



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-2730

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INHIBIDORES DE POLIMERASA VIRAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/4439
A 61 P 31/14

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-002730- -00000-0000
 Fea: 2007-01-12 18:08:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
 TRL 11 PATENTEYS
 EYE 375 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folio: 261

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:
1
☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM**
INTERNATIONAL GmbH ✓
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de República Federal de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
 55216 Ingelehm,
 República Federal de Alemania

Domicilio: 55216 Ingelehm,
 República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@camvp.com.
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P 31.929
4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Pierre L. BEAULIEU** ✓
 2100 Cunard Street, Laval,
 Québec H7S 2G5,
 Canadá

3. **Stephen KAWAI** ✓
 2100 Cunard Street, Laval,
 Québec H7S 2G5,
 Canadá

5. **Timothy A. STAMMERS** ✓
 2100 Cunard Street, Laval,
 Québec H7S 2G5,
 Canadá

7. **Youla S. TSANTRIZOS** ✓
 2100 Cunard Street, Laval,
 Québec H7S 2G5,
 Canadá

2. **Christian BROCHU** ✓
 2100 Cunard Street, Laval,
 Québec H7S 2G5,
 Canadá

4. **Jean RANCOURT** ✓
 2100 Cunard Street, Laval,
 Québec H7S 2G5,
 Canadá

6. **Bounkham THAVONEKHAM** ✓
 2100 Cunard Street, Laval,
 Québec H7S 2G5,
 Canadá

5
PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/CA2005/001103 ✓

 Fecha: 15 de julio de 2005 ✓

 Publicación Internacional No. WO 2006/007693 A1 ✓

 Fecha: 26 de enero de 2006 ✓

6
Título (54)

INHIBIDORES DE POLIMERASA VIRAL

7
Clasificación Internacional (51) C07D 417/04

2

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud,
	SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>18 de julio de 2004</u>	<u>60/588,670</u>

9

Comprobante de pago No.: 07- 1.769 Fecha: 10 de enero de 2007

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.

☐

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☒

Arte final 12x12

☐

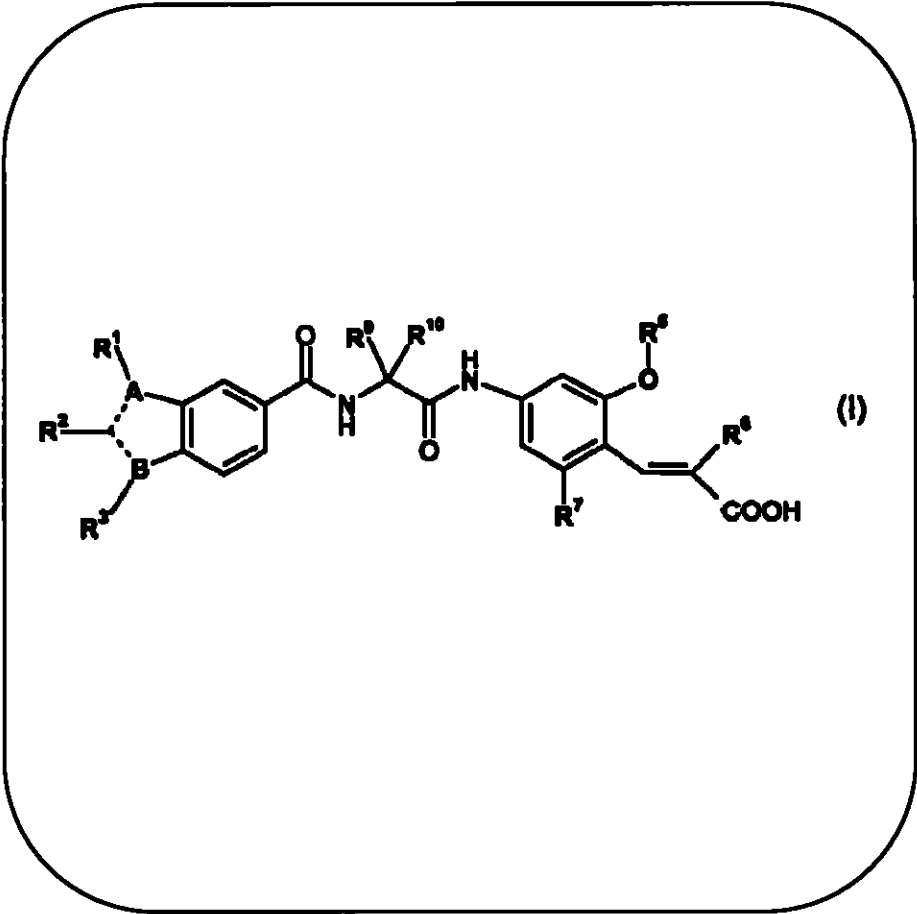
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

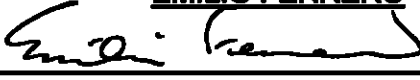
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/007693 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

**REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY**

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY**

por el presente nombramos a **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo u tercer suplente en su caso.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; and **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and, in case of impediment, the appropriate certificate. If any of the appointees were to be definitively absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of exercising will mean the exercise of the representation by the said alternate in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts. The said attorneys will exercise the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or form, and unfair competition; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, and suits of defense, where action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM

In/en **INTERNATIONAL GMBH**

Dr. Dieter Laudien
Signature

Dr. Gerhard Huber
Firma

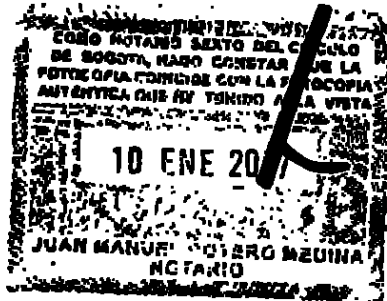
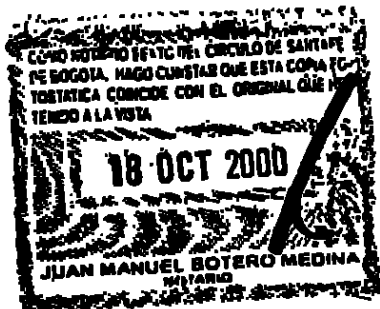
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerció su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseltige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.

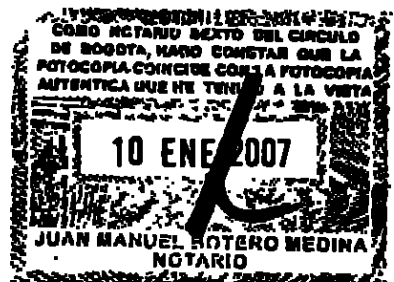
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JV Kost O. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 881
DM 20,-
Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul Tüllentz
(Dr. Hans Paul Tüllentz)

Amtsinspektor



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

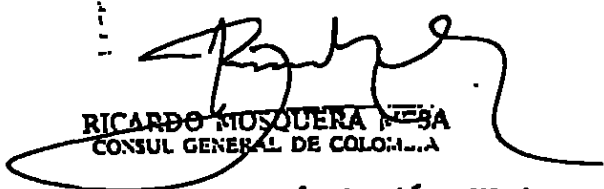
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

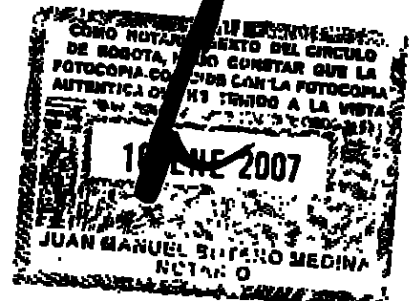
quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$	1 x DM 1,60





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

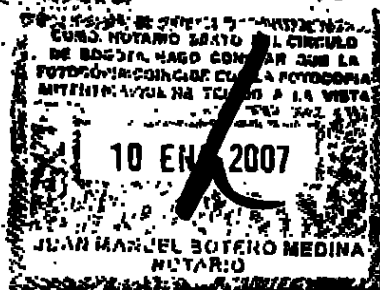
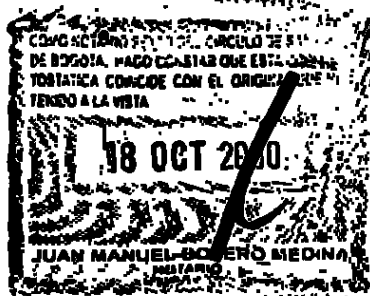
Receivido
15 OCT 2006

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1700 ENE - 11 A 11:44

OFICINA DE ASISTENCIA
BOGOTÁ D.C.

