles, 1 eq), carbonato de potasio (716 mg, 5,2 mmoles, 1 eq) y clorhidrato de O-terc-butil-hidroxilamina (325 mg, 2,6 mmoles, 5 eq) en acetonitrilo (8 ml) a 80 °C durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 70/30) proporcionando el éster metílico del ácido 5-bromo-3-(terc-butoxiamino-metil)-piridin-2-carboxílico como un polvo blanco (70 mg, rendimiento del 43 %).

25 Etapa 3:

A una disolución de éster metílico del ácido 5-bromo-3-(terc-butoxiamino-metil)-piridin-2-carboxílico (70 mg, 0,22 mmoles, 1 eq) en metanol (2 ml) se añadió etóxido de sodio (30 mg, 0,44 mmoles, 2 eq) recién preparado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron algunas gotas de ácido acético y agua (5 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua (5 ml), se solubilizó en metanol (10 ml) y se evaporó a sequedad proporcionando 3-bromo-6-terc-butoxi-5,6-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-7-ona como un polvo blanco (45 mg, rendimiento del 72 %).

30 Etapa 4:

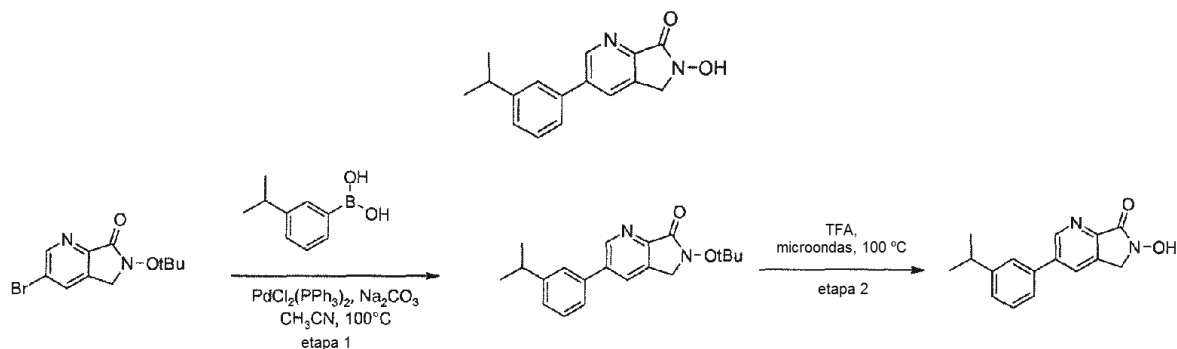
Se solubilizó 3-bromo-6-terc-butoxi-5,6-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-7-ona (45 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en ácido trifluoroacético (2 ml) y se calentó a 100 °C durante 5 min bajo irradiación de microondas. Entonces, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró agua (5 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío proporcionando el compuesto esperado como un polvo beis (22 mg, rendimiento del 60 %).

EM: 228,9

40 P.f.: descompone a 230 °C - 235 °C.

Ejemplo 40:

6-Hidroxi-3-(3-isopropil-fenil)-5,6-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona

Etapa 1:

10 A una disolución de 3-bromo-6-terc-butoxi-5,6-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona descrita en el ejemplo 39, etapas 1 a 3 (200 mg, 0,7 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (3 ml) se añadieron ácido 3-isopropilfenilborónico (150 mg, 0,9 mmoles, 1,3 eq) y una disolución 2 M de carbonato sódico (3 ml). La mezcla se desgasificó durante 15 min y se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (25 mg, 0,035 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 min bajo irradiación de microondas. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

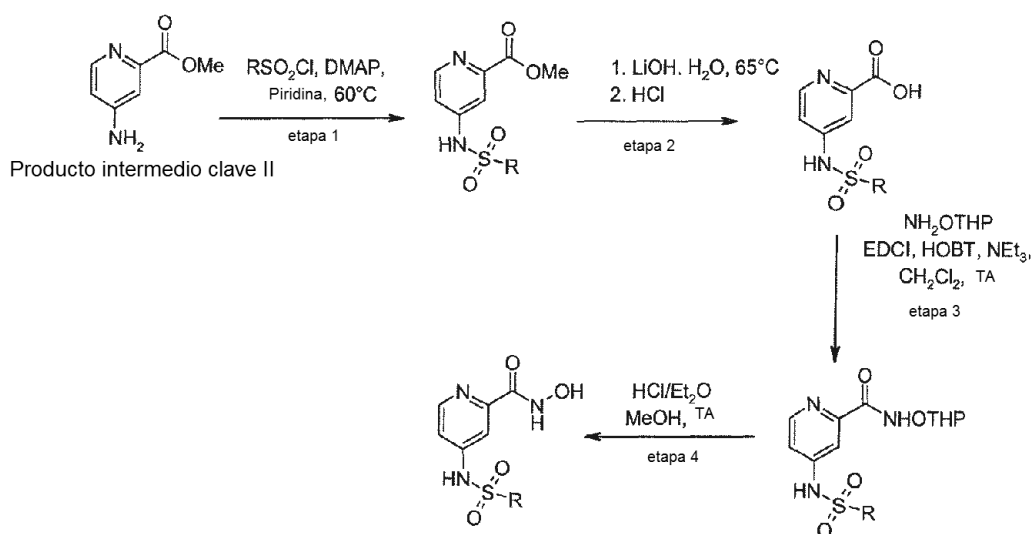
15 El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 50/50) proporcionando 6-terc-butoxi-3-(3-isopropil-fenil)-5,6-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona como un polvo blanco (150 mg, rendimiento del 66 %).

Etapa 2:

20 El compuesto se preparó según el ejemplo 39, etapa 4. Después de la trituración, el polvo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 80/20) proporcionando el compuesto esperado como un polvo amarillo (rendimiento del 16 %).

EM: 269,1

25 P.f.: descompone a 155 °C - 160 °C.

Procedimiento general DEtapa 1:

Se solubilizó éster metílico del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico (Producto intermedio clave II) (600 mg, 3,9 mmoles, 1 eq) en piridina (20 ml). Se añadieron dimetilaminopiridina (482 mg, 3,9 mmoles, 1 eq) y cloruro de

sulfonilo (1,3 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. Después de enfriarse, el disolvente se evaporó. Se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto esperado.

5

Etapa 2:

Se solubilizó el éster metílico del ácido sulfonilamino-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 1 eq) en una mezcla de metanol / agua (17 ml / 1,7 ml) y se añadió hidróxido de litio (2 eq). La mezcla se calentó a 65 °C durante 18 h. Después de enfriarse, se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico hasta pH = 1. Entonces, la mezcla se evaporó a sequedad proporcionando el ácido correspondiente con rendimiento cuantitativo.

10

Etapa 3:

A una disolución de ácido sulfonilamino-piridin-2-carboxílico (800 mg, 1 eq) en diclorometano (13 ml) se añadieron HOBT (2 eq), EDCI (2 eq), trietilamina (3 eq) y O-(tetrahidropiran-2-il)-hidroxilamina (2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 15 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando (tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido sulfonilamino-piridin-2-carboxílico.

15

20

Etapa 4:

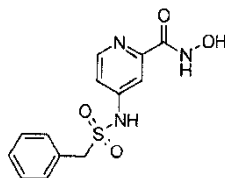
A una disolución de (tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido sulfonilamino-piridin-2-carboxílico (1 eq) en metanol (10 ml) se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se filtró, se aclaró con éter dietílico y se secó a vacío proporcionando la sal de clorhidrato de hidroxiamida del ácido sulfonilamino-piridin-2-carboxílico.

25

Ejemplo 41:

30

Hidroxiamida del ácido 4-fenilmetanosulfonilamino-piridin-2-carboxílico



35 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de fenilmetanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

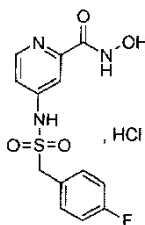
EM: 308,1

P.f.: 187 °C - 192 °C

Ejemplo 42:

40

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



45

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de (4-fluoro-fenil)-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

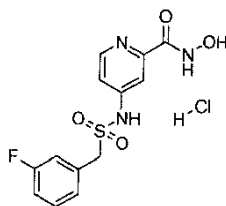
EM: 326,1

P.f.: 183 °C - 188 °C

50

Ejemplo 43:

Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(3-fluoro-fenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



5

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de (3-fluoro-fenil)-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

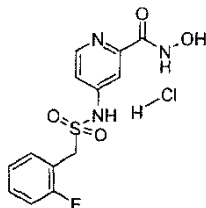
EM: 326,1

10 P.f.: 195 °C - 200 °C

Ejemplo 44:

Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(2-fluorofenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico

15



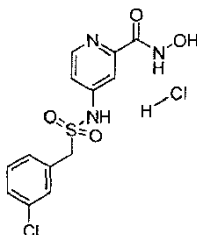
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 2-fluorofenilmetanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

20 EM: 326,1

P.f.: 209 °C - 216 °C

Ejemplo 45:

25 Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(3-clorofenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



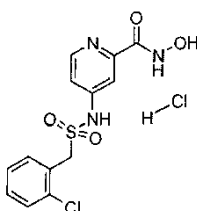
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 3-clorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

30 EM: 342,1

P.f.: 198 °C - 204 °C

Ejemplo 46:

35 Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(2-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 2-clorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

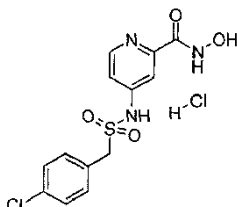
EM: 342,1

P.f.: 215 °C - 220 °C

5

Ejemplo 47:

Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(4-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



10

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 4-clorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

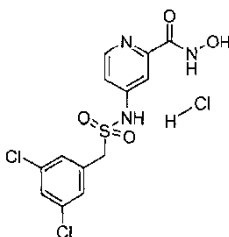
EM: 342,1

P.f.: 210 °C - 230 °C

15

Ejemplo 48:

Clorhidrato de hidroxí-amida del ácido 4-(3,5-diclorofenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



20

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 3,5-diclorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

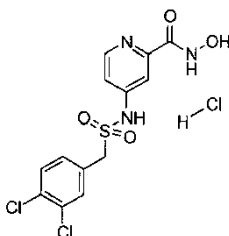
EM: 376,2

P.f.: 203 °C - 205 °C

25

Ejemplo 49:

Clorhidrato de hidroxí-amida del ácido 4-(3,4-dicloro-fenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



30

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 3,4-diclorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

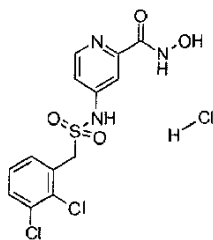
EM: 376,2

P.f.: 228 °C - 238 °C

35

Ejemplo 50:

Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(2,3-dicloro-fenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



5

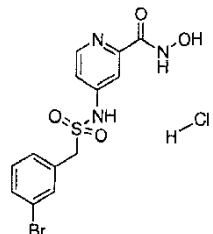
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 2,3-diclorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 376,2

10 P.f.: 210 °C - 218 °C

Ejemplo 51:

Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(3-bromofenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



15

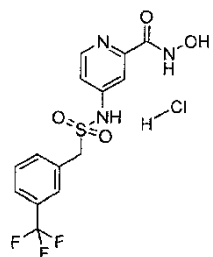
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 3-bromofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 386,3

20 P.f.: 197 °C - 205 °C

Ejemplo 52:

25 Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(3-trifluorometilfenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



30

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de 3-trifluorometil-fenilmetanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

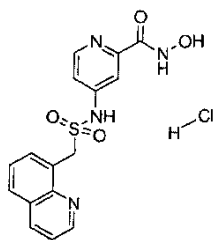
EM: 376,1

P.f.: 201 °C - 204 °C

Ejemplo 53:

35

Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(quinolin-8-ilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico

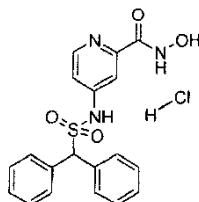


Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general D usando cloruro de quinolin-8-il-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

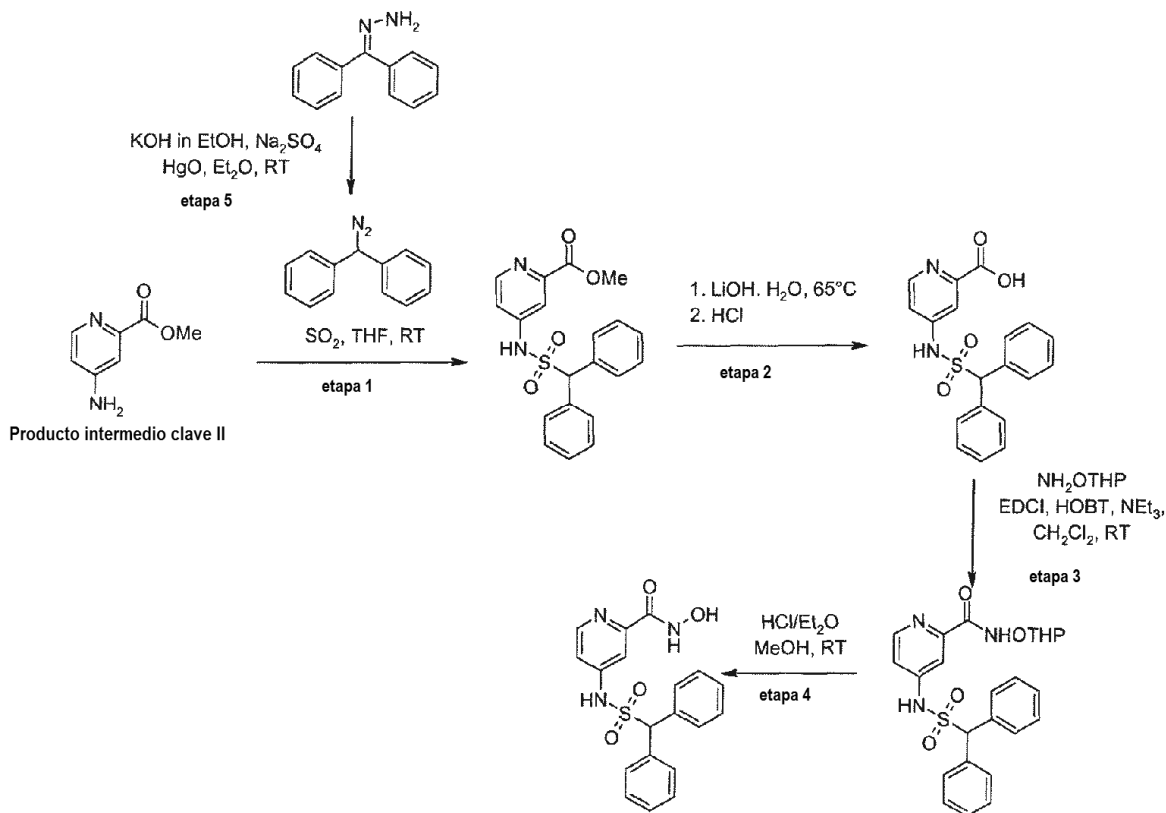
- 5 EM: 359,0
P.f.: 220 °C - 228 °C

Ejemplo 54:

- 10 Clorhidrato de hidroxiamida del ácido 4-(difenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



- 15 Debido a que el cloruro de difenilmetanosulfonilo no está comercialmente disponible, este compuesto se obtuvo según una versión modificada del procedimiento general D.



Etapa 5:

- 20 A una suspensión de benzofenona-hidrazona (5,0 g, 25,5 mmoles, 1 eq) y sulfato de sodio (5,4 g, 38,2 mmoles, 1,5 eq) en éter dietílico (80 ml) se añadió una disolución saturada de hidróxido potásico en etanol (2 ml). Se añadió óxido de mercurio (13,8 g, 63,7 mmoles, 2,5 eq) y la solución roja obtenida se agitó a temperatura ambiente durante

1,5 h. El sólido obtenido se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió con hexano (40 ml) y la disolución puso en el refrigerador durante la noche. Los cristales blancos obtenidos se filtraron y el filtrado se concentró proporcionando difenildiazometano como un aceite púrpura parcialmente cristalizado (4,0 g, rendimiento del 80 %).

5

Etapa 1:

A 0 °C, en una solución de éster metílico del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico (Producto intermedio clave II) (1,2 g, 7,8 mmoles, 2 eq) y difenildiazometano (758 mg, 3,9 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (40 ml), se burbujeó dióxido de azufre hasta que desapareció el color rojo. La disolución se agitó entonces de 0 °C hasta temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (0/100 a 100/0) proporcionando el éster metílico del ácido 4-(difenil-metanosulfonil-amino)-piridin-2-carboxílico como un polvo amarillo pálido (665 mg, rendimiento del 45 %).

15 Etapa 2 a etapa 4:

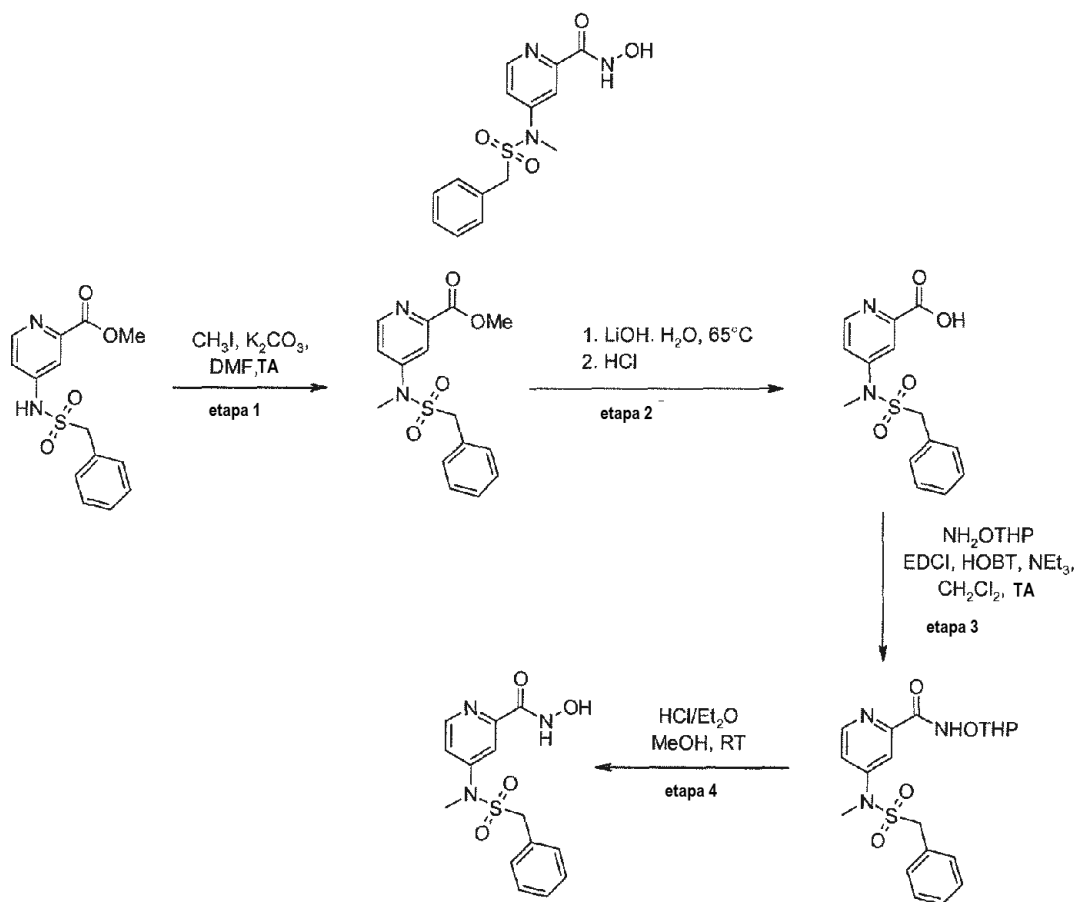
Estas etapas fueron similares al procedimiento general D , etapas 2 a 4.

El compuesto esperado final se aisló como un polvo beis.

20 EM: 384,0
P.f.: 162 °C -168 °C

Ejemplo 55:

25 Hidroxiamida del ácido 4-(metil-fenilmetanosulfonil-amino)-piridin-2-carboxílico



30

Etapa 1:

A una disolución de éster metílico del ácido 4-fenilmetanosulfonil-amino-piridin-2-carboxílico preparada según el procedimiento general D etapa 1 (500 mg, 1,6 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de

potasio (676 mg, 4,9 mmoles, 3 eq) y yoduro de metilo (0,2 ml, 3,3 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad proporcionando el éster metílico del ácido 4-(metil-fenilmetanosulfonil-amino)-piridin-2-carboxílico como un aceite naranja (400 mg, rendimiento del 77 %).

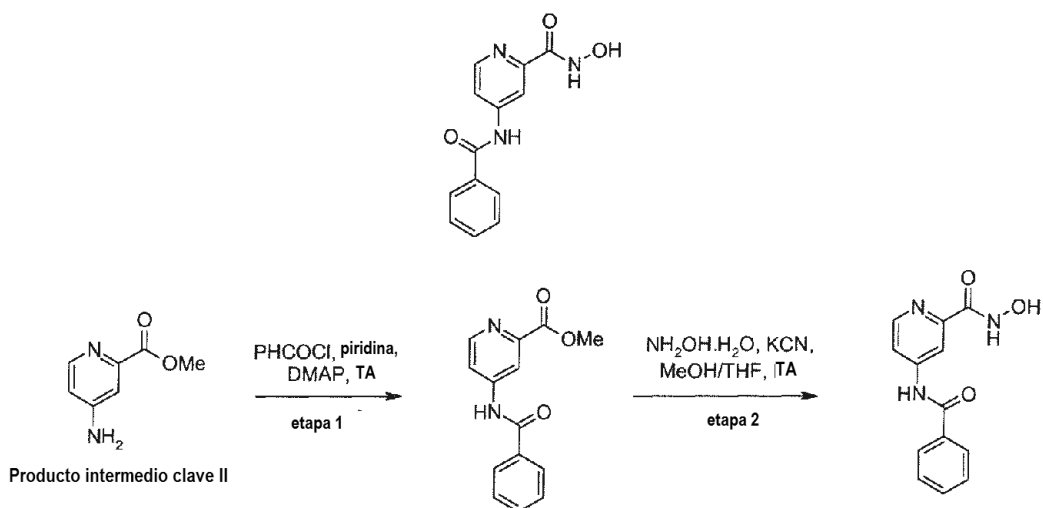
Etapas 2 a 4:

Estos procedimientos fueron similares al procedimiento general D, etapas 2 a 4.

El compuesto esperado se aisló como una espuma naranja pálida.
EM: 322,1

Ejemplo 56:

Hidroxiamida del ácido 4-benzoilaminopiridin-2-carboxílico



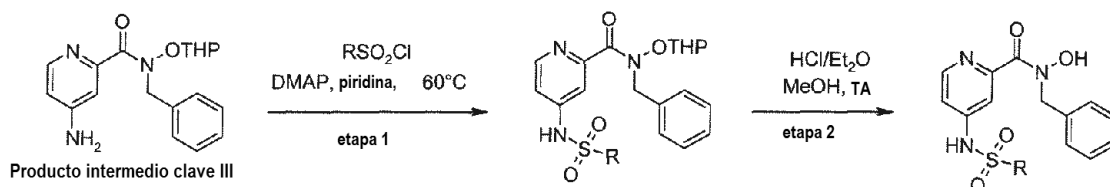
Etapa 1:

Se solubilizó éster metílico del ácido 4-amino-piridin-2-carboxílico (Producto intermedio clave II) (400 mg, 2,6 mmoles, 1 eq) en piridina (10 ml). Se añadieron dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) y cloruro de benzoilo (366 μl , 3,15 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces, el disolvente se evaporó, se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 50/50) proporcionando el éster metílico del ácido 4-benzoilamino-piridin-2-carboxílico como una espuma blanca (654 mg, rendimiento del 97 %).

Etapa 2:

A una disolución de éster metílico del ácido 4-benzoilamino-piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmoles, 1 eq) en una mezcla de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron cianuro de potasio (cantidad catalítica) y una disolución acuosa al 50 % de hidroxilamina (1,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Entonces se añadieron una disolución saturada de ácido cítrico (10 ml) y agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se recogió en acetato de etilo (5 ml) y diclorometano (5 ml) y se sonicó. El sólido se filtró y se secó proporcionando el compuesto esperado como un polvo blanco (78 mg, rendimiento del 78 %).

EM: 258,0
P.f.: 175 °C - 184 °C

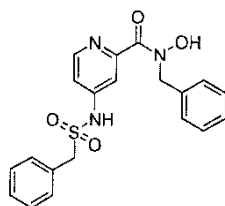
Procedimiento general E

5 Este procedimiento fue similar al procedimiento general D, etapas 1 y 4.

Ejemplo 57:

10

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-fenilmetanosulfonilamino-piridin-2-carboxílico



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general E usando cloruro de fenilmetanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

15

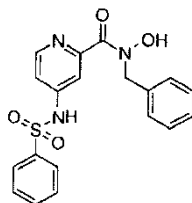
EM: 398,2

P.f.: 190 °C - 195 °C

Ejemplo 58:

20

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-bencenosulfonilamino-piridin-2-carboxílico



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general E usando cloruro de bencenosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un aceite rosa pálido.

25

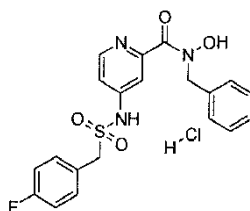
EM: 384,2

P.f.: 175 °C - 180 °C

Ejemplo 59:

30

Clorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general E usando cloruro de 4-fluorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

35

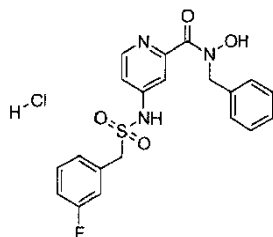
EM: 416,3

P.f.: 178 °C - 183 °C

40

Ejemplo 60:

Clorhidrato de bencilhidroxi-amida del ácido 4-(3-fluorofenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



5

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general E usando cloruro de 3-fluorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se obtuvo como un polvo beis.

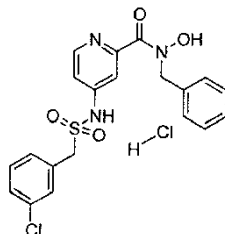
EM: 416,2

10 P.f.: 111 °C - 113 °C

Ejemplo 61:

Clorhidrato de bencilhidroxi-amida del ácido 4-(3-clorofenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico

15



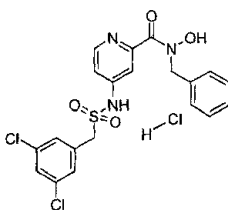
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general E usando cloruro de 3-clorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

20 EM: 432,3

P.f.: 115 °C - 125 °C

Ejemplo 62:

25 Clorhidrato de bencilhidroxiamida del ácido 4-(3,5-diclorofenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



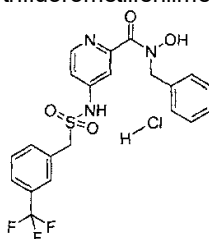
30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general E usando cloruro de 3,5-diclorofenil-metanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 466,3

P.f.: 189 °C -194 °C

Ejemplo 63:

35 Clorhidrato de bencilhidroxiamida del ácido 4-(3-trifluorometilfenilmetanosulfonilamino)-piridin-2-carboxílico



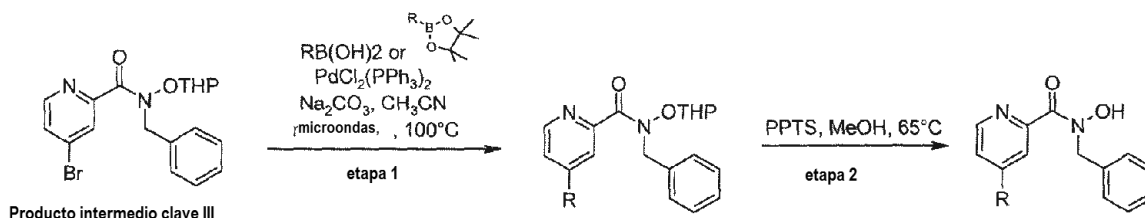
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general E usando cloruro de 3-trifluorometil-fenilmetanosulfonilo. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 466,2

P.f.: 178 °C -182 °C

5

Procedimiento general F



10 Etapa 1:

A una solución desgasificada de bencil-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (Producto intermedio clave III) (150 mg, 0,4 mmoles, 1 eq) en una mezcla de acetonitrilo (3 ml) y disolución 1 M de carbonato sódico (3 ml) se añadieron ácido borónico (0,5 mmoles, 1,3 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (13 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto esperado.

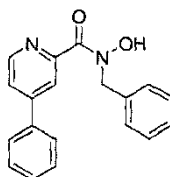
20 Etapa 2:

El compuesto de la etapa 1 (1 eq) se solubilizó en metanol (10 ml) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (1 eq). La mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en agua, se filtró, se aclaró con agua y se secó proporcionando el compuesto esperado.

25

Ejemplo 64:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-fenil-piridin-2-carboxílico



30

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo rosa pálido.

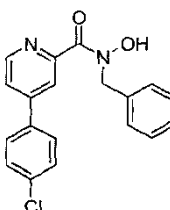
EM: 304,9

35 P.f.: 160 °C -165 °C

Ejemplo 65:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

40



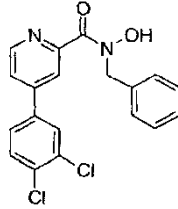
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 4-clorofenil-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 339,2
P.f.: 190 °C -195 °C

Ejemplo 66:

5

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

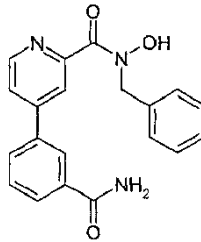


10 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 3,4-diclorofenil-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo naranja pálido.

EM: 373,2
P.f.: 125 °C - 130 °C

15 Ejemplo 67:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(3-carbamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico



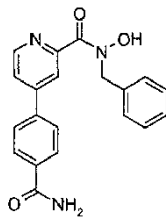
20 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 3-carbamoil-fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 348,1
P.f.: 158 °C - 162 °C

25

Ejemplo 68:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(4-carbamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico



30

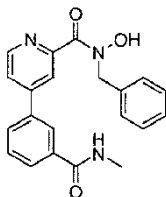
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 4-carbamoil-fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo pálido.

EM: 348,2
P.f.: 155 °C -160 °C

35

Ejemplo 69:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(3-metilcarbamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico



5

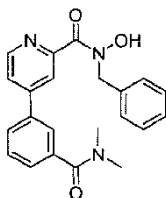
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 3-metilcarbamoil-fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como una espuma amarilla pálida.

EM: 362,2

10

Ejemplo 70:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico

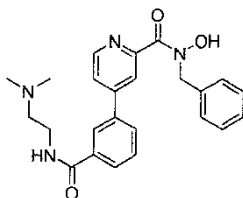


15

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 3-dimetil-carbamoil-fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como una espuma amarilla. EM: 376,2.

Ejemplo 71:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-fenil]-piridin-2-carboxílico



25

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 3-(2-(dimetil-amino)etilcarbamoil)fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como una espuma blanca.

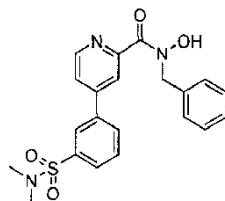
EM: 419,3

P.f.: 65 °C - 70 °C

30

Ejemplo 72:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(3-dimetilsulfamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico



35

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 3-dimetilsulfamoil-fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

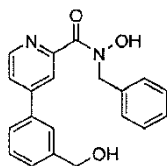
EM: 412,2

P.f.: 110 °C -115 °C

40

Ejemplo 73:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-piridin-2-carboxílico



5

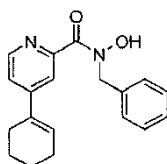
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando ácido 3-hidroximetil-fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 335,2

10 P.f.: 150 °C - 155 °C

Ejemplo 74:

Bencilhidroxiamida del ácido 4-ciclohex-1-enil-piridin-2-carboxílico



15

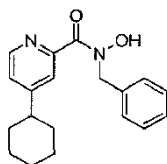
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando éster de pinacol del ácido ciclohexen-1-ilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 309,2

20 P.f.: 118 °C -122 °C

Ejemplo 75:

25 Bencilhidroxiamida del ácido 4-ciclohexilpiridin-2-carboxílico



30

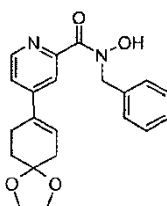
Se solubilizó la bencilhidroxiamida del ácido 4-ciclohex-1-enil-piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,3 mmoles, 1 eq) obtenida en el ejemplo 74 en etanol (10 ml) y se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente sobre atmósfera de hidrógeno durante 30 min. Entonces, la mezcla se filtró sobre una almohadilla corta de Celite y se aclaró con etanol y diclorometano. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 70/30) proporcionando el compuesto esperado como un polvo blanco (72 mg, rendimiento del 72 %).

35 EM: 311,2

P.f.: 106 °C -110 °C

Ejemplo 76:

40 Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-2-carboxílico



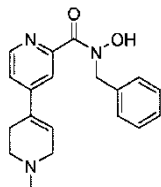
45

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando éster de pinacol del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-borónico. El compuesto esperado se aisló como una espuma amarilla.

EM: 367,2

Ejemplo 77:

5 Bencil-hidroxi-amida del ácido 1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4']bipiridinil-2-carboxílico



10 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando éster de pinacol del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo claro.

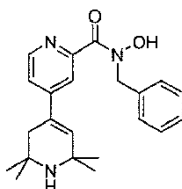
EM: 324,2

P.f.: 135 °C -155 °C

Ejemplo 78:

15

Bencil-hidroxi-amida del ácido 2',2',6',6'-tetrametil-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4']bipiridinil-2-carboxílico



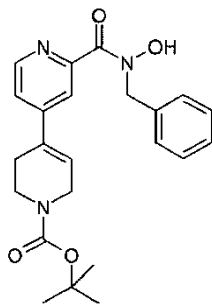
20 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando éster de pinacol del ácido 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinborónico. El compuesto esperado se aisló como un aceite cristalizado amarillo.

EM: 366,3

Ejemplo 79:

25

Éster terc-butílico del ácido 2'-(bencil-hidroxi-carbamoil)-3,6-dihidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico



30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando éster de pinacol del ácido N-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

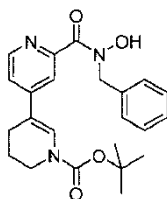
EM: 410,3

P.f.: 125 °C

35

Ejemplo 80:

Éster terc-butílico del ácido 2'-(bencil-hidroxi-carbamoil)-5,6-dihidro-4H-[3,4']bipiridinil-1-carboxílico



5

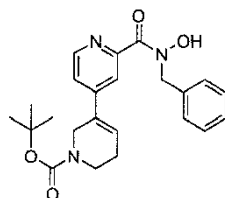
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando éster terc-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Producto intermedio clave V). El compuesto

esperado se aisló como una espuma amarilla.
EM: 410,3

Ejemplo 81:

Éster terc-butílico del ácido 2'-(bencilhidroxycarbamoil)-5,6-dihidro-2H-[3,4']bipiridinil-1-carboxílico

15



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando éster terc-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Producto intermedio clave VI). El compuesto

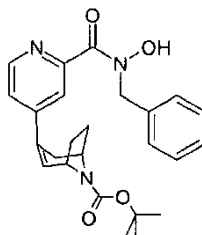
esperado se aisló como un polvo amarillo.

EM: 410,3
P.f.: 128 °C - 134 °C

Ejemplo 82:

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(bencilhidroxycarbamoil)-piridin-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico

25

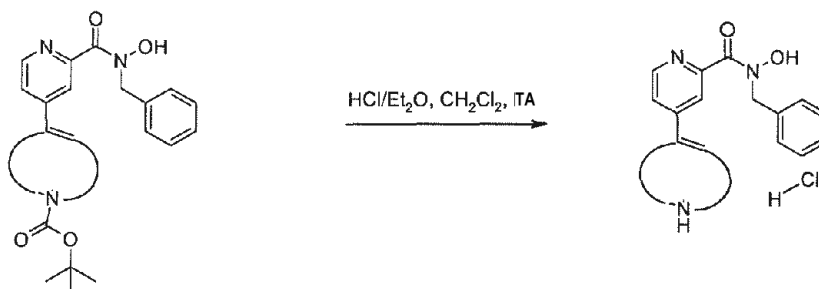


Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F usando 8-boc-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno. El compuesto esperado se aisló como un aceite amarillo.

EM: 436,3

Procedimiento general G

35

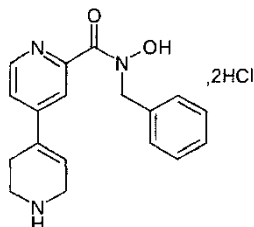


El compuesto obtenido del procedimiento general F (1 eq) se solubilizó en diclorometano (10 ml) y se añadió gota a gota una disolución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (16 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y se trituró con diclorometano y éter dietílico proporcionando el compuesto esperado (rendimiento del 60 %).

5

Ejemplo 83:

Diclorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4']bipiridinil-2-carboxílico



10

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general G usando el éster terc-butílico del ácido 2'-(bencil-hidroxi-carbamoil)-3,6-dihidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico descrito en el ejemplo 79. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

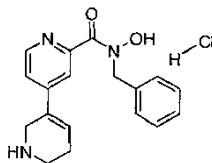
15

EM: 310,1

P.f.: 140 °C - 150 °C

Ejemplo 84:

20 Clorhidrato de bencilhidroxi-amida del ácido 1,2,5,6- tetrahidro-[3,4']bipiridinil-2'-carboxílico



25

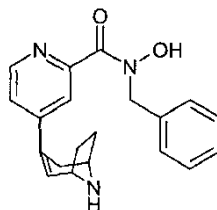
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general G usando el éster terc-butílico del ácido 2'-(bencilhidroxi-carbamoil)-5,6-dihidro-2H-[3,4']bipiridinil-1-carboxílico descrito en el ejemplo 81. El compuesto esperado se aisló como un aceite cristalizado amarillo.