DEL C.E. DE REGISTRO Y
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



COPIA AUTÉNTICA DEL ORIGINAL
RECEBIDA EN BOGOTÁ D.C.
Resolución No. 574 del 10 de octubre de 2006

1-04-5133-1027

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

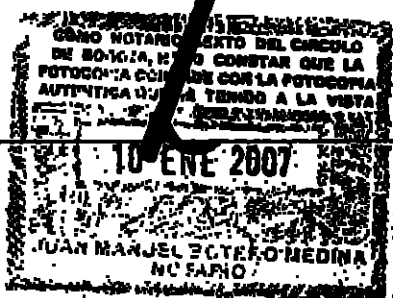
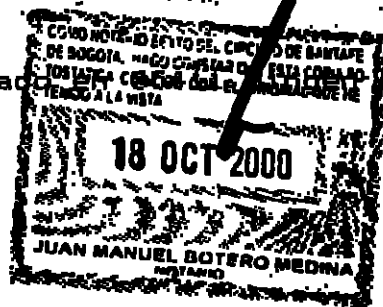
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

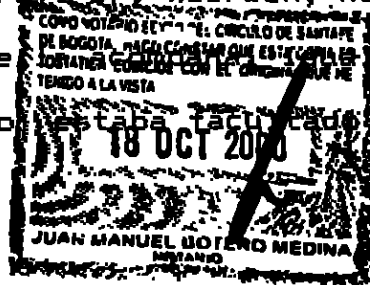
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

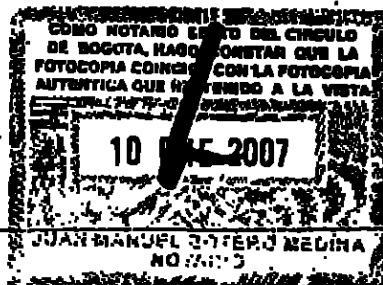
(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



10

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible.

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor: DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 de 18 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

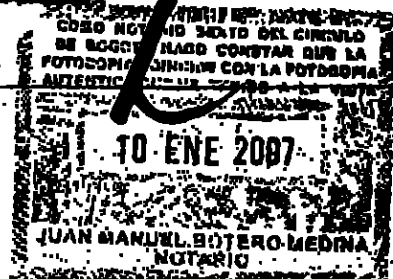
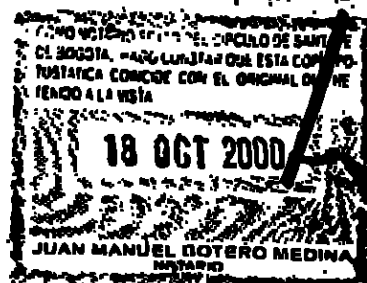
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ AMBAGUA DE HEREDIA

TRADUCTORA E INTERPRETE JURADA

BOGOTÁ, D.C. 19573 Minutario



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Juan Manuel Notero Medina

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



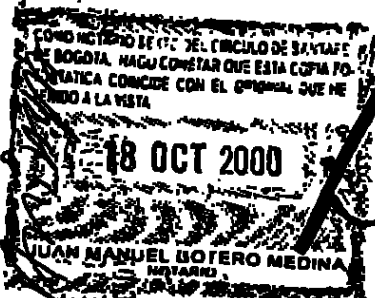
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

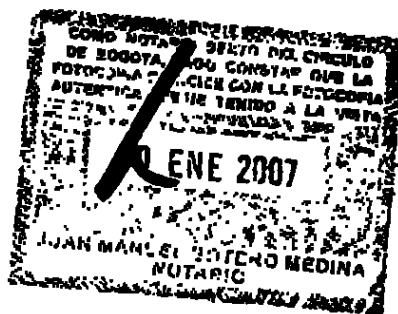
JEFE DE NOTARIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

601911



CUYA FIRMA
CORRESPONDE
A LAS FUNCIONES



TELEFAX (57) (1) 3244830
TELE: 43479 CAVE CO
17317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

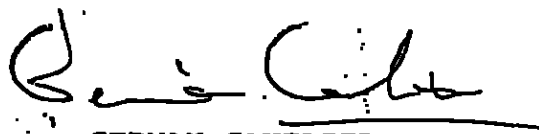
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas...

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

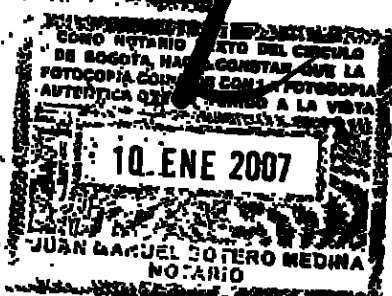
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



...2e-780-2

12
**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MONTREAL, CANADA**

AUTENTICACION No. 1280

El suscrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

Que MICHEL POULIN quien firma y otorga autenticidad al presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada el cargo de SECRETARIO DE LA CAMARA DE NOTARIOS DE QUEBEC - CANADA, jurisdicción de este Consulado General, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

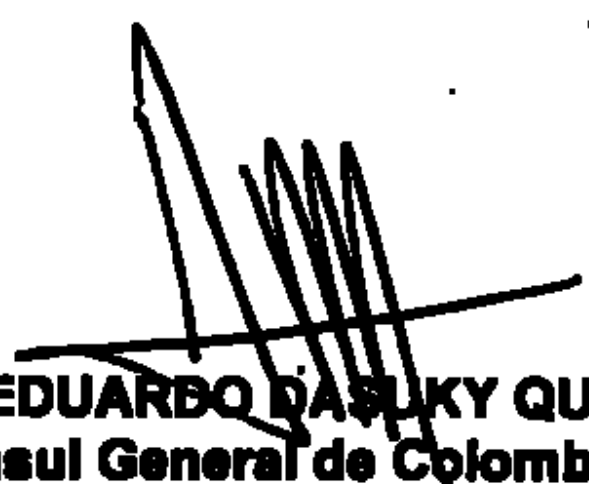
El Cónsul no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento.

Montreal, 30 de Noviembre de 2006

Derechos Pagados: US\$24.00

Fondo Rotatorio: US\$15.00

Impuesto de Timbre : US\$9.00


**HATEM EDUARDO DASUKY QUICENO
Cónsul General de Colombia
Montreal, Canadá**

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENF 1996

Ante M^e, PABLO XIENDEZ BATAJAS S.

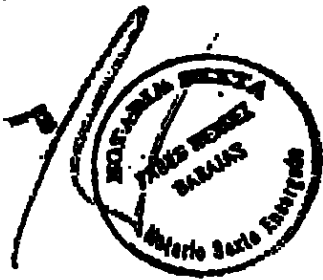
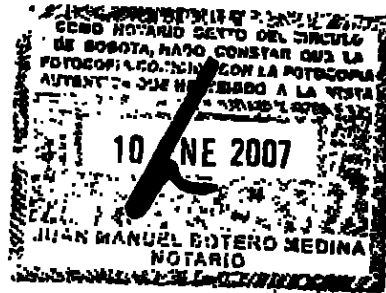
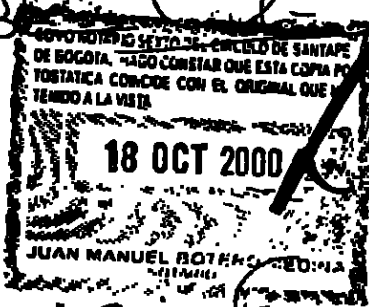
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quian(es) exhibió(ron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliada(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento son la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

503507
William Dawley
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

2006 DEC 21 P 12:50

Lucas
**JEFE DE LEGALIZACIONES
- VIAFE DE BOGOTÁ D.C.**



CANADA
PROVINCE OF QUEBEC

I, the undersigned, Michel Poulin, Secretary of the *Chambre des notaires du Québec*, a professional order duly constituted in virtue of the *Notarial Act* and the *Professional Code*, having its Head Office at Montreal, do hereby certify under my oath of office:

THAT Mtre Jean Yves Lacasse, Notary at Montreal, is a member of the *Ordre des notaires du Québec* since the 2nd day of July 1986, date of his entry on the Roll of the Order;

That since that date, Mtre Lacasse has always been entered on the Roll of the *Chambre des notaires du Québec*;

THAT his signature affixed to the attached document corresponds to that filed in my office in accordance with the *Notarial Act*.

IN WITNESS WHEREOF, I have signed the present certificate at Montreal, on this Thursday, November 30, 2006.

Michel Poulin, Notary
Secretary



Membre de l'Union internationale des notariats latins

14

CAVELIER

374

AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo. (nosotros) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

1. Timothy A. STAMMERS
2. Bounkham THAVONEKHAM
3. Youla S. TSANTRIZOS

1. Timothy A. STAMMERS
2. Bounkham THAVONEKHAM
3. Youla S. TSANTRIZOS

Domiciliado(s)

en

1. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
2. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
3. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada

of

1. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
2. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
3. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

Inhibidores de polimerasa viral

"Viral polymerase inhibitors"

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(amos), sin limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim International GmbH**

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Alemania

Germany

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 23rd day of November 2006.

en/in Canada, Quebec, Canada

Firma/Signature

[Signature]
Timothy A. STAMMERS
[Signature]
Youla S. TSANTRIZOS

SWORN BEFORE ME
IN MONTREAL, QC, CANADA
ON THIS NOV 23 2006
[Signature] Bounkham THAVONEKHAM
JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE

SWORN BEFORE ME
IN MONTREAL, QC, CANADA
ON THIS NOV 29 2006
[Signature]
JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE

NOV 23 2006

JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE

NOV 29 2006

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

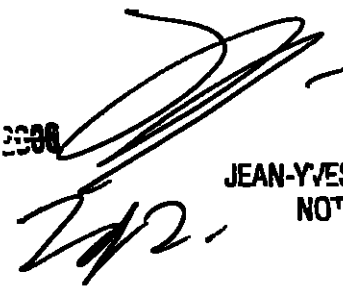
1. Country:
This public document

2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature
.....


NOV 29 2006
NOV 29 2006
JEAN-YVES LACASSE
NOTARY

NOV 23 2006

JEAN-YVES LACASSE
NOTARY

TRADUCCIÓN OFICIAL 349/2006 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO 1) **TIMOTHY A. STAMMERS**, 2) **BOUNKHAM THAVONEKHAM**; 3) **YOULA S. TSANTRIZOS**; TODOS DOMILIADOS EN 2100, CUNARD STREET, LAVAL, QUÉBEC H7S 2G5, CANADA, **INHIBIDORES DE POLIMERASA VIRAL**. ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE ALEMANIA, DOMICILIADA EN **BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM, ALEMANIA**, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO HOY 23 DE NOVIEMBRE DE 2006 EN LAVAL, QUÉBEC, CANADA.

FIRMADO: **TIMOTHY A. STAMMERS, BOUNKHAM THAVONEKHAM Y YOULA S. TSANTRIZOS**

JURAMENTADO ANTE MI EN MONTREAL, QUEBEC, Canada HOY 29 DE NOVIEMBRE DE 2006.

CANADA, PROVINCIA DE QUÉBEC

Yo, el abajo firmante, Michel Poulin, secretario de la cámara de notarios de Québec, una orden profesional debidamente constituida por virtud de la ley notarial y el código profesional, con oficina principal en Montreal, certifico bajo juramento que

El señor **JEAN YVES LACASSE**, notario de Montreal, es miembro de la orden de notarios de Québec desde el 2 de julio de 1986, fecha de su ingreso a la lista de la orden

Que desde esa fecha, el señor Lacasse siempre ha estado incluido en la lista de la Cámara de notarios de Québec;

Que su firma que aparece en el documento adjunto corresponde a la radicada en mi oficina de conformidad con la ley notarial.

En testimonio de lo cual, he firmado este certificado en Montreal hoy jueves 30 de noviembre de 2006. Firmado: Michel Poulin, notario, secretario.

TOUR DE BOURSE 800, PLACE-VICTORIA, BUREAU 700, CASE POSTALE 162, MONTREAL, QUEBEC

SELLO FIJADO POR EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MONTREAL, CANADA, AUTENTICACIÓN 1280, DE FECHA 30 DE NOVIEMBRE DE 2006 PARA AUTENTICAR LA FIRMA Y CARGO DE MICHEL POULIN. FIRMADO HAREM EDUARDO DASUKY QUICENO, CÓNsul GENERAL DE COLOMBIA EN MONTREAL, CANADA.

SELLO FIJADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DILIGENCIA 503580 DEL 21 DE DICIEMBRE DE 2006 PARA AUTENTICAR LA FIRMA DE HAREM DASUKY. FIRMADO : JEFE DE LEGALIZACIONES, SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLO-9155-841-059-0

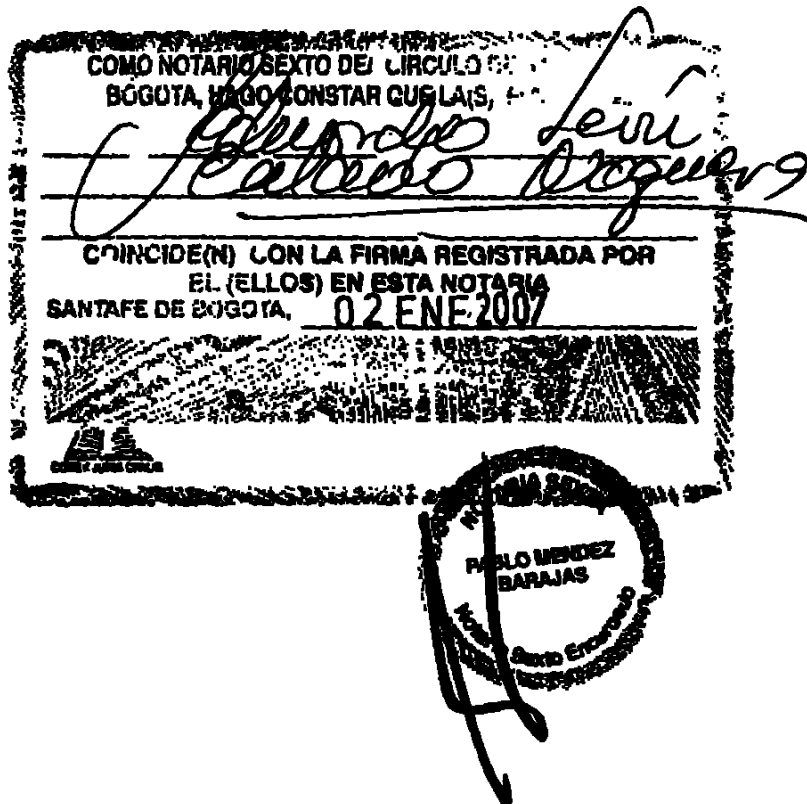
WPCL002G ID 8383

Bogotá, 29 de diciembre de 2006.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Quiceno
"TRADUCTOR OFICIAL"
C.O.B. - F.P.C. - C.S.G.
Dec. 54: 1994, 1995 y 1996

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 JAN -2 P 12:45
JCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
505024
C.A. como
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS





18

**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MONTREAL, CANADA**

AUTENTICACIÓN No. 1279

El suscrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

Que MICHEL POULIN quien firma y otorga autenticidad al presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada el cargo de SECRETARIO DE LA CAMARA DE NOTARIOS DE QUEBEC - CANADA, jurisdicción de este Consulado General, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento.

Montreal, 30 de Noviembre de 2006

**Derechos Pagados: US\$24.00
Fondo Rotatorio: US\$15.00
Impuesto de Timbre : US\$9.00**

**HATEM EDUARDO DASUKY QUICENO
Cónsul General de Colombia
Montreal, Canadá**



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

503579
Robert D. Dancy
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 DEC 21 P 12:50

UCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
EMBAJADA DE BOGOTÁ D.C.



CANADA
PROVINCE OF QUEBEC

I, the undersigned, Michel Poulin, Secretary of the *Chambre des notaires du Québec*, a professional order duly constituted in virtue of the *Notarial Act* and the *Professional Code*, having its Head Office at Montreal, do hereby certify under my oath of office:

THAT Mtre Jean Yves Lacasse, Notary at Montreal, is a member of the *Ordre des notaires du Québec* since the 2nd day of July 1986, date of his entry on the Roll of the Order;

That since that date, Mtre Lacasse has always been entered on the Roll of the *Chambre des notaires du Québec*;

THAT his signature affixed to the attached document corresponds to that filed in my office in accordance with the *Notarial Act*.

IN WITNESS WHEREOF, I have signed the present certificate at Montreal, on this Thursday, November 30, 2006.