EM: 310,2

Ejemplo 85:

30

Bencilhidroxiamida del ácido 4-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-piridin-2-carboxílico



35

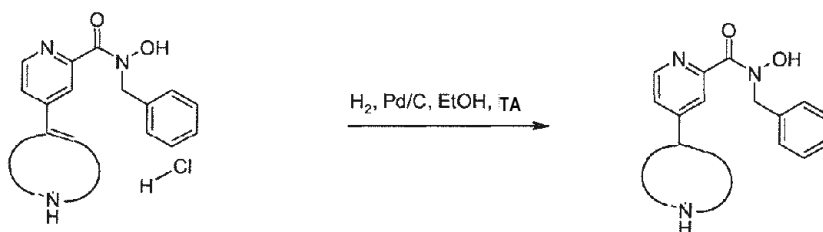
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general G usando el éster terc-butílico del ácido 3-[2-(bencilhidroxycarbamoil)-piridin-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico descrito en el ejemplo 82. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

EM: 336,1

P.f.: 95 °C - 100 °C

40

Procedimiento general H

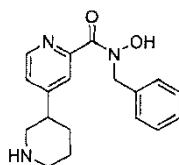


5 Se solubilizó el compuesto obtenido a partir del procedimiento general G (1 eq) en etanol (10 ml) y se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente sobre atmósfera de hidrógeno durante 30 min. Entonces, la mezcla se filtró sobre una almohadilla corta de Celite y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo y metanol (100/0 a 80/20) proporcionando el compuesto esperado.

10

Ejemplo 86:

Bencilhidroxiamida del ácido 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[3,4']bipiridinil-2'-carboxílico



15

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general H usando el clorhidrato de bencilhidroxi-amida del ácido 1,2,5,6-tetrahydro-[3,4']bipiridinil-2'-carboxílico descrito en el ejemplo 84. El compuesto esperado se aisló como un aceite cristalizado amarillo.

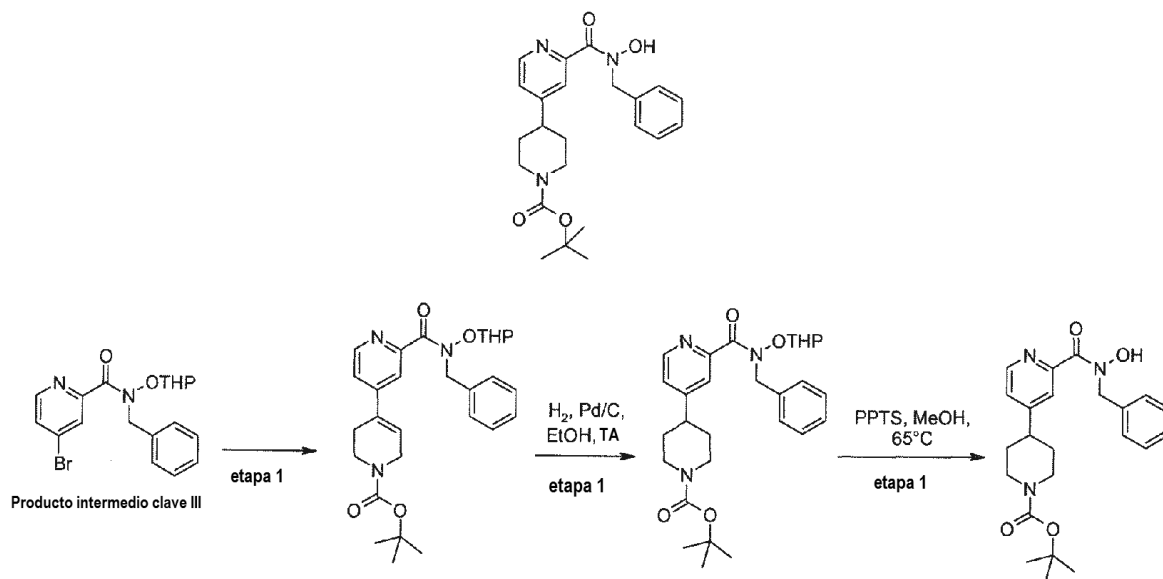
20

EM: 312,2

Ejemplo 87:

Éster terc-butílico del ácido 2'-(bencil-hidroxi-carbamoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico

25



Etapa 1:

30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general F, etapa 1, a partir del Producto intermedio clave III y éster de pinacol del ácido N-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico.

Etapa 2:

Se solubilizó el compuesto de la etapa 1 (485 mg, 1 mmoles, 1 eq) en etanol (20 ml) y se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente sobre atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. Entonces, la mezcla se filtró sobre una almohadilla corta de Celite y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 40/60) proporcionando el éster terc-butílico del ácido 2'-[bencil-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-carbamoil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico como un aceite incoloro (320 mg, rendimiento del 66 %).

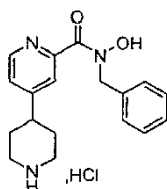
10 Etapa 3:

Se solubilizó el compuesto de la etapa 2 (360 mg, 0,6 mmoles, 1 eq) en metanol (20 ml) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (182 mg, 0,6 mmoles, 1 eq). La mezcla se calentó a 65 °C durante 18 h y se evaporó a sequedad. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (80/20 a 30/70) proporcionando el compuesto esperado como un aceite naranja (230 mg, rendimiento del 77 %).

EM: 412,3

20 Ejemplo 88:

Clorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[4,4']bipiridinil-2-carboxílico



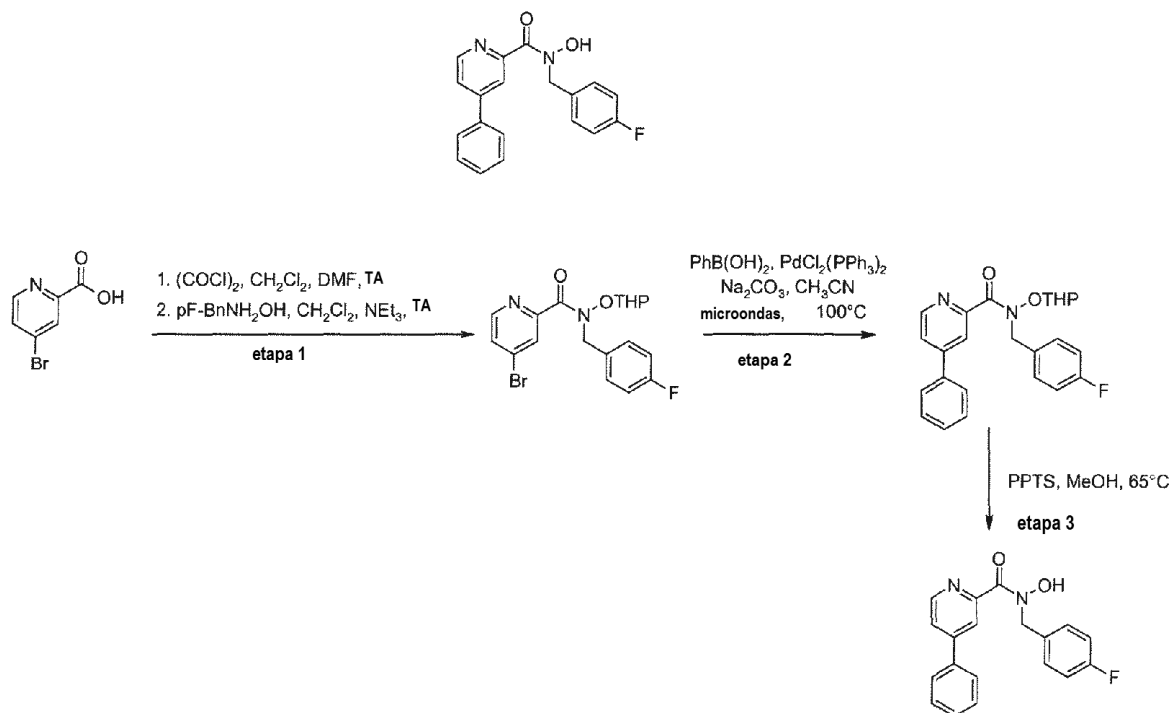
25 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general G usando el éster terc-butílico del ácido 2'-(bencil-hidroxi-carbamoil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico descrito en el ejemplo 87. El compuesto esperado se aisló como una espuma blanca.

EM: 312,1

30

Ejemplo 89:

(4-Fluoro-bencil)-hidroxi-amida del ácido 4-fenil-piridin-2-carboxílico

Etapa 1:

5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,2 ml, 2,1 mmoles, 1,3 eq) a una solución de ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (334 mg, 1,6 mmoles, 1 eq) en diclorometano (15 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota dimetilformamida (varias gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (15 ml) y se añadió N-(4-fluoro-bencil)-O-(tetrahidropiran-2-il)-hidroxilamina (560 mg, 2,5 mmoles, 1,5 eq). Se añadió gota a gota trietilamina (0,7 ml, 4,9 mmoles, 3 eq) a 0 °C y la

10 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 70/30) proporcionando la (4-fluoro-bencil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico como un aceite incoloro (230 mg, rendimiento del 34 %).

Etapa 2:

A una solución desgasificada de la (4-fluoro-bencil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (230 mg, 0,6 mmoles, 1 eq) en una mezcla de acetonitrilo (4 ml) y disolución 1 M de carbonato sódico (4 ml) se añadieron ácido fenilborónico (89 mg, 0,7 mmoles, 1,3 eq) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 50/50) proporcionando la (4-fluoro-bencil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-amida del ácido 4-fenil-piridin-2-carboxílico como un aceite incoloro (130 mg, rendimiento del

25 57 %).

Etapa 3:

30 Se solubilizó la (4-fluoro-bencil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-amida del ácido 4-fenil-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,3 mmoles, 1 eq) en metanol (5 ml) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (97 mg, 0,4 mmoles, 1,2 eq). La mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con un mínimo de metanol proporcionando el compuesto esperado como un polvo blanco (13 mg, rendimiento del 13 %).

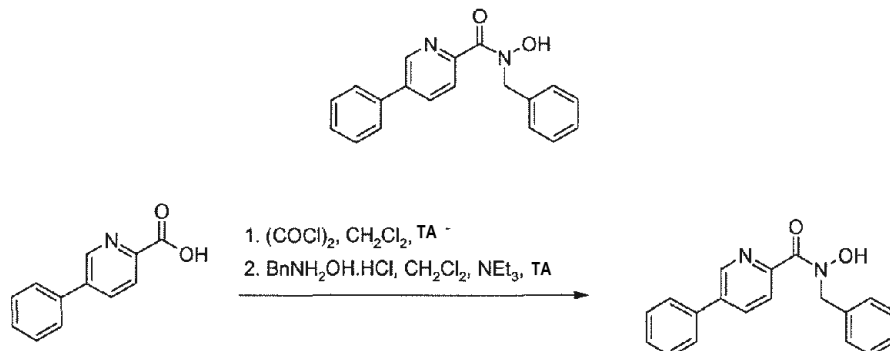
EM: 323,1

P.f.: 135 °C - 140 °C

35

Ejemplo 90:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico



5

A 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (0,2 ml, 2,3 mmoles, 1,5 eq) a una solución de ácido 5-fenilpiridin-2-carboxílico (300 mg, 1,5 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (10 ml) y se añadieron clorhidrato de N-bencil-hidroxilamina (361 mg, 2,3 mmoles, 1,5 eq) y trietilamina (0,6 ml, 4,5 mmoles, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100) proporcionando el compuesto esperado como un polvo beis (60 mg, rendimiento del 13 %).

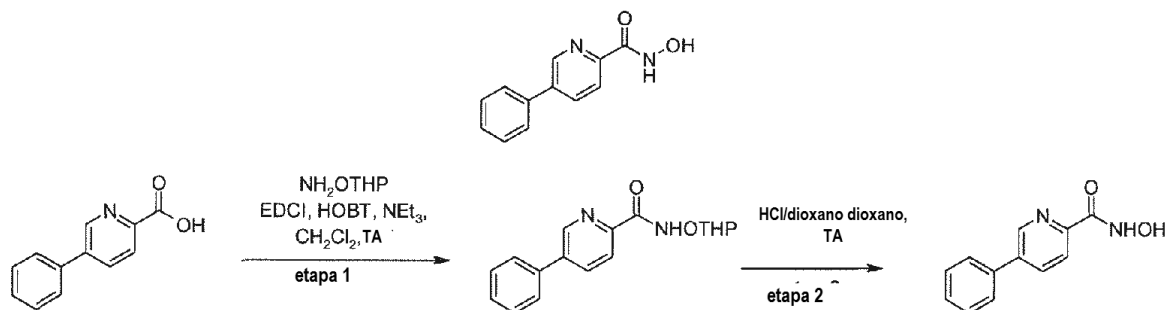
EM: 305,2

P.f.: 145 °C - 150 °C

Ejemplo 91:

Hidroxiamida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico

20

Etapa 1:

A una disolución de ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,6 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 ml) se añadieron HOBT (176 mg, 1,3 mmoles, 2 eq), EDCI (249 mg, 1,3 mmoles, 2 eq), trietilamina (0,3 ml, 1,8 mmoles, 3 eq) y O-(tetrahidro-piran-2-il)-hidroxilamina (153 mg, 1,3 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 50/50) proporcionando la (tetrahidropiran-2-iloxi)-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico como un aceite incoloro (160 mg, rendimiento del 83 %).

30

Etapa 2:

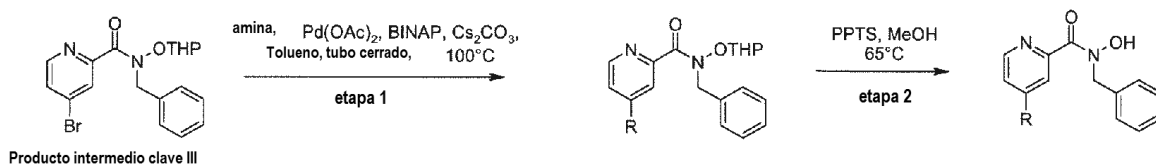
A una disolución de (tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico (160 mg, 0,54 mmoles, 1 eq) en dioxano (5 ml) se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en metanol (5 ml) y se añadió amoníaco 7 N en metanol (0,5 ml). La mezcla se evaporó y el residuo se trituró en agua proporcionando el compuesto esperado como un polvo rosa pálido (90 mg, rendimiento del 78 %).

35

EM: 215,1

P.f.: 175 °C -180 °C

40

Procedimiento general I5 Etapa 1:

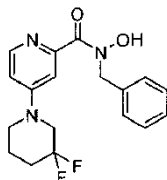
A una disolución desgasificada de bencil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (Producto intermedio clave III) (500 mg, 1,3 mmoles, 1 eq) en tolueno (10 ml) se añadieron carbonato de cesio (1,3 g, 3,8 mmoles, 3 eq), amina (1,66 mmoles, 1,3 eq), BINAP (40 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq) y acetato de paladio (15 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto esperado.

15 Etapa 2:

El compuesto de la etapa 1 (1 eq) se solubilizó en metanol (10 ml) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (1 eq). La mezcla se calentó a 65 °C durante 20 h. Después de enfriarse, se añadió una disolución 7 N de amoníaco en metanol (10 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (10 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto esperado.

Ejemplo 92:

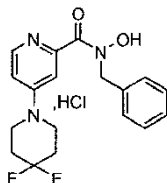
25 Bencil-hidroxi-amida del ácido 3,3-difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo pálido.
EM: 348,1
P.f.: 140 °C - 145 °C

Ejemplo 93:

35 Bencil-hidroxi-amida del ácido 4,4-difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico

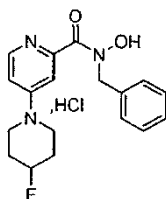


40 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, seguido por la adición de disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Después de agitar 2 h a temperatura ambiente, filtración y trituración con éter dietílico, el compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.
EM: 348,2
P.f.: 90 °C - 95 °C

45

Ejemplo 94:

Clorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 4-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



5

Este compuesto se obtuvo según una versión modificada del procedimiento general I usando clorhidrato de 4-fluoropiperidina. Durante la etapa 2, en lugar de usar *p*-toluenosulfonato de piridinio, se añadió disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (20 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, el precipitado se filtró y se trituroó con diclorometano y éter dietílico proporcionando el compuesto esperado como una espuma amarilla clara.

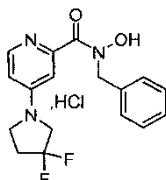
10

EM: 330,1

Ejemplo 95:

15

Clorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



20

Este compuesto se obtuvo según una versión modificada del procedimiento general I usando clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. Durante la etapa 2, en lugar de usar *p*-toluenosulfonato de piridinio, se añadió disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (20 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, el precipitado se filtró y se trituroó con diclorometano y éter dietílico proporcionando el compuesto esperado como un polvo beis.

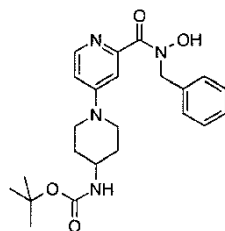
25

EM: 334,1

P.f.: 162 °C - 166 °C

Ejemplo 96:

30 Éster terc-butílico del ácido [2'-(bencil-hidroxi-carbamoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il]-carbámico



35

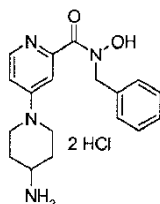
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando 4-N-BOC-aminopiperidina. El compuesto esperado se aisló como una espuma blanca.

EM: 427,3

P.f.: 135 °C - 140 °C

Ejemplo 97:

Clorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



5

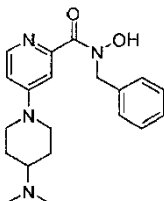
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general G usando el éster terc-butílico del ácido [2'-(bencil-hidroxi-carbamoyl)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il]-carbámico descrito en el ejemplo 96. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

10 EM: 327,2

P.f.: descompone a 160 °C - 165 °C

Ejemplo 98:

15 Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico

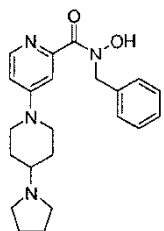


20 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando dimetil-piperidin-4-il-amina. El compuesto esperado se aisló como un aceite amarillo.

EM: 355,2

Ejemplo 99:

25 Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carboxílico



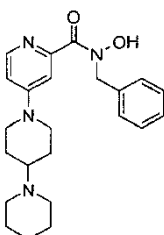
30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando 4-(1-pirrolidinil)piperidina. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo pálido.

EM: 381,2

P.f.: 135 °C -140 °C

Ejemplo 100:

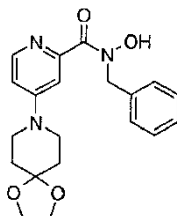
35 Bencil-hidroxi-amida del ácido 3,4,5,6,3',4',5',6'-octahidro-2H,2'H-[1,4';1',4'']terpiridin-2''-carboxílico



Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando 4 N-(4-piperidino)piperidina. El compuesto esperado se aisló como un aceite azul.
EM: 395,2

5 Ejemplo 101:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-carboxílico

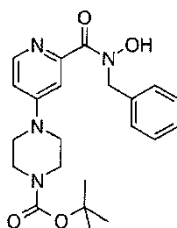


10 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

EM: 370,2
P.f.: 98 °C - 102 °C

15 Ejemplo 102:

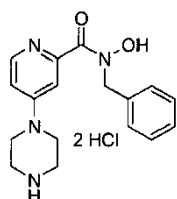
Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(bencil-hidroxi-carbamoil)-piridin-4-il]-piperazina-1-carboxílico



20 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando N-BOC-piperazina. El compuesto esperado se aisló como una espuma amarilla.
EM: 413,3

25 Ejemplo 103:

Clorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 4-piperazin-1-il-piridin-2-carboxílico

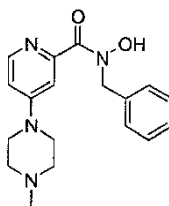


30 Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general G usando el éster terc-butílico del ácido 4-[2-(bencil-hidroxi-carbamoil)-piridin-4-il]-piperazina-1-carboxílico descrito en el ejemplo 102. El compuesto esperado se aisló como una espuma amarilla.
EM: 313,2

35

Ejemplo 104:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico



5

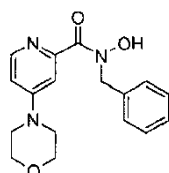
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando N-metil-piperazina. El compuesto esperado se aisló como un aceite amarillo.