Michel Poulin, Notary
Secretary



Membre de l'Union internationale du notariat latin

Tour de la Bourse, 800, Place-Victoria, bureau 200, boîte postale 182, Montréal (Québec) H4Z 1L8
Téléphone : (514) 878-1793 • Télécopieur : (514) 878-1823
admin@cdnq.org

81889

CAVELIER

374

20

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, S - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

1. Pierre L. BEAULIEU
2. Christian BROCHU
3. Stephen KAWAI
4. Jean RANCOURT

1. Pierre L. BEAULIEU
2. Christian BROCHU
3. Stephen KAWAI
4. Jean RANCOURT

Domiciliado(s)

en

1. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
2. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
3. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
4. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada

of

1. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
2. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
3. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada
4. 2100, Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5, Canada

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

Inhibidores de Polimerasa Viral

"Viral polymerase inhibitors"

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Boehringer Ingelheim International GmbH

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Alemania

Germany

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania

Domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 23rd DAY OF NOVEMBER 2006

en/in Canada, Quebec, Canada

Firma/Signature



Pierre L. BEAULIEU



Stephen KAWAI



Christian BROCHU



Jean RANCOURT

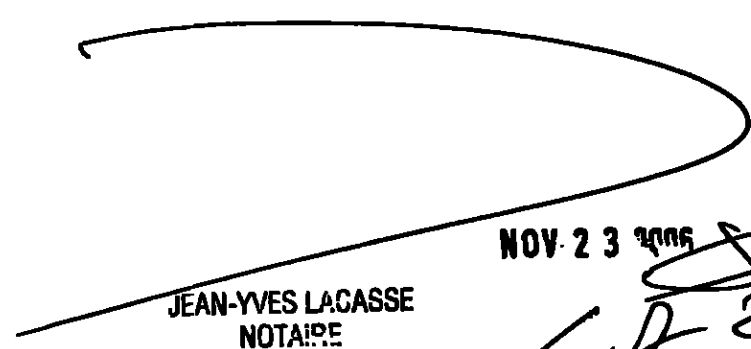
CAVELIER ABOGADOS

WPP0001-374

SWORN BEFORE ME
IN MONTREAL, QC, CANADA
ON THIS

NOV 23 2006


JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE


JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE

NOV 23 2006

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 23rd day of November
2006 before me, a Notary Public of

Quebec, Canada
personally appeared P.L. Bessy, C. Bessy,
S. Kauri and J. Rancourt

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE

NOV 23 2006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
- This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

NOV 23 2006

JEAN-YVES LACASSE
NOTAIRE

[Signature]

TRADUCCIÓN OFICIAL 348/2006 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO 1) PIERRE L. BEAULIEU, 2) CHRISTIAN BROCHU; 3) STEPHEN KAWAI; 4) JEAN RANCOURT; TODOS DOMILIADOS EN 2100, CUNARD STREET, LAVAL, QUÉBEC H7S 2G5, CANADA, INHIBIDORES DE POLIMERASA VIRAL. ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE ALEMANIA, DOMICILIADA EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM, ALEMANIA, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO HOY 23 DE NOVIEMBRE DE 2006 EN LAVAL, QUÉBEC, CANADA. FIRMADO: PIERRE L. BEAULIEU, CHRISTIAN BROCHU, STEPHEN HAWAI Y JEAN RANCOURT.

JURAMENTADO ANTE MI EN MONTREAL, QUEBEC, Canada HOY 23 DE NOVIEMBRE DE 2006.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y ESPAÑOL, DE FECHA 23 DE NOVIEMBRE DE 2006, PARA CERTIFICAR ANTE MI, NOTARIO PÚBLICO DE QUÉBEC, CANADA LA COMPARECENCIA DE (VARIOS NOMBRES ILEGIBLES)

PARA FIRMAR EL DOCUMENTO PRECEDENTE Y QUIENES TIENEN LA CAPACIDAD LEGAL PARA FIRMARLO.

23 DE NOVIEMBRE DE 2006

FIRMADO: JEAN-YVES LACASSE, NOTARIO

CANADA, PROVINCIA DE QUÉBEC

Yo, el abajo firmante, Michel Poulin, secretario de la cámara de notarios de Québec, una orden profesional debidamente constituida por virtud de la ley notarial y el código

profesional, con oficina principal en Montreal, certifico bajo juramento que

El señor JEAN YVES LACASSE, notario de Montreal, es miembro de la orden de notarios de Québec desde el 2 de julio de 1986, fecha de su ingreso a la lista de la orden

Que desde esa fecha, el señor Lacasse siempre ha estado incluido en la lista de la Cámara de notarios de Québec;

Que su firma que aparece en el documento adjunto corresponde a la radicada en mi oficina de conformidad con la ley notarial.

En testimonio de lo cual, he firmado este certificado en Montreal hoy jueves 30 de noviembre de 2006. Firmado: Michel Poulin, notario, secretario.

TOUR DE BOURSE 800, PLACE-VICTORIA, BUREAU 700, CASE POSTALE 162, MONTREAL, QUEBEC

SELLO FIJADO POR EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MONTREAL, CANADA, AUTENTICACIÓN 1279, DE FECHA 30 DE NOVIEMBRE DE 2006 PARA AUTENTICAR LA FIRMA Y CARGO DE MICHEL POULIN. FIRMADO HAREM EDUARDO DASUKY QUICENO, CÓNsul GENERAL DE COLOMBIA EN MONTREAL, CANADA.

SELLO FIJADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DILIGENCIA 503579 DEL 21 DE DICIEMBRE DE 2006 PARA AUTENTICAR LA FIRMA DE HAREM DASUKY. FIRMADO : JEFE DE LEGALIZACIONES, SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLO-9155-841-059-0

WPCL002G ID 8381.

Bogotá, 29 de diciembre de 2006.

Eduardo Calado H.
Eduardo Calado H. Notario
"TRADUCTO" 27/12/06
SMB - HPC. CSB
Dec. 541. Feb. 10 de 1979

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JAN -2 P 12:46

ues

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

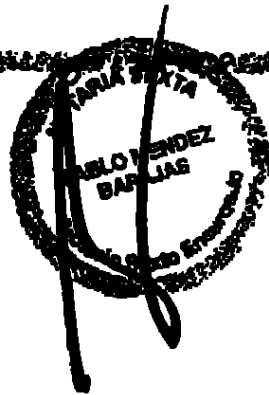
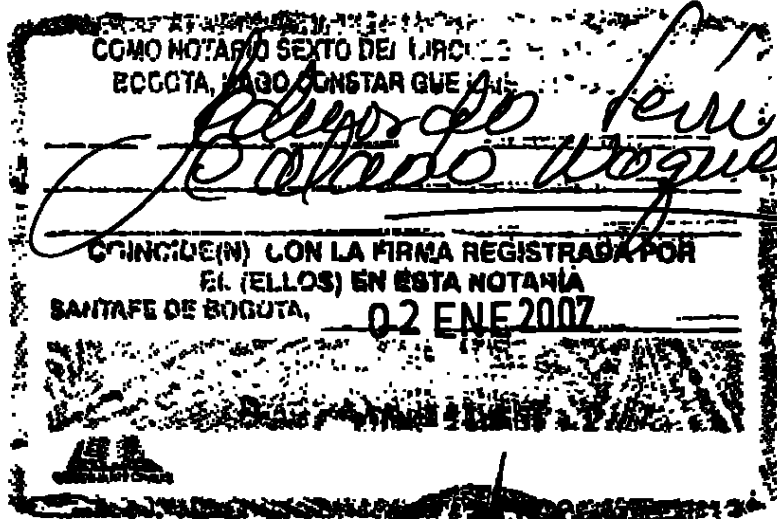
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Donato

505025

Carmon

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
26 January 2006 (26.01.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/007693 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/04,
A61P 31/14, A61K 31/4439, 31/506, 31/497, 31/4155,
31/404, 31/427, C07D 209/42, 401/04, 403/04, 405/04,
409/04Québec H7S 2G5 (CA). THAVONEKHAM, Bounkham
[CA/CA]; 2100 Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5
(CA). TSANTRIZOS, Youla, S. [CA/CA]; 2100 Cunard
Street, Laval, Québec H7S 2G5 (CA).(21) International Application Number:
PCT/CA2005/001103(74) Agent: BERNIER, Louise, G.; Boehringer Ingelheim
(Canada) Ltd., 2100 Cunard Street, Laval, Québec H7S
2G5 (CA).