EM: 327,2

10

Ejemplo 105:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico



15

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando morfolina. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo pálido.

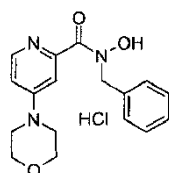
EM: 314,1

P.f.: 105 °C - 110 °C

20

Ejemplo 106:

Clorhidrato de bencil-hidroxi-amida del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico



25

Se solubilizó la bencil-hidroxi-amida del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico descrita en el ejemplo 105 en diclorometano (10 ml) y se añadió disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1,2 eq). La mezcla se agitó a ambiente durante 3 h y se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto esperado como un polvo amarillo pálido.

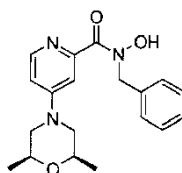
EM: 314,1

P.f.: 185 °C - 190 °C

30

Ejemplo 107:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-carboxílico



40

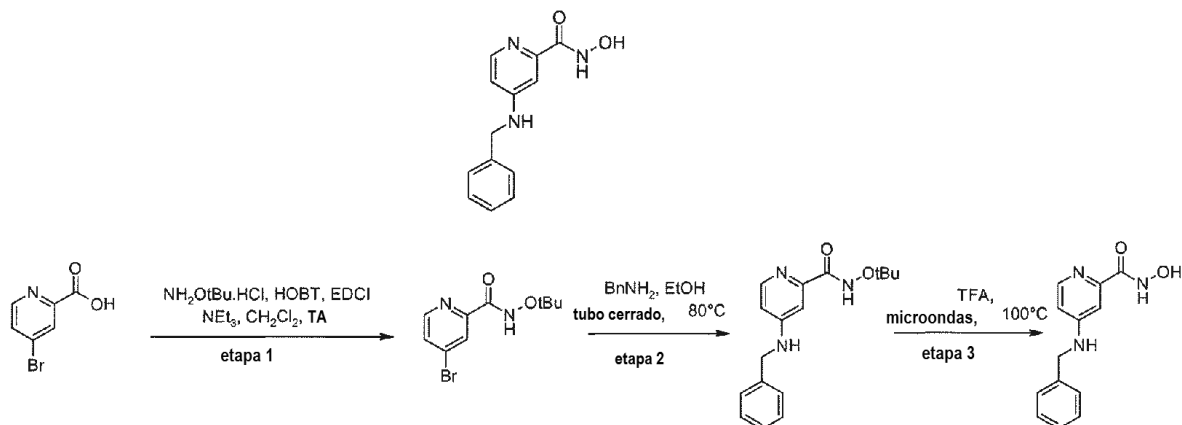
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento general I usando (2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina. El compuesto esperado se aisló como un polvo naranja.

EM: 342,2

P.f.: 180 °C - 185 °C

Ejemplo 108:

Hidroxiamida del ácido 4-bencilamino-piridin-2-carboxílico



5

Etapa 1:

10 A una disolución de ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 4,9 mmoles, 1 eq) en diclorometano (40 ml) se añadieron HOBT (1,3 g, 9,9 mmoles, 2 eq), EDCI (1,9 g, 9,9 mmoles, 2 eq), trietilamina (2,1 ml, 14,8 mmoles, 3 eq) y clorhidrato de O-terc-butilhidroxilamina (1,2 g, 9,9 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se vertió sobre agua (20 ml). La fase orgánica se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 50/50) proporcionando la terc-butoxi-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico como un polvo blanco (1,0 g, rendimiento del 74 %).

15

Etapa 2:

20 En un tubo cerrado, se solubilizó terc-butoxi-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (410 mg, 1,5 mmoles, 1 eq) en etanol (10 ml) y se añadió bencilamina (161 mg, 3 mmoles, 2 eq). La mezcla se calentó a 180 °C durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100) proporcionando la terc-butoxi-amida del ácido 4-bencilamino-piridin-2-carboxílico como un aceite incoloro (57 mg, rendimiento del 13 %).

20

Etapa 3:

25 Se calentaron terc-butoxi-amida del ácido 4-bencilamino-piridin-2-carboxílico (57 mg, 0,19 mmoles, 1 eq) y ácido trifluoroacético (3 ml) bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se solubilizó en diclorometano (5 ml) y se añadieron algunas gotas de solución de hidróxido de amonio. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 85/15) proporcionando el compuesto esperado como un aceite incoloro (15 mg, rendimiento del 32 %).

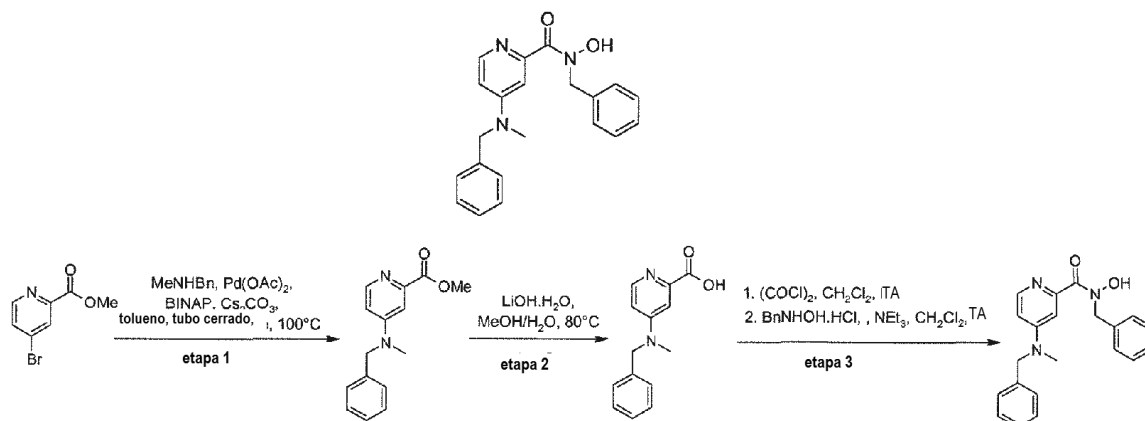
30

EM: 244,1

35

Ejemplo 109:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 4-(bencil-metil-amino)-piridin-2-carboxílico



5

Etapa 1:

10 A una disolución desgasificada de éster metílico del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (650 mg, 3,0 mmoles, 1 eq) en tolueno (15 ml) se añadieron carbonato de cesio (1,9 g, 6,0 mmoles, 2 eq), N-metilbencilamina (0,5 ml, 3,9 mmoles, 1,3 eq), BINAP (93 mg, 0,15 mmoles, 0,05 eq) y acetato de paladio (34 mg, 0,15 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 97/3) proporcionando éster metílico del ácido 4-(bencil-metil-amino)-piridin-2-carboxílico como un aceite amarillo (230 mg, rendimiento del 30 %).

15

Etapa 2:

20 Se solubilizó éster metílico del ácido 4-(bencil-metil-amino)-piridin-2-carboxílico (230 mg, 0,9 mmoles, 1 eq) en una mezcla de metanol / agua (6 ml / 1 ml) y se añadió hidróxido de litio (75 mg, 1,8 mmoles, 2 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriarse, se añadió una disolución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1,8 ml, 1,8 mmoles, 2 eq). Entonces, la mezcla se evaporó a sequedad proporcionando ácido 4-(bencil-metil-amino)-piridin-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo.

25

Etapa 3:

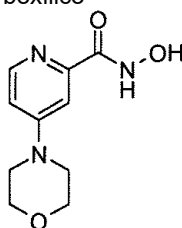
30 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,3 mmoles, 1,5 eq) a una disolución de ácido 4-(bencil-metil-amino)-piridin-2-carboxílico (0,9 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (10 ml) y se añadieron trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmoles, 3 eq) y clorhidrato de N-bencilhidroxilamina (215 mg, 1,3 mmoles, 1,5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice para purificarse usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 40/60). El compuesto esperado se obtuvo como un aceite amarillo (85 mg, rendimiento del 27 %).

35

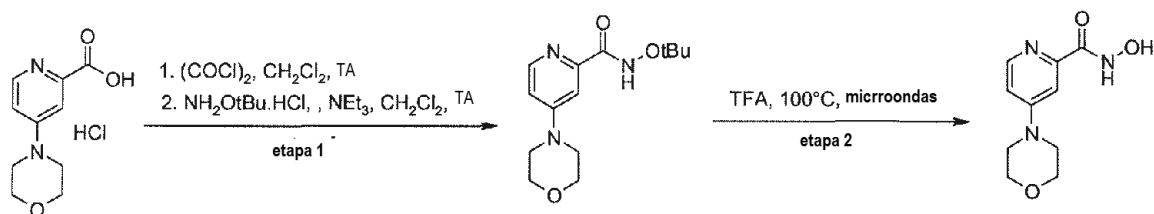
EM: 348,2

Ejemplo 110:

Hidroxiamida del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico



40

Etapa 1:

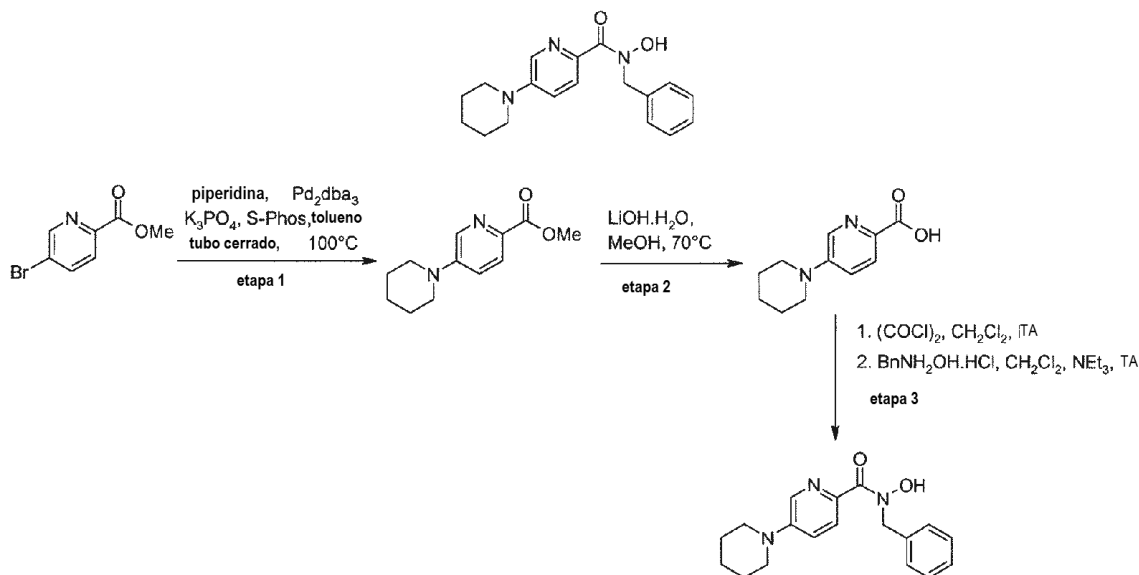
- 5 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,3 mmoles, 1,3 eq) a una disolución de clorhidrato del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico (240 mg, 1,0 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml). A 0 °C, se añadió gota a gota dimetilformamida (2-3 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (10 ml) y se añadieron trietilamina (0,41 ml, 2,9 mmoles, 3 eq) y clorhidrato de O-terc-butilhidroxilamina (185 mg, 1,5 mmoles, 1,5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la
- 10 mezcla se absorbió sobre gel de sílice para purificarse usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100). Se obtuvo terc-butoxi-amida del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico como un polvo blanco (110 mg, rendimiento del 40 %).

Etapa 2:

- 15 Se calentaron terc-butoxi-amida del ácido 4-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico (110 mg, 0,4 mmoles, 1 eq) y ácido trifluoroacético (3 ml) bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se solubilizó en diclorometano (5 ml) y se añadieron algunas gotas de solución de hidróxido de amonio. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 90/10) proporcionando el compuesto esperado como un polvo beis (12 mg, rendimiento del 14 %).
- 20 EM: 224,1
P.f.: 215 °C - 220 °C (dec.)

Ejemplo 111:

Bencil-hidroxi-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-6'-carboxílico



30

Etapa 1:

- 35 A una disolución desgasificada de éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (450 mg, 2,1 mmoles, 1 eq) en tolueno (10 ml) se añadieron piperidina (213 mg, 2,5 mmoles, 1,2 eq), fosfato de potasio (618 mg, 2,9 mmoles, 1,4 eq), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (171 mg, 0,42 mmoles, 0,2 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (95 mg, 0,10 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 48 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió sobre agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100) proporcionando éster metílico del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carboxílico como un polvo amarillo pálido (165 mg, rendimiento del 36 %).

5 Etapa 2:

Se solubilizó éster metílico del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carboxílico (165 mg, 0,75 mmoles, 1 eq) en metanol (8 ml) y se añadió hidróxido de litio (63 mg, 1,5 mmoles, 2 eq). La mezcla se calentó a 70 °C durante 20 h. Después de enfriarse, se añadió una solución 3 N de cloruro de hidrógeno (0,2 ml). Entonces, la mezcla se evaporó a sequedad proporcionando ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carboxílico como un aceite amarillo con rendimiento cuantitativo.

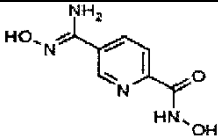
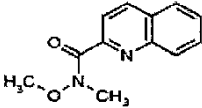
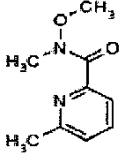
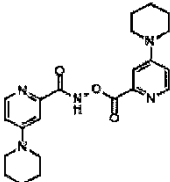
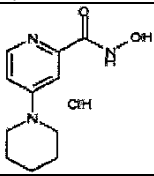
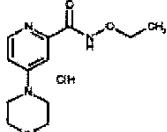
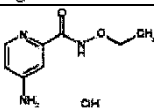
Etapa 3:

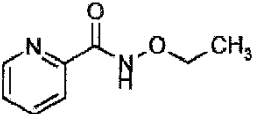
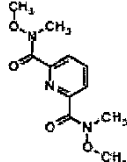
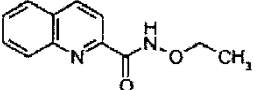
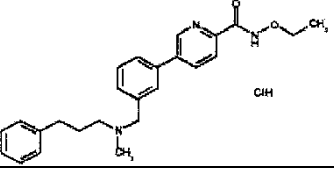
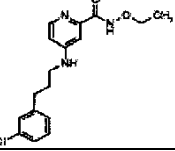
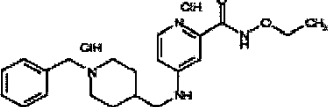
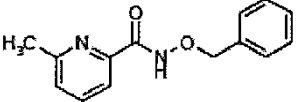
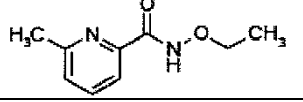
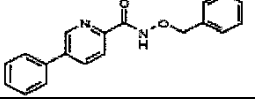
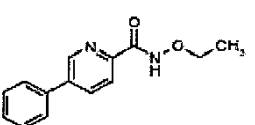
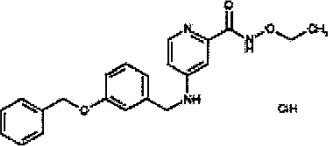
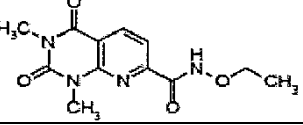
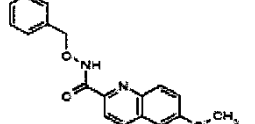
15 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,1 ml, 1,12 mmoles, 1,5 eq) a una solución de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carboxílico (0,75 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (6 ml) y se añadieron trietilamina (0,31 ml, 2,25 mmoles, 3 eq) y clorhidrato de N-bencilhidroxilamina (179 mg, 1,12 mmoles, 1,5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice para purificarse usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 30/70). El compuesto esperado se obtuvo como un polvo amarillo pálido (125 mg, rendimiento del 54 %).