(22) International Filing Date: 15 July 2005 (15.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/588,670 16 July 2004 (16.07.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GmbH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
(DE).(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GmbH & Co KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Inventors; and

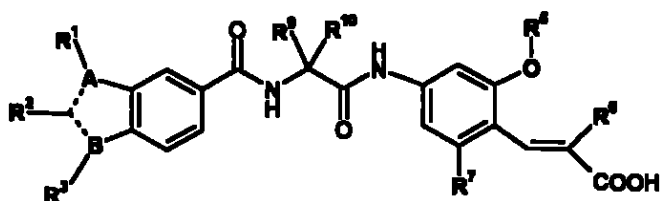
(75) Inventors/Applicants (for US only): BEAULIEU,
Pierre, L. [CA/CA]; 2100 Cunard Street, Laval, Québec
H7S 2G5 (CA). BROCHU, Christian [CA/CA]; 2100
Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5 (CA). KAWAI,
Stephen [CA/CA]; 2100 Cunard Street, Laval, Québec
H7S 2G5 (CA). RANCOURT, Jean [CA/CA]; 2100
Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5 (CA). STAM-
MERS, Timothy, A. [CA/CA]; 2100 Cunard Street, Laval,(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: VIRAL POLYMERASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: A compound, represented by for-
mula (I) or an enantiomer, diastereoisomer or tau-
tomer thereof: wherein either A or B is nitrogen
and the other B or A is C, and the radicals R¹, R²,
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are as defined herein, or
a salt, ester or derivative thereof as viral polymerase
inhibitors. The compound is used as an inhibitor
of RNA dependent RNA polymerases, particularly

those viral polymerases within the Flaviviridae family, more particularly to HCV polymerase.

22
b

VIRAL POLYMERASE INHIBITORS

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to inhibitors of RNA dependent RNA polymerases, particularly
5 those viral polymerases within the Flaviviridae family, more particularly to HCV
polymerase.

BACKGROUND OF THE INVENTION

About 30,000 new cases of hepatitis C virus (HCV) infection are estimated to occur in
10 the United States each year (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice,
C.M.; 2000; *J. Virol.* 74: 2046-2051). HCV is not easily cleared by the hosts'
immunological defences; as many as 85% of the people infected with HCV become
chronically infected. Many of these persistent infections result in chronic liver disease,
including cirrhosis and hepatocellular carcinoma (Hoofnagle, J.H.; 1997; *Hepatology*
15 26: 15S-20S). There are an estimated 170 million HCV carriers world-wide, and HCV-
associated end-stage liver disease is now the leading cause of liver transplantation. In
the United States alone, hepatitis C is responsible for 8,000 to 10,000 deaths
annually. Without effective intervention, the number is expected to triple in the next 10
to 20 years. There is no vaccine to prevent HCV infection.

20 Currently, the only approved therapy for patients chronically infected with HCV is
treatment with interferon or a combination of interferon and ribavirin. Recently,
pegylated versions of interferon (peginterferon alpha-2a (Pegasys™, Roche) and
peginterferon alpha-2b (PEG-Intron™, Schering)) have been approved for marketing
25 in some countries for treatment of chronic hepatitis C infection, both alone and in
combination with ribavirin. However, it has been reported that these therapies achieve
a sustained response in fewer than 60% of cases.

HCV belongs to the family *Flaviviridae*, genus *Hepacivirus*, which comprises three
30 genera of small enveloped positive-strand RNA viruses (Rice, C.M.; 1996;
"Flaviviridae: the viruses and their replication"; pp. 931-980 in *Fields Virology*, Fields,
B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
Pa.). The 9.6 kb genome of HCV consists of a long open reading frame (ORF) flanked
by 5' and 3' non-translated regions (NTR's). The HCV 5' NTR is 341 nucleotides in
35 length and functions as an internal ribosome entry site for cap-independent translation

24
26

initiation (Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; *Semin. Virol.* 8: 274-288). The HCV polyprotein is cleaved co- and post-translationally into at least 10 individual polypeptides (Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 242: 55-84). Cleavage of the structural proteins in the N-terminal portion of the polyprotein is mediated by signal peptidases. Two viral proteases mediate downstream cleavages to produce non-structural (NS) proteins that function as components of the HCV RNA replicase. The NS2-3 protease spans the C-terminal half of the NS2 and the N-terminal one-third of NS3 and catalyses *cis* cleavage of the NS2/3 site. The same portion of NS3 also encodes the catalytic domain of the NS3-4A serine protease that cleaves at four downstream sites. The C-terminal two-thirds of NS3 is highly conserved amongst HCV isolates, with RNA-binding, RNA-stimulated NTPase, and RNA unwinding activities. Although NS4B and the NS5A phosphoprotein are also likely components of the replicase, their specific roles are unknown. The C-terminal polypeptide cleavage product, NS5B, is the elongation subunit of the HCV replicase possessing RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) activity (Behrens, S.E.; Tomel, L.; DeFrancesco, R.; 1996; *EMBO J.* 15: 12-22; and Lohmann, V.; Kömer, F.; Herlan, U.; Bartenschlager, R.; 1997; *J. Virol.* 71: 8416-8428). It has been recently demonstrated that mutations destroying NS5B activity abolish infectivity of RNA in a chimp model (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* 74: 2048-2051).

The development of new and specific anti-HCV treatments is a high priority, and virus-specific functions essential for replication are the most attractive targets for drug development. The absence of RNA dependent RNA polymerases in mammals, and the fact that this enzyme appears to be essential to viral replication, would suggest that the NS5B polymerase is an ideal target for anti-HCV therapeutics. WO 01/47883, WO 02/04425, WO 03/000254, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/028587, WO 03/101993 and WO 04/005286 report inhibitors of NS5B proposed for treatment of HCV.

Indole inhibitors of the NS5B polymerase of HCV are described in WO 03/010141. However, the inhibitors of the invention differ from those described in WO 03/010141 in that they exhibit at least one of the following advantages:

- unexpectedly good activity in a cell-based HCV RNA replication assay;

25
21

- Improved drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK) profile; or
- more drug-like properties.

SUMMARY OF THE INVENTION

5

The present invention provides a novel series of compounds having good to very good inhibitory activity against HCV polymerase and/or at least one of the following advantages:

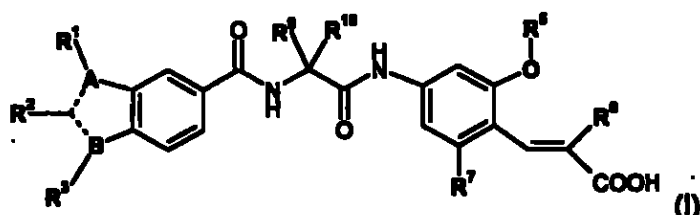
- unexpectedly good activity in a cell-based HCV RNA replication assay;
- Improved drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK) profile; or
- more drug-like properties.

10

Further objects of this invention arise for the one skilled in the art from the following description and the examples.

15

In a first aspect of the invention, there is provided a compound, represented by formula (I):



wherein:

- 20 either A or B is N and the other B or A is C, wherein — between two C-atoms represents a double bond and — between a C-atom and a N-atom represents a single bond;

R¹ is H or (C₁₋₆)alkyl;

- 25 R² is (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkynyl, -C(=O)-(C₁₋₆)alkyl, aryl or Het; the aryl and Het being optionally substituted with R²¹;

wherein R²¹ is one, two or three substituents each independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cycloalkyl, Het, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alkyl, -N((C₁₋₆)alkyl)₂, halo, -O-(C₁₋₆)alkyl, -S-(C₁₋₆)alkyl, -SO-(C₁₋₆)alkyl and -SO₂-(C₁₋₆)alkyl;

- 30 wherein the (C₁₋₆)alkyl, -O-(C₁₋₆)alkyl, -S-(C₁₋₆)alkyl, -SO-(C₁₋₆)alkyl and -SO₂-(C₁₋₆)alkyl are each optionally substituted with one, two or three

28
28

halo substituents;

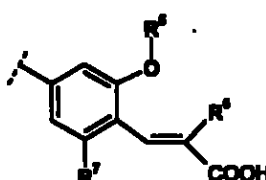
R^3 is (C_{3-8}) cycloalkyl, optionally substituted with from one to four halo substituents;

R^4 is selected from H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, (C_{3-7}) cycloalkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl- (C_{1-6}) alkyl-, Het and Het- (C_{1-6}) alkyl-;

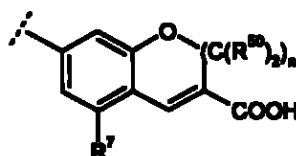
5 wherein the (C_{1-6}) alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, (C_{1-6}) alkoxy, $-NH(C_{1-6})$ alkyl, $-N((C_{1-6})alkyl)_2$ and $-NHSO_2(C_{1-6})$ alkyl; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het- (C_{1-6}) alkyl- is optionally substituted with (C_{1-6}) alkyl; and

10 R^5 is selected from H, (C_{1-6}) alkyl and halo; or

R^5 and R^6 are linked such that the group of the subformula



is a group of formula



15 wherein n is 0, 1 or 2; and wherein R^{20} is selected independently in each instance from H, halo, cyano, (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, (C_{3-7}) cycloalkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl- (C_{1-6}) alkyl-, Het and Het- (C_{1-6}) alkyl-;

20 wherein the (C_{1-6}) alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, (C_{1-6}) alkoxy, $-NH(C_{1-6})$ alkyl, $-N((C_{1-6})alkyl)_2$ and $-NHSO_2(C_{1-6})$ alkyl; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het- (C_{1-6}) alkyl- is optionally substituted with (C_{1-6}) alkyl;

25 R^7 is selected from H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkylthio, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alkyl, $-N((C_{1-6})alkyl)_2$ and halo;

R^8 and R^{10} are each independently selected from (C_{1-6}) alkyl; or R^8 and R^{10} are covalently bonded together to form (C_{3-7}) cycloalkyl, (C_{3-7}) cycloalkenyl or a 4-, 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 3 heteroatoms each

27
29

independently selected from O, N, and S;

wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle is optionally substituted with (C₁₋₄)alkyl;

- wherein Het is defined as a 4- to 7-membered heterocycle having 1 to 4 heteroatoms
5 each independently selected from O, N and S, which may be saturated, unsaturated or aromatic, and which is optionally fused to at least one other cycle to form a 7 to 14-membered heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each independently selected from O, N and S, the heteropolycycle being saturated, unsaturated or aromatic;
10 or an enantiomer, diastereoisomer or tautomer thereof, including a salt, ester or derivative thereof.

- Included within the scope of this invention are derivatives of compounds of the formula (I) as described hereinbefore, to which at least one of a "detectable label", an
15 "affinity tag" and a "photoreactive group" is linked.

- The compounds according to this invention generally show an inhibitory activity against HCV polymerase. In particular compounds according to this invention inhibit RNA synthesis by the RNA dependent RNA polymerase of HCV, especially of the
20 enzyme NS5B encoded by HCV. Furthermore, compounds according to this invention show at least one of the following advantages:
- unexpectedly good activity in a cell-based HCV RNA replication assay;
 - improved drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK) profile; or
 - more drug-like properties.
- 25 A further advantage of compounds provided by this invention is their low to very low or even non-significant activity against other polymerases.

- Another aspect of the invention provides a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of HCV infection, comprising an effective amount of a
30 compound of formula (I) according to this invention, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

According to a specific embodiment, the pharmaceutical composition of this invention additionally comprises a therapeutically effective amount of one or more antiviral

2/3
30

agents. Examples of antiviral agents include, but are not limited to, ribavirin and amantadine.

5 According to a further specific embodiment, the pharmaceutical composition of this invention additionally comprises at least one other anti-HCV agent as an antiviral agent.

10 According to a more specific embodiment, the pharmaceutical composition of this invention comprises an additional immunomodulatory agent as an other anti-HCV agent. Examples of additional immunomodulatory agents include but are not limited to, inosine monophosphate inhibitors, α -, β -, δ -, γ -, ϵ - and ω -interferons, pegylated interferons and conjugated interferons.

15 According to another more specific embodiment, the pharmaceutical composition of this invention additionally comprises at least one other inhibitor of HCV polymerase as an other anti-HCV agent.

20 According to another more specific embodiment, the pharmaceutical composition of this invention additionally comprises at least one inhibitor of HCV NS3 protease as an other anti-HCV agent.

25 According to yet another more specific embodiment, the pharmaceutical composition of this invention additionally comprises at least one inhibitor of another target in the HCV life cycle as an other anti-HCV agent. Examples of such inhibitors include, but are not limited to, agents that inhibit a target selected from a helicase, a NS2/3 protease and an internal ribosome entry site (IRES) and agents that interfere with the function of other viral targets including but not limited to an NS5A protein.

30 In another aspect of the invention, there is provided a use of a compound of formula (I) according to this invention, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as an HCV polymerase inhibitor.

35 In still another aspect of the invention, there is provided a use of a compound of the formula (I) according to this invention, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as an inhibitor of RNA dependent RNA polymerase activity of the enzyme

29
3

NS5B, encoded by HCV.

Yet another aspect of the invention provides a use of a compound of the formula (I) according to this invention, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as
5 an inhibitor of HCV replication.

An important aspect of the invention provides a method of inhibiting the RNA-dependent RNA polymerase activity of the enzyme NS5B, encoded by HCV, comprising exposing the enzyme NS5B to an effective amount of a compound of
10 formula (I) under conditions where the RNA-dependent RNA polymerase activity of the enzyme NS5B is inhibited.

Included in the scope of the invention is a method of inhibiting HCV replication, comprising exposing a cell infected with HCV to an effective amount of a compound of
15 formula (I) under conditions where replication of HCV is inhibited.

In a further aspect of the invention, there is provided a method of treating or preventing HCV infection in a mammal, comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of formula (I) according to this invention, or a
20 pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

Yet another aspect of the invention provides a method of treating or preventing HCV infection in a mammal, comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in
25 combination with at least one other antiviral agent.

Further included in the scope of the invention is a use of a compound of formula (I) according to this invention, or of a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or the prevention of a
30 Flaviviridae viral infection, preferably an HCV infection.

In another aspect of the invention, there is provided a use of a compound of formula (I) according to this invention, or of a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with at least one other antiviral agent, for the manufacture of a
35 medicament for the treatment and/or the prevention of a Flaviviridae viral infection,

31
32

preferably an HCV infection.

Yet another aspect of the invention provides an article of manufacture comprising a composition effective to treat an HCV infection or to inhibit the NS5B polymerase of HCV and packaging material comprising a label which indicates that the composition
5 can be used to treat infection by the hepatitis C virus, wherein said composition comprises a compound of formula (I) according to this invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

10 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

The following definitions apply unless otherwise noted:

As used herein, the term "(C_{1-n})alkyl", wherein n is an integer, either alone or in
15 combination with another radical, is intended to mean acyclic straight or branched chain alkyl radicals containing 1 to n carbon atoms respectively. Examples of such radicals include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl (*tert*-butyl), *n*-pentyl, etc.. In the following, the term Me denotes a methyl group; Et denotes an ethyl
20 group, Pr denotes a propyl group and Bu denotes a butyl group.

If an alkyl group is substituted by halo, it is preferably mono-, di- or trisubstituted with fluoro or monosubstituted by chloro or bromo.

25 As used herein, the term "(C_{2-n})alkenyl", wherein n is an integer, either alone or in combination with another radical, is intended to mean an unsaturated, acyclic straight or branched chain radical containing two to n carbon atoms, at least two of which are bonded to each other by a double bond. Examples of such radicals include, but are not limited to, ethenyl (vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, etc.. When a (C_{2-n})
30 alkenyl group is substituted, it is understood to be substituted on any carbon atom thereof which would otherwise bear a hydrogen atom, unless specified otherwise.

As used herein, the term "(C_{2-n})alkynyl", wherein n is an integer, either alone or in combination with another radical, is intended to mean an unsaturated, acyclic straight
35 or branched chain radical containing two to n carbon atoms, at least two of which are

32
33

bonded to each other by a triple bond. Examples of such radicals include, but are not limited to, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne, 1-methyl-2-propynyl, etc.. When a (C_{2-n}) alkynyl group is substituted, it is understood to be substituted on any carbon atom thereof which would otherwise bear a hydrogen atom, unless
5 specified otherwise.