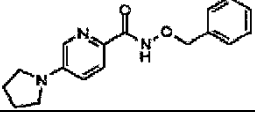
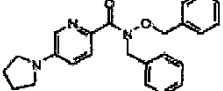
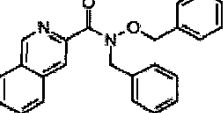
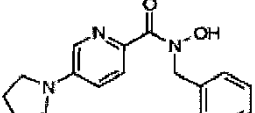
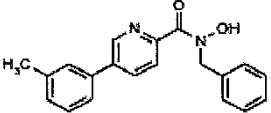
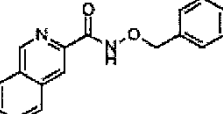
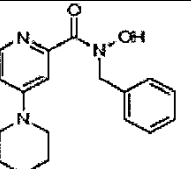
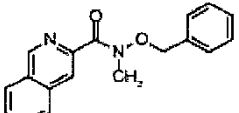
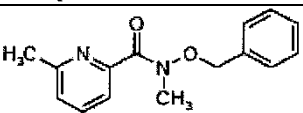
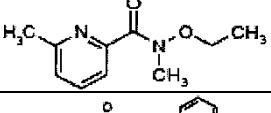
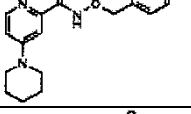
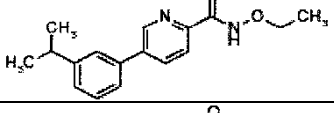
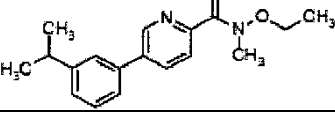
EM: 312,2

P.f.: 110 °C - 115 °C

25 Datos de actividad para los compuestos que tienen la fórmula general (I)

Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	FRET	CI50 [µM]		20
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-4,8
	FRET	CI50 [µM]		
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-1,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-0,9
	CPE H3N2	reducción (%)	50	29
	CPE H3N2	CI50 [µM]		37
	FRET	CI50 [µM]		4,9
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-4,1
	FRET	CI50 [µM]		
	CPEH3N2	reducción (%)	50	1,3
	CPE H3N2	reducción (%)	50	10,5

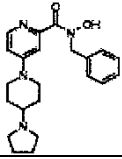
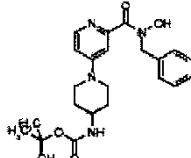
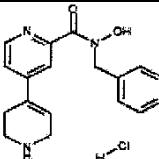
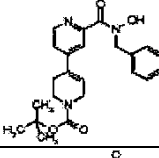
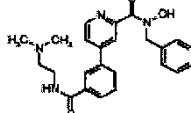
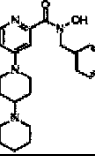
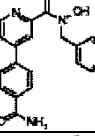
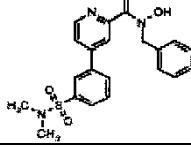
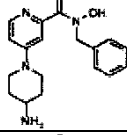
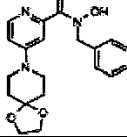
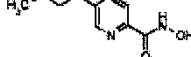
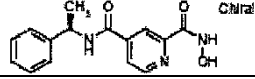
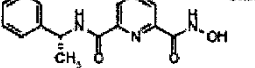
Estructura Mol.	tipo de actividad	critero de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	50	12,5
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-0,3
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-2,2
	CPE H3N2	reducción (%)	20	1,6
	CPE H3N2	reducción (%)	1	-0,3
	CPE H3N2	reducción (%)	50	14,8
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-2,7
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-2,1
	CPE H3N2	reducción (%)	2	-4
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-3
	CPE H3N2	reducción (%)	1	1,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-0,4
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-1,9

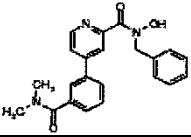
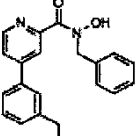
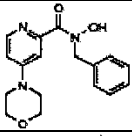
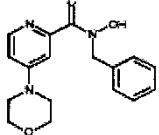
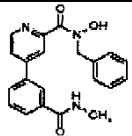
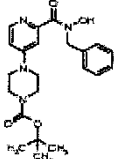
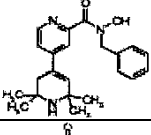
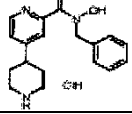
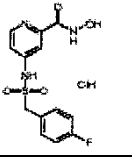
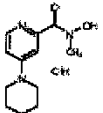
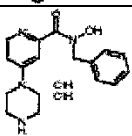
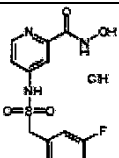
Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	20	-8,7
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-2,7
	CPEH3N2	reducción (%)	5	1,3
	CPE H3N2	reducción (%)	25	1
	FRET	CI50 [μM]		4,3
	CPE H3N2	reducción (%)	10	15,5
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-1,5
	CPE H3N2	reducción (%)	5	1,1
	FRET	CI50 [μM]		1,4
	FRET	CI50 [μM]		1,45
	CPE H3N2	reducción (%)	50	0,6
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-2,3
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-1,9
	CPE H3N2	reducción (%)	5	1
	CPE H3N2	reducción (%)	5	
	CPE H3N2	reducción (%)	5	

Estructura Mol.	tipo de actividad	critero de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-2,6
	CPE H3N2	reducción (%)	20	-8,7
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-2,7
	CPE H3N2	reducción (%)	5	1,3
	CPEH3N2	reducción (%)	25	1
	FRET	CI50 [μM]		4,3
	CPE H3N2	reducción (%)	10	15,5
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-1,5
	CPE H3N2	reducción (%)	5	1,1
	FRET	CI50 [μM]		1,4
	FRET	CI50 [μM]		1,45
	CPEH3N2	reducción (%)	50	0,6
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-0,6
	FRET	CI50 [μM]		9,09
	CPE H3N2	reducción (%)	50	34,2
	FRET	CI50 [μM]		19
	FRET	CI50 [μM]		14,7
	CPE H3N2	reducción (%)	50	94,3
	FRET	CI50 [μM]		16
	CPE H3N2	CI50 [μM]		45
	CPE H3N2	reducción (%)	20	-1,8

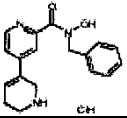
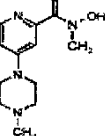
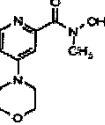
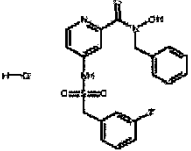
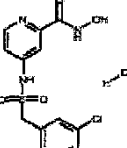
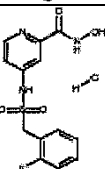
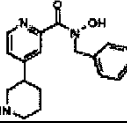
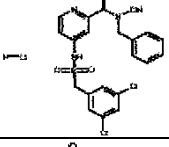
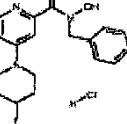
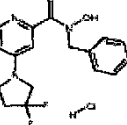
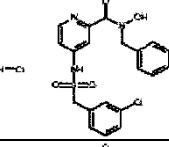

Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	2	7,7
	FRET	CI50 [μM]		6,25
	CPEH3N2	reducción (%)	50	-4,3
	FRET	CI50 [μM]		5,4
	CPE H3N2	reducción (%)	2	-2,1
	CPE H3N2	reducción (%)	2	4,4
	CPE H3N2	reducción (%)	2	2,1
	FRET	CI50 [μM]		9,4
	CPEH3N2	reducción (%)	5	-3,4
	FRET	CI50 [μM]		10,1
	FRET	CI50 [μM]		1,7
	CPE H3N2	reducción (%)	50	6,2
	FRET	CI50 [μM]		3,9
	FRET	CI50 [μM]		6,4
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-0,5
	FRET	CI50 [μM]		3,1
	CPE H3N2	reducción (%)	10	-9,3
	FRET	CI50 [μM]		5,94
	FRET	CI50 [μM]		7,1
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-7,1
	FRET	CI50 [μM]		10
	CPEH3N2	reducción (%)	50	-5,2
	FRET	CI50 [μM]		1,2
	CPE H3N2	reducción (%)	5	3,8

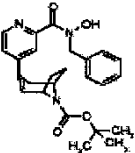
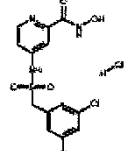
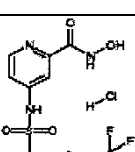
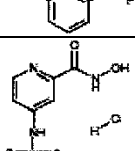
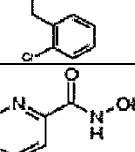
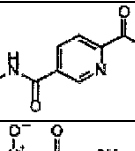
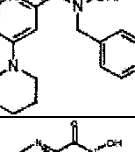
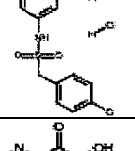
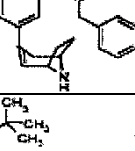
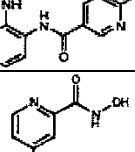
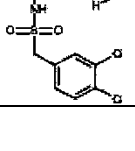

Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	12	13,4
	FRET	CI50 [μM]		22
	CPE H3N2	reducción (%)	12	21,7
	FRET	CI50 [μM]		2,6
	CPE H3N2	reducción (%)	5	26,6
	FRET	CI50 [μM]		2,9
	CPE H3N2	reducción (%)	50	10,5
	FRET	CI50 [μM]		1,2
	CPEH3N2	reducción (%)	2	-6,7
	FRET	CI50 [μM]		0,91
	CPE H3N2	reducción (%)	5	8,1
	FRET	CI50 [μM]		2
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-2,7
	FRET	CI50 [μM]		32
	CPE H3N2	reducción (%)	50	12,3
	FRET	CI50 [μM]		9,6
	CPE H3N2	reducción (%)	1	-3,2
	FRET	CI50 [μM]		1,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	8,9
	FRET	CI50 [μM]		4,6
	CPE H3N2	reducción (%)	50	2,4

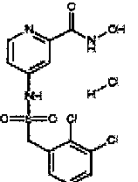
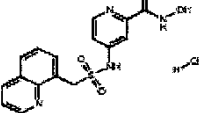
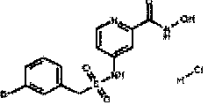
Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	50	10,7
	CPE H3N2	reducción (%)	50	8,3
	FRET	CI50 [μM]		0,33
	CPE H3N2	reducción (%)	50	0,4
	CPEH3N2	reducción (%)	5	1,2
	FRET	CI50 [μM]		3,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	8,9
	CPE H3N2	reducción (%)	50	18,8
	FRET	CI50 [μM]		1
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-2,5
	FRET	CI50 [μM]		5,8
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-1,8
	FRET	CI50 [μM]		38
	CPE H3N2	reducción (%)	50	3,2
	FRET	CI50 [μM]		0,51
	CPE H3N2	reducción (%)	50	9,5
	FRET	CI50 [μM]		15
	FRET	CI50 [μM]		13
	FRET	CI50 [μM]		121

Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	50	5,3
	CPE H3N2	reducción (%)	5	7,7
	FRET	CI50 [μM]		2,6
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-3,4
	FRET	CI50 [μM]		2,3
	CPE H3N2	reducción (%)	50	6,3
	FRET	CI50 [μM]		1,9
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-7,5
	FRET	CI50 [μM]		3,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	34
	CPE H3N2	reducción (%)	50	2,8
	FRET	CI50 [μM]		2,3
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-1,4
	FRET	CI50 [μM]		0,73
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-1,4
	FRET	CI50 [μM]		0,73
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-0,9
	FRET	CI50 [μM]		3,5
	CPEH3N2	reducción (%)	50	-4,5
	FRET	CI50 [μM]		0,67
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-2,4

Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	FRET	CI50 [μM]		32
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-1,7
	FRET	CI50 [μM]		2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	5,4
	FRET	CI50 [μM]		2,4
	CPE H3N2	reducción (%)	2	-2,5
	CPE H3N2	reducción (%)	20	31,3
	CPE H3N2	reducción (%)	2	3,9
	CPE H3N2	reducción (%)	5	10,2
	FRET	CI50 [μM]		3,6
	CPE H3N2	reducción (%)	1	3,4
	FRET	CI50 [μM]		3
	CPEH3N2	reducción (%)	5	-0,5
	FRET	CI50 [μM]		2,9
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-3,2
	FRET	CI50 [μM]		7,7
	CPE H3N2	reducción (%)	50	10,6
	FRET	CI50 [μM]		2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-1,1
	FRET	CI50 [μM]		3

Estructura Mol.	tipo de actividad	critero de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	50	5,1
	CPE H3N2	reducción (%)	50	9,5
	CPE H3N2	reducción (%)	50	2,6
	CPE H3N2	reducción (%)	50	5,7
	FRET	CI50 [μM]		1,9
	CPE H3N2	reducción (%)	50	9,6
	FRET	CI50 [μM]		0,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	5,9
	FRET	CI50 [μM]		0,76
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-0,5
	CPE H3N2	reducción (%)	50	6,1
	FRET	CI50 [μM]		0,4
	CPE H3N2	reducción (%)	20	26,9
	FRET	CI50 [μM]		2,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	34
	FRET	CI50 [μM]		1,8
	CPE H3N2	reducción (%)	20	4,6
	FRET	CI50 [μM]		0,33
	CPE H3N2	reducción (%)	50	9,5
	FRET	CI50 [μM]		2

Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	CPE H3N2	reducción (%)	50	22,4
	CPE H3N2	reducción (%)	2	-5,3
	FRET	CI50 [μM]		0,58
	CPE H3N2	reducción (%)	50	9,3
	FRET	CI50 [μM]		1,8
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-5,6
	FRET	CI50 [μM]		0,83
	CPE H3N2	reducción (%)	50	1,5
	FRET	CI50 [μM]		75
	CPE H3N2	reducción (%)	50	3,15
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-5,53
	FRET	CI50 [μM]		23
	CPE H3N2	reducción (%)	5	-1,83
	FRET	CI50 [μM]		1,1
	CPE H3N2	reducción (%)	50	-3,98
	FRET	CI50 [μM]		3,5
	CPE H3N2	reducción (%)	50	5,49
	FRET	CI50 [μM]		
	FRET	CI50 [μM]		3,2
	CPE H3N2	reducción (%)	50	53,43

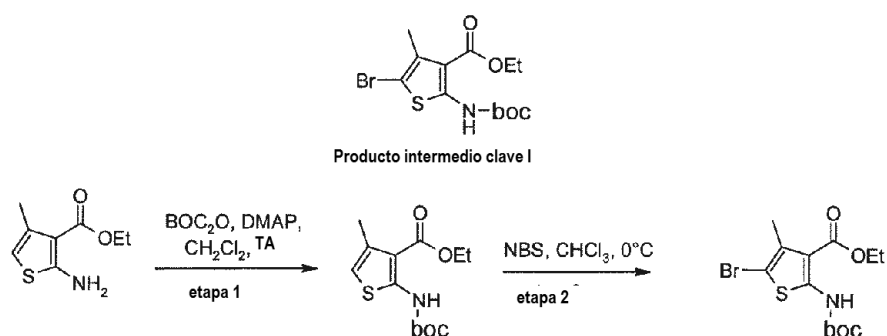
Estructura Mol.	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
	FRET	CI50 [μ M]		2
	CPE H3N2	CI50 [μ M]		
	CPE H3N2	reducción (%)	50	60,07
	CPE H3N2	reducción (%)	50	24,39
	CPE H3N2	CI50 [μ M]		78
	FRET	CI50 [μ M]		0,28
	CPE H3N2	reducción (%)	50	2,29
	FRET	CI50 [μ M]		1,8

Compuestos que tienen la fórmula general (II)

Producto intermedio clave I

5

Éster etílico del ácido 5-bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-tiofeno-3-carboxílico



Etapa 1:

10

A una disolución de éster etílico del ácido 2-amino-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (25,0 g, 135 mmoles, 1 eq) en diclorometano (80 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (48,0 g, 220 mmoles, 1,6 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1,6 g, 13,5 mmoles, 0,1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Entonces, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 90/10) proporcionando el éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-tiofeno-3-carboxílico como un sólido blanco (18,8 g, rendimiento del 49 %).

15

Etapa 2:

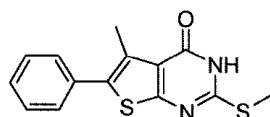
20

A 0 °C, a una disolución de éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (10,2 g, 35,9 mmoles, 1 eq) en cloroformo (40 ml) se añadió N-bromosuccinimida (6,4 g, 35,9 mmoles, 1 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 70/30) proporcionando el compuesto esperado como un sólido blanco (11,9 g, rendimiento del 91 %).

25

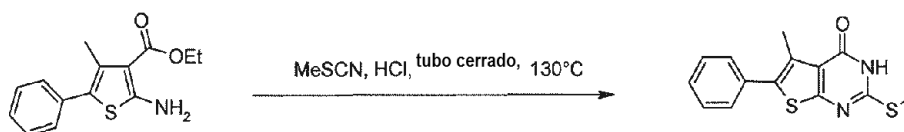
Producto intermedio clave II

5-Metil-2-metilsulfanil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



30

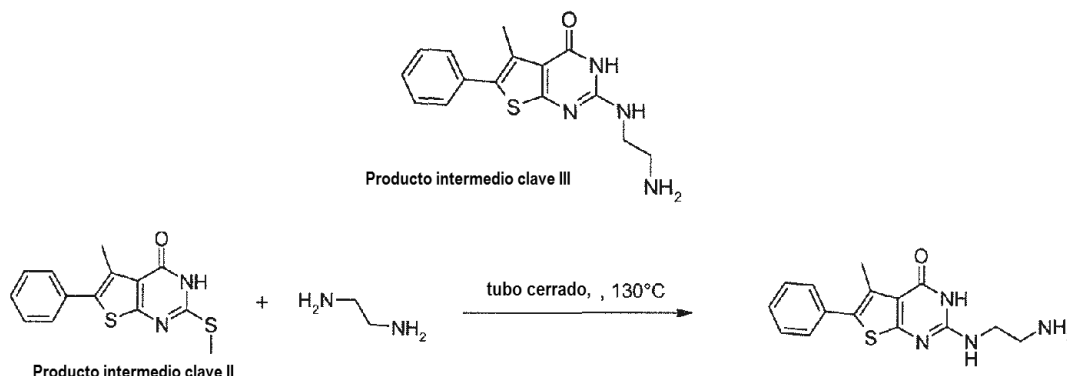
Producto intermedio clave II



- 5 Se calentaron éster etílico del ácido 2-amino-4-metil-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico (10,0 g, 38,3 mmoles, 1 eq), tiocianato de metilo (2,8 g, 38,3 mmoles, 1 eq) y ácido clorhídrico concentrado (1,4 ml, 38,3 mmoles, 1 eq) en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 h. Después de enfriarse, el precipitado se filtró, se aclaró con etanol y se secó proporcionando el compuesto esperado como un sólido amarillo (7,7 g, rendimiento del 70 %).

Producto intermedio clave III

- 10 2-(2-Amino-etilamino)-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



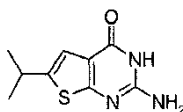
- 15 Se solubilizó 5-metil-2-metilsulfanil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (Producto intermedio clave II) (1,2 g, 4,2 mmoles, 1 eq) en etilendiamina (3 ml) y la disolución se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 h. Después de enfriarse, se filtró la suspensión amarilla. El precipitado se aclaró con diclorometano y éter dietílico y se secó a vacío proporcionando el compuesto esperado como un polvo blanco (550 mg, rendimiento del 44 %).

Procedimiento general A

- 20
-
- 25 A 0 °C, se añadió cianamida (1,0 mmol, 1,5 eq) a una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1,0 ml, 3 eq). Después de agitar durante 15 min, la suspensión se filtró. El sólido blanco resultante se añadió en un tubo cerrado a éster etílico del ácido 2-amino-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmoles, 1 eq) y dimetilsulfona (250 mg). La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. Después de enfriarse, el residuo se disolvió en metanol y se añadió una disolución 7 N de amoniaco en metanol (10 ml). Entonces, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml) proporcionando el compuesto esperado (5% al rendimiento del 90 %).

30 Ejemplo 1:

2-Amino-6-isopropil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



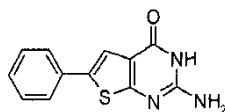
- 35 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando el éster metílico del ácido 2-amino-5-isopropil-tiofeno-3-carboxílico comercialmente disponible.

- 40 El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.
EM: 210,0
P.f.: 347 °C - 349 °C

Ejemplo de referencia 2:

2-Amino-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

5



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando el éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico comercialmente disponible. El compuesto esperado se aisló como un sólido gris.

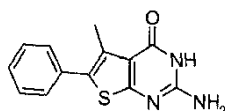
EM: 244,0

10 P.f. >360 °C

Ejemplo de referencia 3:

2-Amino-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

15



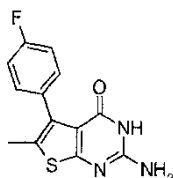
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando el éster etílico del ácido 2-amino-4-metil-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico comercialmente disponible. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

20 EM: 258,1

P.f.: 356 °C - 358 °C

Ejemplo 4:

25 2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-6-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



30 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando el éster metílico del ácido 2-amino-4-(4-fluoro-fenil)-5-metil-tiofeno-3-carboxílico comercialmente disponible. El compuesto esperado se aisló como un sólido gris.

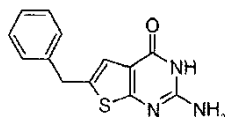
EM: 276,1

P.f.: 360 °C - 362 °C

35 Ejemplo 5:

2-Amino-6-bencil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

40



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando el éster etílico del ácido 2-amino-5-bencil-tiofeno-3-carboxílico comercialmente disponible. El compuesto esperado se aisló como un sólido verde.

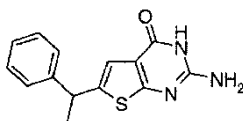
EM: 258,1

P.f.: 294 °C - 296 °C

45

Ejemplo 6:

2-Amino-6-(1-fenil-etil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



5

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando el éster metílico del ácido 2-amino-5-(1-fenil-etil)-tiofeno-3-carboxílico comercialmente disponible. El compuesto esperado se aisló como un polvo gris.