As used herein, the term " (C_{3-n}) cycloalkyl", wherein n is an integer, either alone or in combination with another radical, means a cycloalkyl radical containing from three to n carbon atoms. Examples of such radicals include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.
10

As used herein, the term " (C_{5-n}) cycloalkenyl", wherein n is an integer, either alone or in combination with another radical, means an unsaturated cyclic radical containing five to n carbon atoms. Examples include, but are not limited to, cyclopentenyl and cyclohexenyl.
15

As used herein the term " (C_{3-n}) cycloalkyl- (C_{1-m}) alkyl-", wherein n and m are integers, either alone or in combination with another radical, means a branched or straight chain alkyl radical having 1 to n carbon atoms to which a cycloalkyl radical containing from three to m carbon atoms is covalently bonded. Examples of (C_{3-n}) cycloalkyl- (C_{1-m}) alkyl- include, but are not limited to, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, 1-cyclopropylethyl, 2-cyclopropylethyl, 1-cyclobutylethyl, 2-cyclobutylethyl, 1-cyclopentylethyl, 2-cyclopentylethyl, 1-cyclohexylethyl, 2-cyclohexylethyl, etc.. Unless specified otherwise, a
20
25 cycloalkyl- (C_{1-m}) alkyl- group may be substituted on either the cycloalkyl or the alkyl portion thereof, or both.

As used herein, the term "protecting group" defines protecting groups that can be used during synthetic transformation, examples of which are listed in Greene,
30 "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981) and "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981).

As used herein, the term "aryl" either alone or in combination with another radical
35 means a carbocyclic aromatic monocyclic group containing 6 carbon atoms which

33
34

may be further fused to a second 5- or 6-membered carbocyclic group which may be aromatic, saturated or unsaturated. Aryl includes, but is not limited to, phenyl, indenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl.

- 5 As used herein, the term "aryl-(C_{1-n})alkyl-" means an alkyl radical containing from 1 to n carbon atoms, wherein n is an integer, to which an aryl residue is bonded. Examples of aryl-(C₁₋₃)alkyl- include, but are not limited to, benzyl (phenylmethyl), 1-phenylethyl, 2-phenylethyl and phenylpropyl. Unless specified otherwise, an aryl-(C_{1-n})alkyl- group may be substituted on either the aryl or the alkyl portion thereof,
10 or both.

- As used herein, the term "Het" defines a 4- to 7-membered heterocycle having 1 to 4 heteroatoms each independently selected from O, N and S, which may be saturated, unsaturated or aromatic, and which is optionally fused to at least one other cycle to
15 form a 7- to 14-membered heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each independently selected from O, N and S, the heteropolycycle being saturated, unsaturated or aromatic, unless specified otherwise. When a Het group is substituted, it may be substituted on any carbon atom or heteroatom thereof which would otherwise bear a hydrogen atom, unless specified otherwise.
- 20 Substituents which may be bonded to carbon atoms or to heteroatoms are those which give rise to chemically stable compounds, such as are recognized by those skilled in the art.

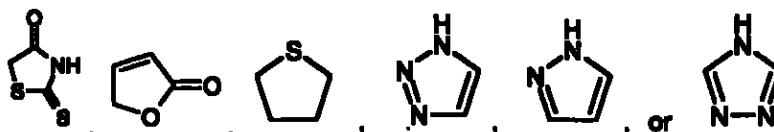
- As used herein, the term "Het-(C_{1-n})alkyl-" means an alkyl radical containing from 1 to
25 n carbon atoms, wherein n is an integer, to which an Het residue is bonded. Unless specified otherwise, an Het-(C_{1-n})alkyl- group may be substituted on either the Het or the alkyl portion thereof, or both.

- As used herein the term "heteroatom" means O, S or N.
30

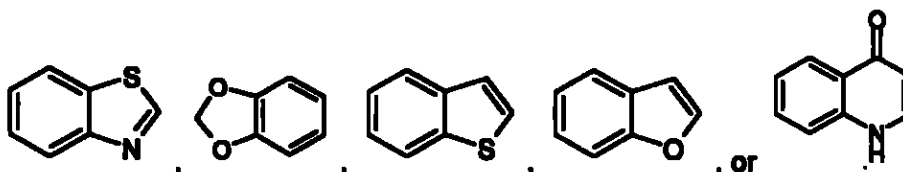
As used herein, the term "heterocycle", either alone or in combination with another radical, means a monovalent radical derived by removal of a hydrogen from a three- to seven-membered saturated or unsaturated (including aromatic) heterocycle containing from one to four heteroatoms each independently selected from nitrogen,

35

- oxygen and sulfur. Examples of such heterocycles include, but are not limited to, azetidine, pyrrolidine, tetrahydrofuran, thiazolidine, pyrrole, thiophene, hydantoin, diazepine, 1H-imidazole, isoxazole, thiazole, tetrazole, piperidine, piperazine, homopiperidine, homopiperazine, 1,4-dioxane, 4-morpholine, 4-thiomorpholine, pyridine, pyridine-N-oxide or pyrimidine, or the following heterocycles:



- As used herein, the term "heteropolycycle" either alone or in combination with another radical, means a heterocycle as defined above fused to one or more other cycle, be it a heterocycle or any other cycle. Examples of such heteropolycycles include, but are not limited to, indole, benzimidazole, thiazolo[4,5-b]-pyridine, quinoline, isoquinoline, or coumarin, or the following:



- As used herein, the term "halo" means a halogen substituent and includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

- As used herein, the term "OH" refers to a hydroxyl group. It is well known to one skilled in the art that hydroxyl groups may be substituted by functional group equivalents. Examples of such functional group equivalents that are contemplated by this invention include, but are not limited to, ethers, sulfhydryls, and primary, secondary or tertiary amines.

- As used herein, the term "SH" refers to a sulfhydryl group. It is intended within the scope of the present invention that, whenever a "SH" or "SR" group is present, it can also be substituted by any other appropriate oxidation state such as SOR, SO₂R, or SO₃R.

As used herein, the term "-O-(C_{1-n})alkyl" or "(C_{1-n})alkoxy", used interchangeably, refers

38
36

to an oxygen atom further bonded to an alkyl radical containing from 1 to n carbon atoms. Examples of (C_{1-n})alkoxy include, but are not limited to, methoxy (CH₃O-), ethoxy (CH₃CH₂O-), propoxy (CH₃CH₂CH₂O-), 1-methylethoxy (*isopropoxy*; (CH₃)₂CHO-), 1,1-dimethylethoxy (*tert*-butoxy; (CH₃)₃CO-), etc.. When an O-(C_{1-n})alkyl radical is substituted, it is understood to be substituted on the (C_{1-n})alkyl portion thereof.

As used herein, the term "-S-(C_{1-n})alkyl" or "(C_{1-n})alkylthio", used interchangeably, refers to a sulfur atom further bonded to an alkyl radical containing from 1 to n carbon atoms. Examples of (C_{1-n})alkylthio include, but are not limited to, methylthio (CH₃S-), ethylthio (CH₃CH₂S-), propylthio (CH₃CH₂CH₂S-), 1-methylethylthio (*isopropylthio*; (CH₃)₂CHS-), 1,1-dimethylethylthio (*tert*-butylthio; (CH₃)₃CS-), etc.. When an -S-(C_{1-n})alkyl radical, an -SO-(C_{1-n})alkyl radical or an -SO₂-(C_{1-n})alkyl radical are substituted, each is understood to be substituted on the (C_{1-n})alkyl portion thereof.

As used herein, the term "COOH" refers to a carboxylic acid group. It is well known to one skilled in the art that carboxylic acid groups may be substituted by functional group equivalents. Examples of such functional group equivalents that are contemplated by this invention include, but are not limited to, esters, amides, imides, boronic acids, phosphonic acids, sulfonic acids, tetrazoles, triazoles, N-acylsulfamides (RCONHSO₂NR₂), and N-acylsulfonamides (RCONHSO₂R).

When protected, as during a synthetic transformation, for example, a carboxyl group is usually protected as an ester that can be cleaved to give the carboxylic acid. Protecting groups that can be used include, but are not limited to: 1) alkyl esters such as methyl, ethyl, trimethylsilylethyl and *tert*-butyl, 2) aralkyl esters such as benzyl and substituted benzyl, or 3) esters that can be cleaved by mild base treatment or mild reductive means such as trichloroethyl and phenacyl esters.

As used herein, the term "functional group equivalent" is intended to mean an element or group or a substituted derivative thereof, that is replaceable by another element or group that has similar electronic, hybridization or bonding properties.