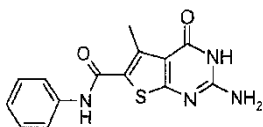
EM: 272,0

10 P.f.: 260 °C - 270 °C

Ejemplo 7:

Fenilamida del ácido 2-amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

15



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando el éster etílico del ácido 2-amino-4-metil-5-fenilcarbamoil-tiofeno-3-carboxílico comercialmente disponible. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

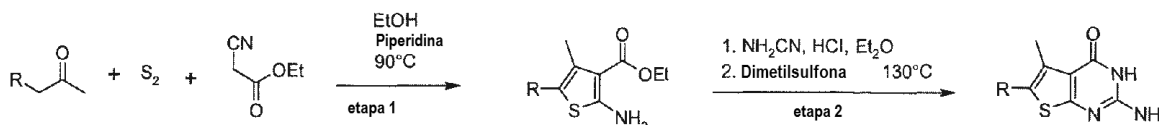
20

EM: 301,0

P.f.: descompone a 290 °C - 296 °C

Procedimiento general B

25

Etapa 1:

30 Se dispusieron propan-2-ona (28,0 mmoles, 1 eq), azufre (900 mg, 28,0 mmoles, 1 eq), cianoacetato de etilo (3,0 ml, 28,0 mmoles, 1 eq) y una cantidad catalítica de piperidina en suspensión en etanol (15 ml) y se calentaron en un tubo cerrado a 90 °C durante 18 h. Entonces, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 0/100) proporcionando el éster etílico del ácido 2-amino-tiofeno-3-carboxílico (rendimiento del 6 % al 95 %).

35

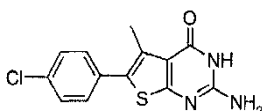
Etapa 2:

30 A 0 °C, se añadió cianamida (1,0 mmol, 1,5 eq) a una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1,0 ml, 3 eq). Después de agitar durante 15 min, la suspensión se filtró. El sólido blanco resultante se añadió en un tubo cerrado al éster etílico del ácido 2-amino-tiofeno-3-carboxílico obtenido en la etapa 1 (0,7 mmoles, 1 eq) y dimetilsulfona (250 mg). La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. Después de enfriarse, el residuo se disolvió en metanol y se añadió una disolución 7 N de amoníaco en metanol (10 ml). Entonces, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml) proporcionando el compuesto esperado (rendimiento del 5 % al 90 %).

45

Ejemplo 8:

2-Amino-6-(4-cloro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

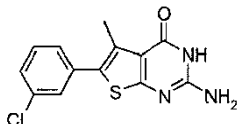


50

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-(4-cloro-fenil)-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo gris. EM: 292,0
P.f.: descompone a 351 °C

5 Ejemplo 9:

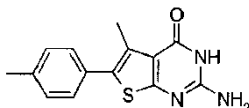
2-Amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



10 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-(3-cloro-fenil)-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.
EM: 292,1
P.f.: descompone a 265 °C

15 Ejemplo 10:

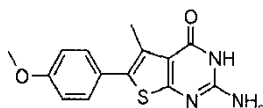
2-Amino-5-metil-6-p-tolil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



20 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-p-tolil-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.
EM: 272,1
P.f.: descompone a 330 °C

25 Ejemplo 11:

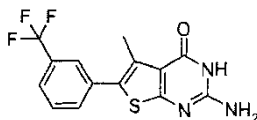
2-Amino-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



30 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-(4-metoxi-fenil)-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.
EM: 288,1
P.f.: descompone a 311 °C

35 Ejemplo 12:

40 2-Amino-5-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

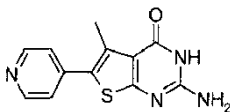


45 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.
EM: 326,1
P.f.: descompone a 345 °C

Ejemplo 13:

2-Amino-5-metil-6-piridin-4-il-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

5



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-piridin-4-il-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

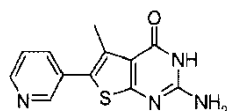
EM: 259,1

10 P.f.: descompona a 355 °C

Ejemplo 14:

2-Amino-5-metil-6-piridin-3-il-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

15



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-piridin-3-il-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

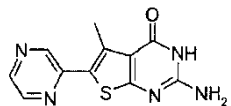
EM: 259,0

20 P.f.: 280 °C - 290 °C

Ejemplo 15:

2-Amino-5-metil-6-pirazin-2-il-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

25



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 1-pirazin-2-il-propan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo naranja.

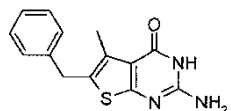
EM: 260,0

30 P.f.: 280 °C - 300 °C

Ejemplo 16:

2-Amino-6-bencil-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

35



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 4-fenil-butan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

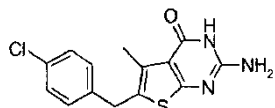
EM: 272,1

40 P.f.: 292 °C - 294 °C

Ejemplo 17:

2-Amino-6-(4-cloro-bencil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

45



50

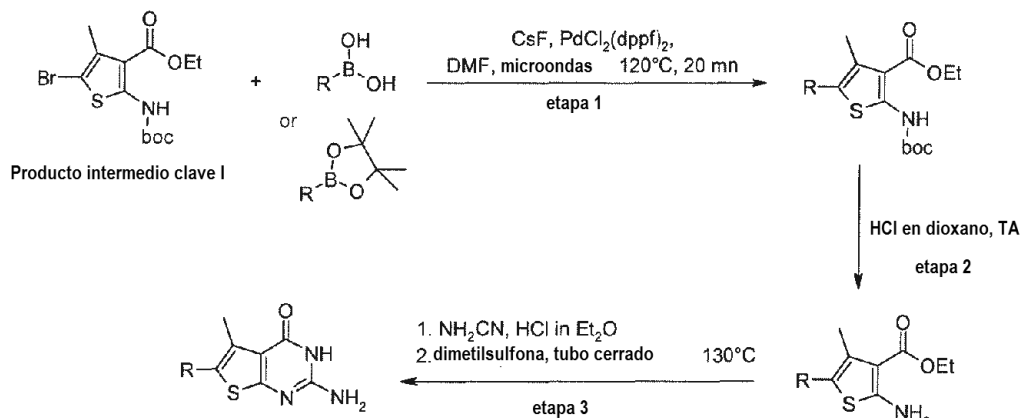
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general B usando 4-(4-cloro-fenil)-butan-2-ona. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 306,1

P.f.: 300 °C - 320 °C

5

Procedimiento general C



10 Etapa 1:

A una disolución desgasificada de éster etílico del ácido 5-bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (Producto intermedio clave I) (200 mg, 0,6 mmoles, 1 eq) y ácido o éster borónico (1,8 mmoles, 3 eq) en dimetilformamida seca (4 ml) se añadieron fluoruro de cesio (183 mg, 1,2 mmoles, 2,2 eq) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,12 mmoles, 90 mg, 0,2 eq). La mezcla se agitó a 120 °C bajo radiación de microondas durante 20 min. Después de enfriarse, la mezcla se filtró sobre una almohadilla corta de Celite y se absorbió sobre gel de sílice para purificarse por cromatografía ultrarrápida (rendimiento del 30 % al 95 %).

20 Etapa 2:

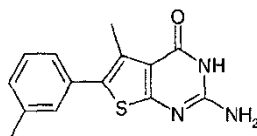
Se solubilizó el compuesto de la etapa 1 (2,4 mmoles, 1 eq) en una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en diclorometano (10 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el éster de amino (35 % hasta rendimiento cuantitativo).

30 Etapa 3:

A 0 °C, se añadió cianamida (1,0 mmol, 1,5 eq) a una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1,0 ml, 3 eq). Después de agitar durante 15 min, la suspensión se filtró. El sólido blanco resultante se añadió en un tubo cerrado a éster etílico del ácido 2-amino-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmoles, 1 eq) y dimetilsulfona (250 mg). La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. Después de enfriarse, el residuo se disolvió en metanol y se añadió una disolución 7 N de amoníaco en metanol (10 ml). Entonces, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml) proporcionando el compuesto esperado (rendimiento del 5 % al 90 %).

35 Ejemplo 18:

2-Amino-5-metil-6-m-tolil-3H-tieno [2,3-d]pirimidin-4-ona



40

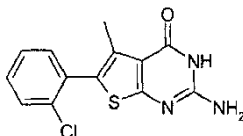
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3-metilbencenoborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 272,1

P.f.: descompone a 330 °C - 338 °C

Ejemplo 19:

5 2-Amino-6-(2-cloro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



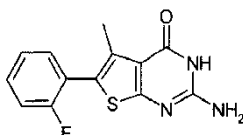
10 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2-clorobencenoborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo rosa.

EM: 292,1

P.f.: 334 °C - 336 °C

Ejemplo 20:

15 2-Amino-6-(2-fluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



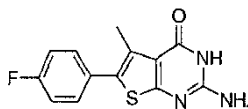
20 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2-fluorobencenoborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 271,1

P.f.: 325 °C - 330 °C

25 Ejemplo 21:

2-Amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



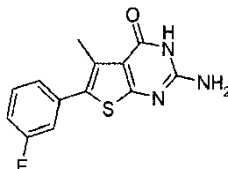
30 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-fluorobencenoborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo gris.

EM: 276,0

P.f.: 325 °C - 335 °C

35 Ejemplo 22:

2-Amino-6-(3-fluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



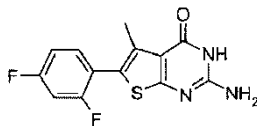
40 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3-fluorobencenoborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo púrpura.

EM: 276,0

45 P.f.: 310 °C - 330 °C

Ejemplo 23:

2-Amino-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



5

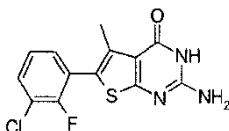
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2,4-difluorofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo púrpura.

EM: 294,1

10 P.f.: 330 °C - 350 °C

Ejemplo 24:

2-Amino-6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



15

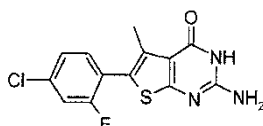
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3-cloro-2-fluorofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 310,1

20 P.f.: 330 °C - 350 °C

Ejemplo 25:

25 2-Amino-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



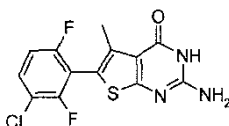
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-cloro-2-fluorobencenoborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 310,0

30 P.f.: 320 °C - 340 °C

Ejemplo 26:

35 2-Amino-6-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3-cloro-2,6-difluorofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

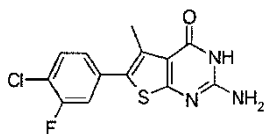
EM: 328,1

40 P.f.: 330 °C - 350 °C

45

Ejemplo 27:

2-Amino-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



5

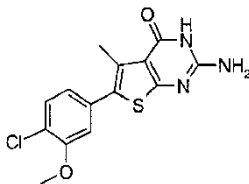
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 310,1

10 P.f.: 350 °C - 370 °C

Ejemplo 28:

2-Amino-6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



15

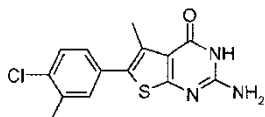
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-cloro-3-metoxifenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 322,1

20 P.f.: 312 °C - 322 °C

Ejemplo 29:

2-Amino-6-(4-cloro-3-metil-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



25

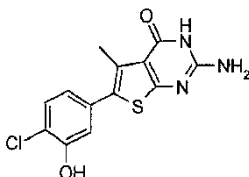
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-cloro-3-metilfenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 306,1

30 P.f.: 330 °C - 350 °C

Ejemplo 30:

2-Amino-6-(4-cloro-3-hidroxi-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



35

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido (4-cloro-3-hidroxifenil)borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

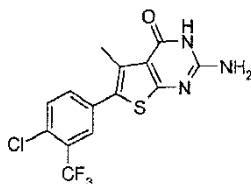
EM: 308,1

P.f. > 350 °C

45

Ejemplo 31:

2-Amino-6-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-3H-tieno(2,3-d)pirimidin-4-ona



5

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-cloro-3-trifluorometilfenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

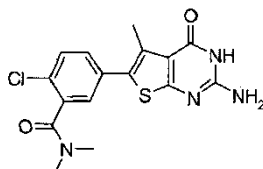
EM: 360,2

10 P.f. > 350 °C

Ejemplo 32:

5-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloro-N,N-dimetil-benzamida

15



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-cloro-3-(dimetilaminocarbonil)fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

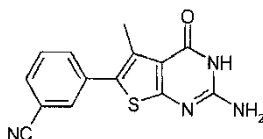
EM: 363,1

20 P.f.: 300 °C - 320 °C

Ejemplo 33:

3-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo

25



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3-cianofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

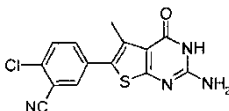
EM: 283,1

30 P.f. > 350 °C

Ejemplo 34:

5-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloro-benzonitrilo

35



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-cloro-3-cianofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

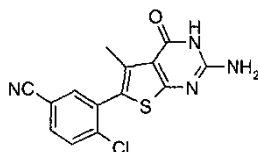
EM: 317,0

40 P.f. > 360 °C

45

Ejemplo 35:

3-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-cloro-benzonitrilo



5

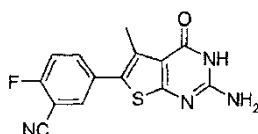
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2-cloro-5-cianofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 317,1

10 P.f. > 350 °C

Ejemplo 36:

5-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-fluoro-benzonitrilo



15

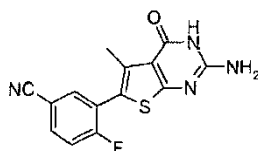
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 301,1

20 P.f.: 330 °C - 350 °C

Ejemplo 37:

3-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-fluoro-benzonitrilo



25

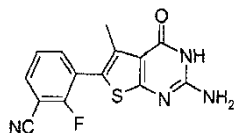
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 5-ciano-2-fluorofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 301,0

30 P.f.: 332 °C - 336 °C

Ejemplo 38:

3-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



35

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3-ciano-2-fluorofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

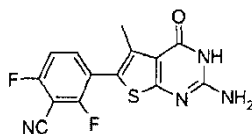
EM: 301,0

40 P.f.: 350 °C - 370 °C

45

Ejemplo 39:

3-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,6-difluoro-benzonitrilo



5

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2,4-difluoro-3-cianofenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo gris.

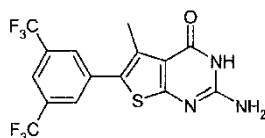
EM: 319,0

10 P.f.: 360 °C - 380 °C

Ejemplo 40:

2-Amino-6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

15



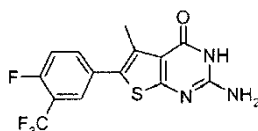
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 3,5-bis(trifluorometil)bencenoborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

20 EM: 394,1

P.f.: 344 °C - 347 °C

Ejemplo 41:

25 2-Amino-6-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



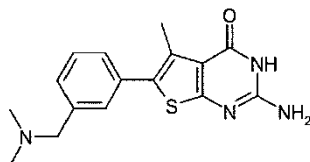
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

30 EM: 343,1

P.f.: 310 °C - 330 °C

Ejemplo 42:

35 2-Amino-6-(3-dimetilaminometil-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando éster de pinacol del ácido 3-(N,N-dimetilamino)metilfenilborónico, sal de clorhidrato. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

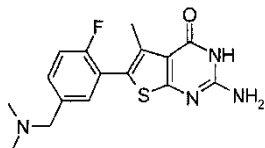
40 EM: 315,1

P.f.: 207 °C - 212 °C

45

Ejemplo 43:

2-Amino-6-(5-dimetilaminometil-2-fluoro-fenil)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



5

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando éster de pinacol del ácido 2-fluoro-5-(dimetilaminometil)fenilborónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

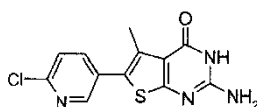
EM: 333,2

10 P.f.: 230 °C - 250 °C

Ejemplo 44:

2-Amino-6-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

15



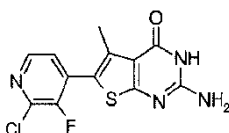
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2-cloropiridin-5-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

20 EM: 293,1

P.f.: 230 °C - 250 °C

Ejemplo 45:

25 2-Amino-6-(2-cloro-3-fluoro-piridin-4-il)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2-cloro-3-fluoropiridin-4-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

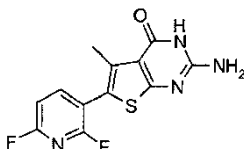
30 EM: 311,1

P.f.: 330 °C - 350 °C

Ejemplo 46:

35

2-Amino-6-(2,6-difluoro-piridin-3-il)-5-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2,6-difluoropiridin-3-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

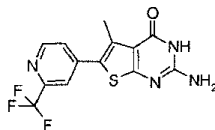
40 EM: 295,0

P.f.: 330 °C - 335 °C

45

Ejemplo 47:

2-Amino-5-metil-6-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



5

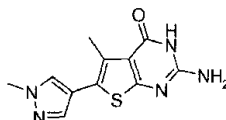
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo amarillo.

EM: 327,0

10 P.f.: 335 °C - 355 °C

Ejemplo 48:

2-Amino-5-metil-6-(2-metil-2H-imidazol-4-il)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



15

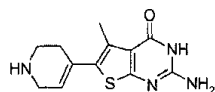
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

20 EM: 262,0

P.f.: 335 °C - 345 °C

Ejemplo 49:

25 2-Amino-5-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



30 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general C usando éster de pinacol del ácido N-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo naranja.

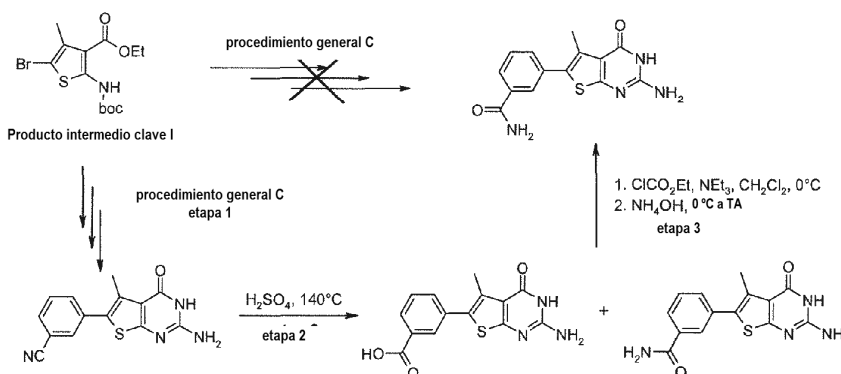
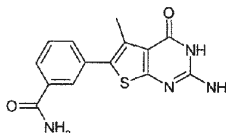
EM: 263,1

P.f.: 290 °C - 310 °C

Ejemplo 50:

35

3-(2-Amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzamida



Etapa 1:

El procedimiento para obtener el compuesto esperado empezó con el procedimiento general C usando ácido 3-carbamoilfenilborónico. Después del ciclado, se obtuvo 3-(2-amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo en lugar del compuesto deseado.

Etapa 2:

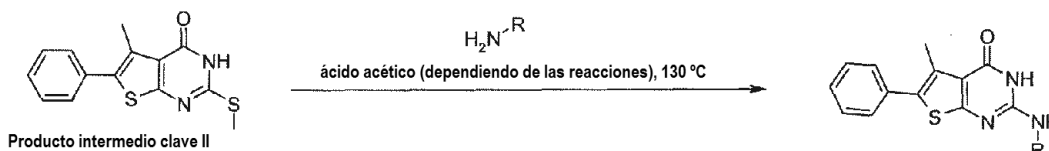
Se solubilizó 3-(2-amino-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo (100 mg, 0,35 mmoles, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado (12 ml) y se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de enfriarse, se añadió agua (10 ml) y el precipitado obtenido se filtró proporcionando una mezcla 60/40 de ácido y compuesto de amida.

Etapa 3:

La mezcla de la etapa 2 se puso en suspensión en diclorometano (6 ml). A 0 °C, se añadieron trietilamina (42 µl, 0,3 mmoles, 1,2 eq) y cloroforniato de etilo (26 µl, 0,28 mmoles, 1,1 eq). Después de 1 h a 0 °C, se añadió hidróxido de amonio disolución (15 ml) y la mezcla se agitó de 0 °C hasta temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó y se añadió agua (10 ml). El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío proporcionando el compuesto esperado como un polvo beis.

EM: 301,1

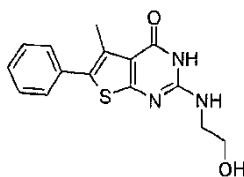
P.f.: descompone a 295 °C - 300 °C

Procedimiento general D

Se dispuso 5-metil-2-metilsulfanil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (Producto intermedio clave II) (1,3 g, 4,4 mmoles, 1 eq) en suspensión en la amina apropiada (3 ml) y dependiendo de las reacciones, en ácido acético (1 ml). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 h. Después de enfriarse, se añadió etanol (20 ml) y el precipitado se filtró, se aclaró con metanol, diclorometano y éter y se secó a vacío proporcionando el compuesto esperado (rendimiento del 10 % al 70 %).

Ejemplo 51:

2-(2-Hidroxi-etilamino)-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



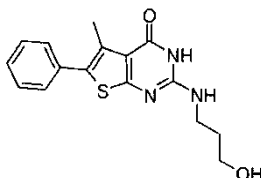
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando etanolamina y ácido acético. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 302,1

P.f.: 227 °C - 229 °C

Ejemplo 52:

2-(3-Hidroxi-propilamino)-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando 3-amino-propan-1-ol y ácido acético. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua. El precipitado obtenido se filtró y se aclaró con éter dietílico y diclorometano. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

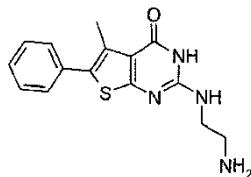
EM: 316,2

P.f.: 227 °C - 229 °C

Ejemplo 53:

2-(2-Amino-etilamino)-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

Producto intermedio clave III



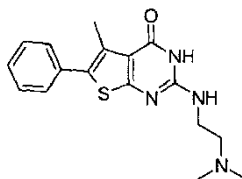
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando etilendiamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 301,1

P.f.: 192 °C - 194 °C

Ejemplo 54:

2-(2-Dimetilamino-etilamino)-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



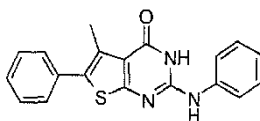
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando N,N-dimetiletilendiamina y ácido acético. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis.

EM: 329,2

P.f.: 199 °C - 201 °C

Ejemplo 55:

5-Metil-6-fenil-2-fenilamino-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



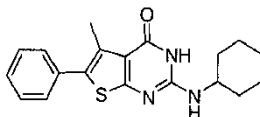
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando anilina y ácido acético. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 334,1

P.f.: 270 °C - 290 °C

Ejemplo 56:

2-Ciclohexilamino-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando ciclohexilamina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

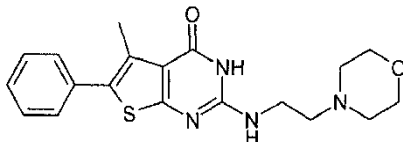
EM: 340,2

P.f.: 265 °C - 270 °C

5

Ejemplo 57:

5-Metil-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



10

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando 4-(2-aminoetil)morfolina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

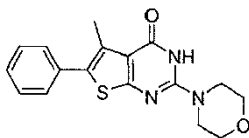
EM: 371,1

P.f.: 240 °C - 246 °C

15

Ejemplo 58:

5-Metil-2-morfolin-4-il-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



20

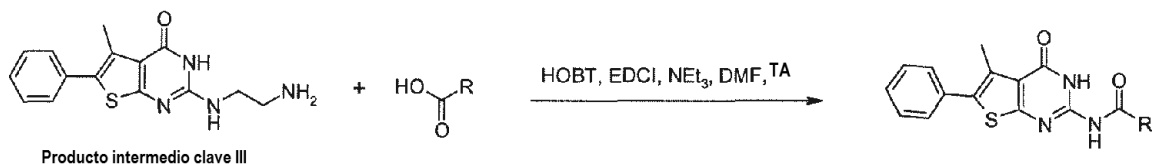
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general D usando morfolina. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 328,1

P.f.: 300 °C - 320 °C

25

Procedimiento general E



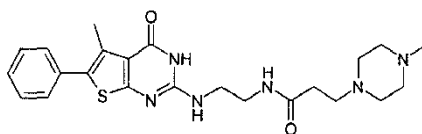
30

A una disolución de 2-(2-amino-etilamino)-5-metil-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (Producto intermedio clave III) (200 mg, 0,66 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (5 ml) se añadieron HOBT (180 mg, 1,33 mmoles, 2 eq), EDCI (255 mg, 1,33 mmoles, 2 eq), trietilamina (0,28 ml, 1,98 mmoles, 3 eq) y el ácido carboxílico apropiado (1,33 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (100/0 a 80/20) proporcionando el compuesto esperado (rendimiento del 10 al 40 %).

35

Ejemplo 59:

N-[2-(5-Metil-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-etil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida



45

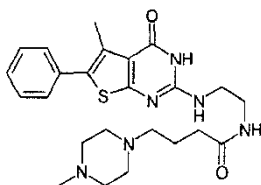
El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general E usando ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propiónico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

EM: 455,1

P.f.: 235 °C - 245 °C

Ejemplo 60:

5 N-[2-(5-Metil-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-tieno(2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-etil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-butiramida



10 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general E usando clorhidrato del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoico. El compuesto esperado se aisló como un polvo blanco.

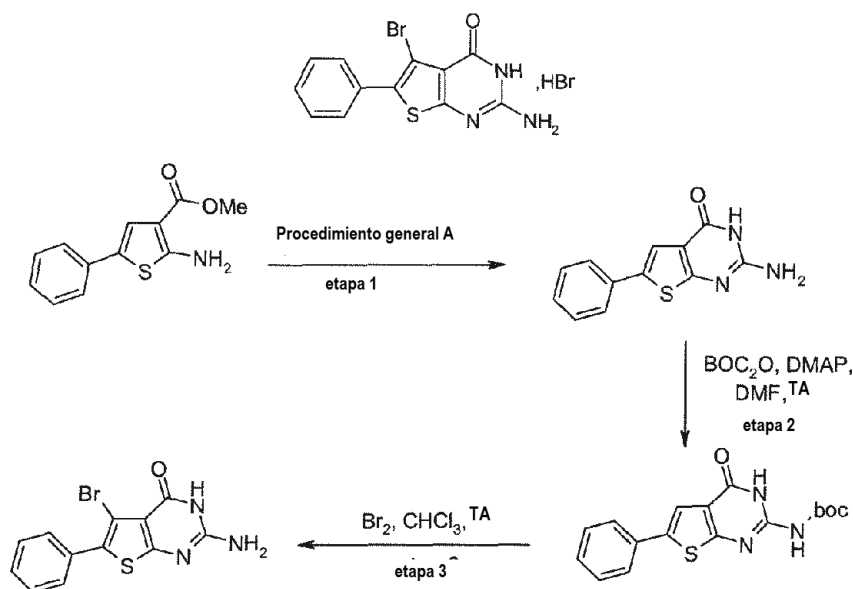
EM: 469,2

P.f.: 192 °C - 196 °C

Ejemplo 61:

15

2-Amino-5-bromo-6-fenil-3H-tieno [2,3-d]pirimidin-4-ona, sal de bromhidrato



Etapa 1:

20 El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis (3,5 g, rendimiento del 70 %).

Etapa 2:

25 A una solución de 2-amino-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (2,0 g, 8,2 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (100 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,6 g, 16,4 mmoles, 2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1,6 mmoles, 0,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió con diclorometano (20 ml). El sólido amarillo insoluble se separó por filtración y el filtrado se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 X 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol (100/0 a 80/20) proporcionando el éster terc-butílico del ácido (4-oxo-6-fenil-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-carbámico como un sólido amarillo claro (900 mg, rendimiento del 32 %).

Etapa 3:

35 El compuesto de la etapa 2 (350 mg, 1,0 mmol, 1 eq) se solubilizó en cloroformo (10 ml) y se añadió bromo (52 µl, 1,0 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más bromo (52 µl, 1,0 mmol, 1

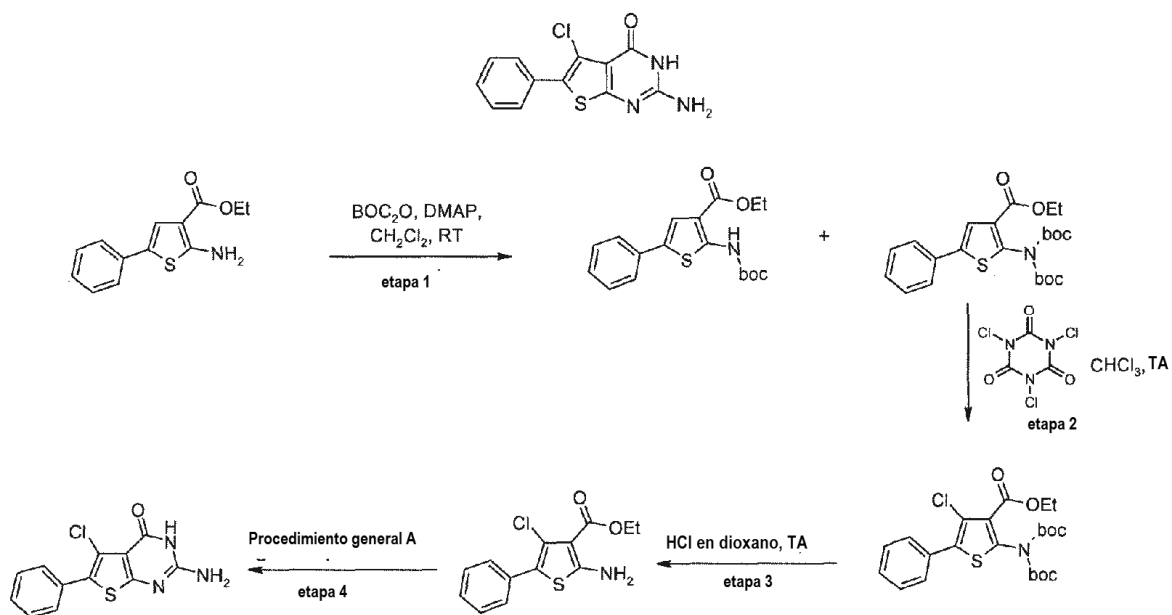
eq) y la mezcla se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se evaporó y el residuo se lavó con diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) proporcionando el compuesto esperado como un polvo beis (150 mg, rendimiento del 46 %).

EM: 324,1

5

Ejemplo 62:

2-Amino-5-cloro-6-fenil-3H-tieno [2,3-d]pirimidin-4-ona



10

Etapa 1:

A una disolución de éster etílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico (5,0 g, 20,2 mmoles, 1 eq) en diclorometano (40 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (6,6 g, 30,3 mmoles, 1,5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (247 mg, 2,0 mmoles, 0,1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 X 20 ml) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 90/10) proporcionando por separado éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico (1,9 g, rendimiento del 27 %) como un aceite amarillo y éster etílico del ácido bis(2-terc-butoxicarbonilamino)-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico (4,1 g, rendimiento del 45 %) como un polvo naranja claro.

15

20

Etapa 2:

A una disolución del compuesto de diBoc de la etapa 1 (3,1 g, 6,9 mmoles, 1 eq) en cloroformo (100 ml) se añadió ácido tricloroisocianúrico (640 mg, 2,8 mmoles, 0,4 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 90/10) proporcionando el compuesto esperado como un aceite naranja claro (1,1 g, rendimiento del 33 %).

25

30

Etapa 3:

El compuesto de la etapa 2 (950 mg, 2,0 mmoles, 1 eq) se solubilizó en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en diclorometano (10 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo (100/0 a 85/15) proporcionando el éster etílico del ácido 2-amino-4-cloro-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico como un aceite naranja claro (300 mg, rendimiento del 54 %).

35

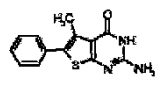

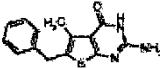
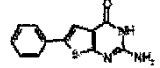
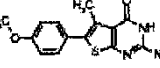
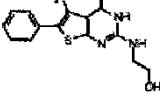
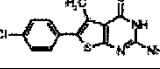
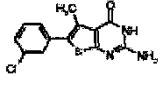
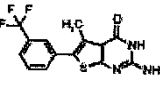
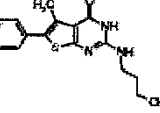
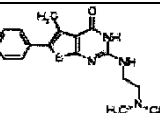
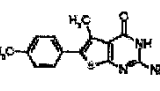
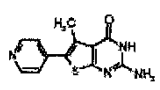
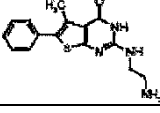

40

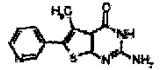
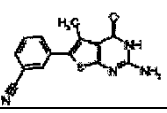
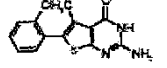
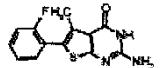
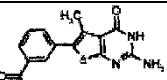
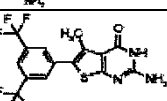
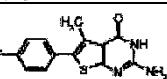
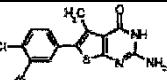
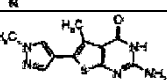
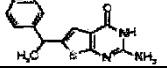
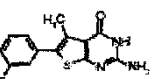
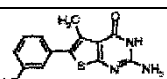
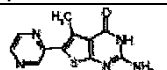
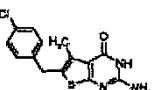
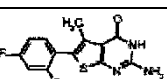
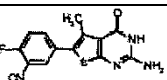
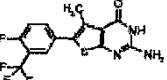
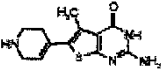
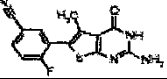
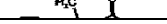
Etapa 4:

El compuesto esperado se obtuvo según el procedimiento general A usando éster etílico del ácido 2-amino-4-cloro-

5-fenil-tiofeno-3-carboxílico. El compuesto esperado se aisló como un polvo beis (175 mg, rendimiento del 61 %).
 EM: 278,0
 P.f. > 350°C

5 Datos de actividad para los compuestos que tienen la fórmula general (II)

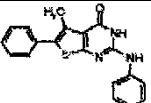
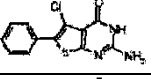
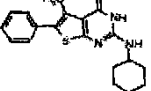
Molregno	estructura	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
SAV-7475		Biacore	Unión (RU)	10	94,5
		Biacore	KD (µM)		4,6
		CPE H3N2	reducción (%)	5	8,9
		Biacore PA-Nter	Unión (RU)	50	13,16
		CPE H3N2	CI50 (µM)		21
SAV-7517		Biacore	Unión (RU)	10	39,3
		Biacore	KD(µM)		13
		CPE H3N2	reducción (%)	10	-2,64
SAV-7521		Biacore	Unión (RU)	10	64,7
		Biacore	KD (µM)		6
		CPEH3N2	reducción (%)	25	33,6
SAV-7549		Biacore	Unión (RU)	10	65,5
		CPE H3N2	reducción (%)	50	-2,4
		Biacore	KD (µM)		8,8
SAV-7575		Biacore	Unión (RU)	10	35,9
		CPEH3N2	reducción (%)	20	9,02
		Biacore	KD (µM)		4
SAV-7577		Biacore	Unión (RU)	10	81,1
		Biacore	KD (µM)		6,8
		CPE H3N2	reducción (%)	20	2,85
SAV-7579		Biacore	Unión (RU)	10	21,4
		CPE H3N2	reducción (%)	20	11,3
		Biacore	KD (µM)		0,27
SAV-7580		Biacore	Unión (RU)	10	25,2
		CPE H3N2	reducción (%)	2	89,8
		CPE H3N2	CI50 (µM)		11
		Biacore	KD (µM)		8,9
SAV-75B1		Biacore	Unión (RU)	10	20,5
		CPE H3N2	reducción (%)	50	87,8
		Biacore	KD (µM)		1,4
		CPE H3N2	CI50 (µM)		17
SAV-7582		Biacore	Unión (RU)	10	102,9
		Biacore	KD (µM)		4,2
		CPE H3N2	reducción (%)	50	53,1
SAV-7583		Biacore	Unión (RU)	10	77,8
		CPEH3N2	reducción (%)	5	4,8
		Biacore	KD (µM)		68
SAV-7585		CPE H3N2	reducción (%)	2,5	28,9
		Biacore	Unión (RU)	10	29,2
		CPE H3N2	CI50 (µM)		3,5
		Biacore	KD (µM)		2
SAV-7586		CPE H3N2	reducción (%)	15	81,2
		Biacore	Unión (RU)	10	100,2
		Biacore	KD (µM)		12
		CPE H3N2	CI50 (µM)		5,3
SAV-7588		CPE H3N2	reducción (%)	5	2,2
		Biacore	Unión (RU)	10	110,6
		Biacore	KD (µM)		
SAV-7589		CPE H3N2	reducción (%)	50	63,1
		Biacore	Unión (RU)	10	88

Molregno	estructura	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
		Biacore	KD (μM)		10
		CPE H3N2	CI50 (μM)		27
SAV-7594		Biacore	KD (μM)		2
		Biacore	Unión (RU)	10	31,9
		CPE H3N2	reducción (%)	5	14,5
SAV-7596		CPE H3N2	CI50 (μM)		14
		Biacore	KD (μM)		11
		Biacore	Unión (RU)	10	29,6
SAV-7598		CPE H3N2	reducción (%)	5	13,6
		Biacore	Unión (RU)	10	21,3
		Biacore	KD (μM)		3,7
SAV-7599		CPE H3N2	reducción (%)	2	11,4
		CPE H3N2	reducción (%)	20	-0,7
		Biacore	Unión (RU)	12,5	65,3
SAV-7600		Biacore	KD (μM)		5,3
		CPE H3N2	reducción (%)	2	5,8
		Biacore	KD (μM)		
SAV-7601		Biacore	Unión (RU)	10	3,8
		CPE H3N2	reducción (%)	50	69,2
		Biacore	KD (μM)		1,1
SAV-7602		Biacore	Unión (RU)	10	44,3
		CPE H3N2	reducción (%)	20	67,9
		Biacore	KD (μM)		1,7
SAV-7603		Biacore	Unión (RU)	10	35,1
		CPE H3N2	reducción (%)	20	1,1
		Biacore	KD (μM)		42
SAV-7604		CPE H3N2	reducción (%)	20	-4,7
		Biacore	KD (μM)		6,4
SAV-7606		Biacore	KD (μM)		8
		CPE H3N2	reducción (%)	5	21,8
SAV-7607		Biacore	KD (μM)		5,4
		CPE H3N2	reducción (%)	2	-0,4
SAV-7608		Biacore	KD (μM)		5,7
		CPE H3N2	reducción (%)	10	3,8
SAV-7609		CPE H3N2 (insoluble)	reducción (%) insoluble		
SAV-7610		Biacore	KD (μM)		3,8
		CPE H3N2	reducción (%)	2	-1,6
		ALPHA screen	EC50 (μM)		0,62
SAV-7611		Biacore	KD (μM)		1,1
		CPEH3N2	reducción (%)	2	-1
SAV-7613		Biacore	KD (μM)		1,5
		CPE H3N2	reducción (%)	50	2,5
SAV-7614		Biacore	KD (μM)		190
		CPE H3N2	reducción (%)	50	10,6
SAV-7615		Biacore	KD (μM)		3
		CPE H3N2	reducción (%)	20	59,2
		CPE H3N2	CI50 (μM)		12
SAV-7616		Biacore	KD (μM)		3,1

ES 2 589 459 T3

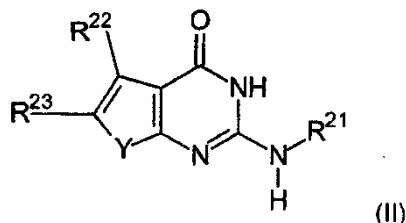
Molregno	estructura	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
		CPE H3N2	reducción (%)	10	68,7
		CPE H3N2	CI50 (µM)		34
SAV-7617		Biacore	KD (µM)		2
		CPE H3N2	reducción (%)	2	5,1
SAV-7618		Biacore	KD (µM)		0,65
		CPE H3N2	reducción (%)	50	77,4
		CPE H3N2	CI50 (µM)		43
SAV-7619		Biacore	KD (µM)		1,1
		CPE H3N2	reducción (%)	2	3,4
SAV-7620		Biacore	KD (µM)		
		CPE H3N2	reducción (%)	50	57,8
		CPE H3N2	CI50 (µM)		29
SAV-7621		Biacore	KD (µM)		
		CPE H3N2	CI50 (µM)		70
		CPE H3N2	reducción (%)	25	14,3
SAV-7622		Biacore	KD (µM)		2,4
		CPEH3N2	reducción (%)	2	6,2
SAV-7623		Biacore	KD (µM)		
		CPE H3N2	reducción (%)	5	1,9
SAV-7624		Biacore	KD (µM)		0,2
		CPE H3N2	CI50 (µM)		64
SAV-7625		Biacore	KD (µM)		12
		CPE H3N2	reducción (%)	2,5	-4
SAV-7626		Biacore	KD (µM)		6,4
		CPE H3N2	reducción (%)	25	-4,6
SAV-7627		Biacore	KD (µM)		4,2
		CPE H3N2	reducción (%)	50	71,2
		CPE H3N2	CI50 (µM)		10
SAV-7628		Biacore	KD(µM)		7,3
		CPE H3N2	reducción (%)	50	84,3
		CPE H3N2	CI50 (µM)		43
SAV-7629		Biacore	KD (µM)		61
		CPE H3N2	reducción (%)	50	38,3
		CPE H3N2	CI50 (µM)		35
SAV-7630		Biacore	KD (µM)		57
		CPE H3N2	reducción (%)	50	23,2
		CPE H3N2	CI50 (µM)		
SAV-7631		Biacore	KD (µM)		0,86
		CPE H3N2	reducción (%)	5	4
		CPE H3N2	CI50 (µM)		
SAV-7632		Biacore	KD (µM)		0,75
		CPE H3N2	reducción (%)	50	53
		CPEH3N2	CI50 (µM)		
SAV-7633		Biacore	KD (µM)		1,2
		CPE H3N2	reducción (%)	50	63,1
		CPEH3N2	CI50 (µM)		39
SAV-7637		CPE H3N2	reducción (%)	5	1,5

ES 2 589 459 T3

Molregno	estructura	tipo de actividad	criterio de valoración de la actividad	conc de actividad	resultado de la actividad
		CPE H3N2	CI50 (μM)		18
		Biacore	KD (μM)		1,1
SAV-7638		CPE H3N2	reducción (%)	5	8,7
		CPE H3N2	CI50 (μM)		
		Biacore	KD (μM)		
SAV-7639		CPE H3N2	reducción (%)	50	59,9
		CPE H3N2	CI50 (μM)		
		Biacore	KD (μM)		1,8
SAV-7640		CPE H3N12	reducción (%)	5	-3,2
		CPE H3N2	CI50 (μM)		
		Biacore	KD (μM)		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (II), opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, tautómero, racemato, enantiómero o diaestereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos,



en la que

Y es S;

R²¹ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heterociclilo, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -(CH₂)_p-OR²⁵ y -(CH₂)_p-NR²⁵R²⁶;

R²² está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -Hal, -CF₃ y -CN;

R²³ está seleccionado de -arilo, -heterociclilo, -cicloalquilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-arilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-heterociclilo y -C(-R²⁸)(-R²⁹)-cicloalquilo;

R²⁵ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂CH₂O)_r;

R²⁶ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆;

R²⁷ está seleccionado independientemente de -alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -Hal, -CF₃, -CN, -COOR²⁵, -OR²⁵, -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶, -C(O)-NR²⁵R²⁶ y -NR²⁵-C(O)-alquilo C₁₋₆;

R²⁸ y R²⁹ están seleccionados independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heterociclilo, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_q-arilo, -O-(CH₂)_q-heterociclilo y -O-(CH₂)_q-cicloalquilo;

o R²⁸ y R²⁹ son juntos =O -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

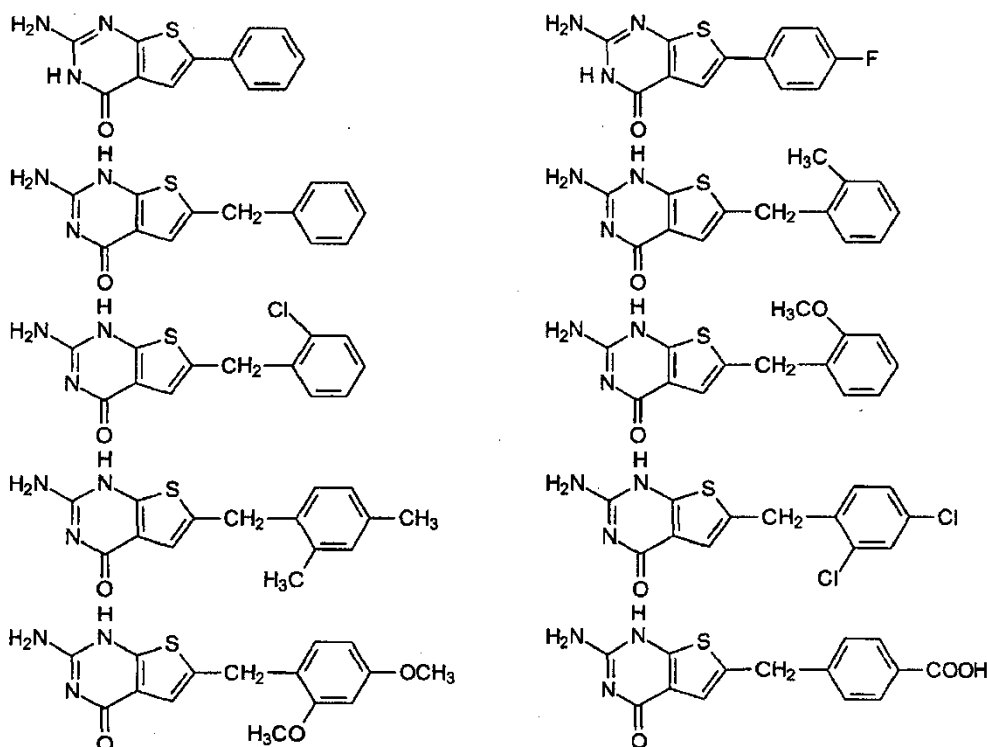
p es de 1 a 4;

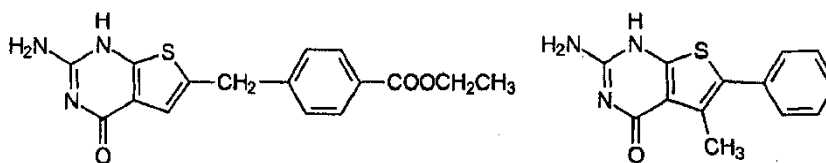
q es de 0 a 4; y

r es de 1 a 3;

en la que el grupo arilo, grupo heterociclilo y/o grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁷;

con la condición de que el compuesto no sea uno de los siguientes compuestos:





2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R²¹ es -H, -alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_p-OR²⁵.

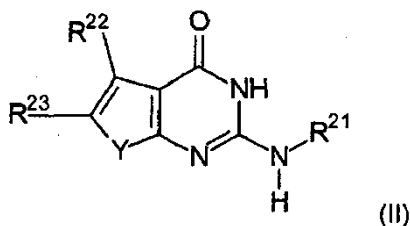
5 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R²² es -H, -alquilo C₁₋₆ o Hal.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R²³ es -(CH₂)_q-arilo; o -(CH₂)_q-heteroarilo, y en el que el grupo arilo y/o grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁷.

10 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R²³ es -fenilo, -bencilo o -piridilo y en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente de -Hal, -CF₃, -CN, -alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶, en la que R²⁵ y R²⁶ están seleccionados independientemente de H y -alquilo C₁₋₆.

15 6. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto que tiene la fórmula general (II), opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, tautómero, racemato, enantiómero o diaestereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos,



20 en la que

Y es S;

R²¹ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heterociclilo, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -(CH₂)_p-OR²⁵ y -(CH₂)_p-NR²⁵R²⁶;

R²² está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -Hal, -CF₃ y -CN;

R²³ está seleccionado de -arilo, -heterociclilo, -cicloalquilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-arilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-heterociclilo y -C(-R²⁸)(-R²⁹)-cicloalquilo;

R²⁵ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂CH₂O)_rH;

R²⁸ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆;

R²⁷ está seleccionado independientemente de -alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -Hal, -CF₃, -CN, -COOR²⁵, -OR²⁵, -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶, -C(O)-NR²⁵R²⁶ y -NR²⁵-C(O)-alquilo C₁₋₆;

R²⁸ y R²⁹ están seleccionados independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heterociclilo, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_q-arilo, -O-(CH₂)_q-heterociclilo y -O-(CH₂)_q-cicloalquilo;

o R²⁸ y R²⁹ son juntos =O, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

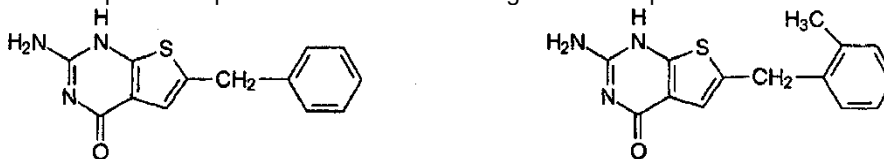
p es de 1 a 4;

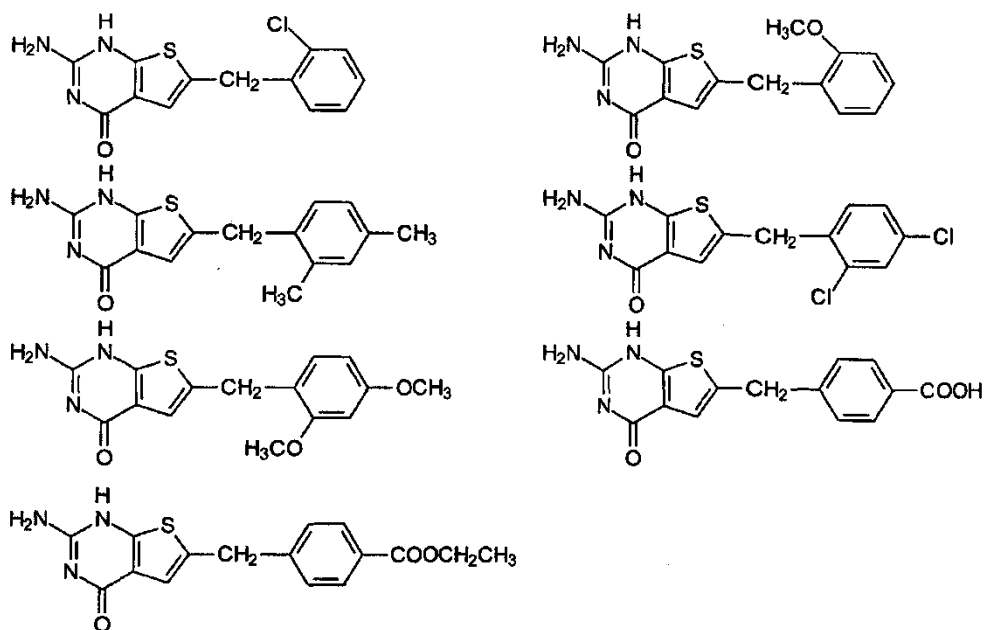
q es de 0 a 4; y

r es de 1 a 3;

40 en la que el grupo arilo, grupo heterociclilo y/o grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁷;

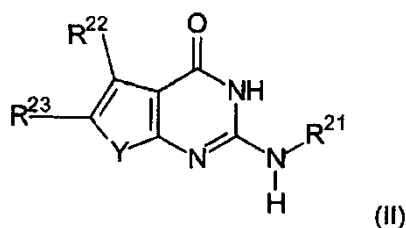
con la condición de que el compuesto no sea uno de los siguientes compuestos:





y opcionalmente uno o más excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

- 5 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que R²¹ es -H, -alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_p-OR²⁵.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, en la que R²² es -H, -alquilo C₁₋₆ o Hal.
9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que R²³ es -(CH₂)_q-arilo; o
 10 -(CH₂)_q-heteroarilo, y en la que el grupo arilo y/o grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o
 10 más sustituyentes R²⁷.
10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que R²³ es -fenilo, -bencilo o
 -piridilo y en la que los sustituyentes están seleccionados independientemente de -Hal, -CF₃, -CN, -alquilo C₁₋₆,
 15 -C(O)-alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶, en la que R²⁵ y R²⁶ están seleccionados independientemente de H y -alquilo
 C₁₋₆.
11. Un compuesto que tiene la fórmula general (II), opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo,
 20 tautómero, racemato, enantiómero o diaestereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos,



en la que

- 25 Y es S;
 R²¹ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heterociclilo, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -(CH₂)_p-OR²⁵ y
 -(CH₂)_p-NR²⁵R²⁶;
 R²² está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo, -Hal, -CF₃ y -CN;
 R²³ está seleccionado de -arilo, -heterociclilo, -cicloalquilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-arilo, -C(-R²⁸)(-R²⁹)-heterociclilo y
 -C(-R²⁸)(-R²⁹)-cicloalquilo;
 30 R²⁵ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂CH₂O)_n;
 R²⁶ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆;
 R²⁷ está seleccionado independientemente de -alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -Hal, -CF₃, -CN, -COOR²⁵, -OR²⁵,
 -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶, -C(O)-NR²⁵R²⁶ y -NR²⁵-C(O)-alquilo C₁₋₆;
 R²⁸ y R²⁹ están seleccionados independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heterociclilo,
 35 -(CH₂)_q-cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_q-arilo, -O-(CH₂)_q-heterociclilo y -O-(CH₂)_q-cicloalquilo;
 o R²⁸ y R²⁹ son juntos =O, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-;
 p es de 1 a 4;

q es de 0 a 4; y
r es de 1 a 3;

5 en la que el grupo arilo, grupo heterociclilo y/o grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{27} ;
en la que el compuesto es para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral.

10 12. El compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral se produce por Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae o Flaviviridae; más específicamente en el que la enfermedad viral es gripe.

13. El compuesto para su uso según la reivindicación 11 o 12, en el que R^{21} es -H, -alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_p-OR^{25}$.

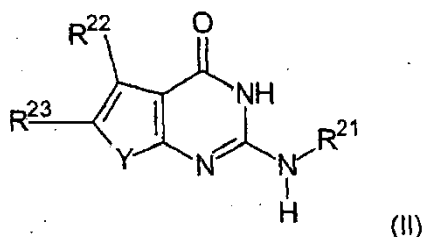
15 14. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que R^{22} es -H, -alquilo C_{1-6} o Hal.

20 15. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que R^{23} es $-(CH_2)_q$ -arilo; o $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, y en el que el grupo arilo y/o grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{27} .

25 16. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en el que R^{23} es -fenilo, -bencilo o -piridilo y en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente de -Hal, $-CF_3$, -CN, -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$, en la que R^{25} y R^{26} están seleccionados independientemente de H y -alquilo C_{1-6} , y opcionalmente uno o más excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

17. Una composición farmacéutica que comprende:

30 (i) un compuesto que tiene la fórmula general (II), opcionalmente en forma de una sal, solvato, polimorfo, tautómero, racemato, enantiómero o diaestereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos,



en la que

35 Y es S;
 R^{21} está seleccionado de -H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heterociclilo, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_p-OR^{25}$ y $-(CH_2)_p-NR^{25}R^{26}$;
 R^{22} está seleccionado de -H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, -Hal, $-CF_3$ y -CN;
40 R^{23} está seleccionado de -arilo, -heterociclilo, -cicloalquilo, $-C(-R^{28})(-R^{29})$ -arilo, $-C(-R^{28})(-R^{29})$ -heterociclilo y $-C(-R^{28})(-R^{29})$ -cicloalquilo;
 R^{25} está seleccionado de -H, -alquilo C_{1-6} y $-(CH_2CH_2O)_rH$;
 R^{26} está seleccionado de -H y -alquilo C_{1-6} ;
 R^{27} está seleccionado independientemente de -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , -Hal, $-CF_3$, -CN, $-COOR^{25}$, $-OR^{25}$, $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$, $-C(O)-NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{25}-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ;
45 R^{28} y R^{29} están seleccionados independientemente de -H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heterociclilo, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O- $-(CH_2)_q$ -arilo, -O- $-(CH_2)_q$ -heterociclilo y -O- $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo; o R^{28} y R^{29} son juntos =O $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;
p es de 1 a 4;
q es de 0 a 4; y
50 r es de 1 a 3;

en la que el grupo arilo, grupo heterociclilo y/o grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{27} ;

55 y
(ii) otro compuesto seleccionado de:

- (a) al menos un inhibidor de la polimerasa que es diferente del compuesto que tiene la fórmula general (II);
- (b) al menos una inhibidor de la neuraminidasa;

- (c) al menos un inhibidor del canal M2;
- (d) al menos un inhibidor de la alfa-glucosidasa;
- (e) al menos un ligando de otra diana de la gripe; y
- (f) al menos un medicamento seleccionado de antibióticos, agentes antiinflamatorios, inhibidores de la lipoxigenasa, ligandos EP, ligandos de la bradiquinina y ligandos cannabinoides;

5

y opcionalmente uno o más excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

18. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad viral.

10

19. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 18, en la que la enfermedad viral se produce por Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae o Flaviviridae; más específicamente en la que la enfermedad viral es la gripe.

15