The following signs ---- and ~~~~ are used interchangeably in subformulas to indicate the bond, or in the case of a spirocyclic group the atom, which is bonded to

36
37

the rest of the molecule as defined.

As used herein, the term "derivative thereof" means a compound to which at least one of a detectable label, an affinity tag and a photoreactive group is linked.

5

As used herein, the term "detectable label" means any group that may be linked to the polymerase or to a compound of the present invention such that when the compound is associated with the polymerase target, such label allows recognition either directly or indirectly of the compound such that it can be detected, measured and quantified.

10 Examples of such "labels" are intended to include, but are not limited to, fluorescent labels, chemiluminescent labels, colorimetric labels, enzymatic markers, radioactive isotopes and affinity tags such as biotin. Such labels are attached to the compound or to the polymerase by well known methods.

15 As used herein, the term "affinity tag" means a ligand (that may be linked to the polymerase or to a compound of the present invention) whose strong affinity for a receptor can be used to extract from a solution the entity to which the ligand is attached. Examples of such ligands include, but are not limited to, biotin or a derivative thereof, a histidine polypeptide, a polyarginine, an amylose sugar moiety or
20 a defined epitope recognizable by a specific antibody. Such affinity tags are attached to the compound or to the polymerase by well-known methods.

As used herein, the term "photoreactive group" means a group that is transformed, upon activation by light, from an inert group to a reactive species, such as a free
25 radical. Such a group may be used as, for example, a photoaffinity label. Examples of such groups include, but are not limited to, benzophenones, azides, and the like.

The term "salt thereof" means any acid and/or base addition salt of a compound according to the invention; preferably a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

The term "pharmaceutically acceptable salt" means a salt of a compound of formula (I) which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, generally
35 water or oil-soluble or dispersible, and effective for their intended use. The term

38
38

includes pharmaceutically-acceptable acid addition salts and pharmaceutically-acceptable base addition salts. Examples of suitable salts are found in, e.g., S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.

5 The term "pharmaceutically-acceptable acid addition salt" means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, adipic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, butyric acid, 10 camphoric acid, camphorsulfonic acid, cinnamic acid, citric acid, digluconic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, glycolic acid, glycerophosphoric acid, hemisulfic acid, hexanoic acid, formic acid, fumaric acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid (isethionic acid), lactic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, 15 mehtylenesulfonic acid, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, nicotinic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, oxalic acid, pamolic acid, pectinic acid, phenylacetic acid, 3-phenylpropionic acid, pivalic acid, proplonic acid, pyruvic acid, salicylic acid, stearic acid, succinic acid, sulfanilic acid, tartaric acid, p-toluenesulfonic acid, undecanoic acid, and the like.

20

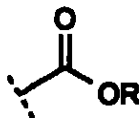
The term "pharmaceutically-acceptable base addition salt" means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic bases such as ammonia or hydroxide, carbonate, or bicarbonate of ammonium or a metal cation such as 25 sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum, and the like. Particularly preferred are the ammonium, potassium, sodium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from pharmaceutically-acceptable organic nontoxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, quaternary amine compounds, substituted amines including naturally occurring 30 substituted amines, cyclic amines and basic ion-exchange resins, such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, isopropylamine, tripropylamine, tributylamine, ethanolamine, diethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, 35 methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, N-ethylpiperidine,

38
39

tetramethylammonium compounds, tetraethylammonium compounds, pyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylmorpholine, dicyclohexylamine, dibenzylamine, N,N-dibenzylphenethylamine, 1-phenamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, polyamine resins, and the like. Particularly preferred organic nontoxic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline, and caffeine.

The term "ester thereof" means any ester of a compound in which any of the carboxyl functions of the molecule is replaced by an alkoxycarbonyl function, including but not limited to pharmaceutically acceptable esters thereof.

The term "pharmaceutically acceptable ester" as used herein, either alone or in combination with another substituent, means esters of the compound of formula (I) in which any of the carboxyl functions of the molecule, but preferably the carboxy terminus, is replaced by an alkoxycarbonyl function:



In which the R moiety of the ester is selected from alkyl (e.g. methyl, ethyl, *n*-propyl, *tert*-butyl, *n*-butyl); alkoxyalkyl (e.g. methoxymethyl); alkoxyacyl (e.g. acetoxymethyl); aralkyl (e.g. benzyl); aryloxyalkyl (e.g. phenoxymethyl); aryl (e.g. phenyl), optionally substituted with halogen, (C₁₋₄)alkyl or (C₁₋₄)alkoxy. Other suitable esters can be found in Design of prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985). Such pharmaceutically acceptable esters are usually hydrolyzed *in vivo* when administered to a mammal and transformed into the acid form of the compound of formula (I). With regard to the esters described above, unless otherwise specified, any alkyl moiety present advantageously contains 1 to 16 carbon atoms, particularly 1 to 6 carbon atoms. Any aryl moiety present in such esters advantageously comprises a phenyl group. In particular the esters may be a (C₁₋₁₆)alkyl ester, an unsubstituted benzyl ester or a benzyl ester substituted with at least one halogen, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoxy, nitro or trifluoromethyl.

30

The term "antiviral agent" as used herein means an agent (compound or biological) that is effective to inhibit the formation and/or replication of a virus in a mammal. This

39
40

Includes agents that interfere with either host or viral mechanisms necessary for the formation and/or replication of a virus in a mammal. Such agents include but are not limited to, another anti-HCV agent, an HIV inhibitor, an HAV inhibitor and an HBV inhibitor. Antiviral agents include, but are not limited to, ribavirin, amantadine,
5 Levovirin, and Viramidine.

The term "other anti-HCV agent" as used herein means those agents that are effective for diminishing or preventing the progression of hepatitis C related symptoms of disease. Such agents can be selected from: Immunomodulatory agents, inhibitors
10 of HCV NS3 protease, other inhibitors of HCV polymerase or inhibitors of another target in the HCV life cycle.

The term "immunomodulatory agent" as used herein means those agents (compounds or biologicals) that are effective to enhance or potentiate the immune system
15 response in a mammal. Immunomodulatory agents include, but are not limited to, inosine monophosphate inhibitors (such as VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals)), class I interferons (such as α -, β -, δ - and ω Interferons, τ - Interferons, consensus interferons and asialo-interferons), class II interferons (such as γ -Interferons), pegylated interferons and conjugated interferons, including but not
20 limited to interferons conjugated with other proteins including but not limited to human albumin.

The term "inhibitor of HCV NS3 protease" as used herein means an agent (compound or biological) that is effective to inhibit the function of HCV NS3 protease in a
25 mammal. Inhibitors of HCV NS3 protease include, but are not limited to, those compounds described in WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 02/060928, US 2002/0177725, WO 03/053349, WO 03/082285, WO 03/084416, WO 03/084455, WO 03/084456, WO 03/099316, WO 03/099274, WO 2004/030670, WO 2004/032827, WO 2004/037855, WO 2004/039833, WO
30 2004/043339, WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/094452, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996, WO 2004/113365, the Boehringer Ingelheim clinical candidate identified as BILN 2061 and the Vertex candidate identified as VX-950.

40
41

The term "inhibitor of HCV polymerase" as used herein means an agent (compound or biological) that is effective to inhibit the function of an HCV polymerase in a mammal. This includes, but is not limited to, non-nucleoside and nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. Examples of inhibitors of HCV polymerase include but are not limited to those compounds described in: WO 02/04425, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/010141, WO 2004/084925, WO 2004/085367 and US application 11/062,305, herein incorporated by reference (all by Boehringer Ingelheim), WO 2005/012288 (Genelabs), WO 2004/087714 (IRBM), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/026587 (BMS), WO 03/000254 (Japan Tobacco), and WO 01/47883 (Japan Tobacco), and the clinical candidates JTK-003 (Japan Tobacco), HCV 798 (ViroPharma/Wyeth), R-1626 (Roche) and NM 283 (Idenix/Novartis).

The term "inhibitor of another target in the HCV life cycle" as used herein means an agent (compound or biological) that is effective to inhibit the formation and/or replication of HCV in a mammal other than by inhibiting the function of the HCV NS3 protease. This includes agents that interfere with either host or HCV viral mechanisms necessary for the formation and/or replication of HCV in a mammal. Inhibitors of another target in the HCV life cycle include, but are not limited to, agents that inhibit a target selected from a helicase, a NS2/3 protease and an internal ribosome entry site (IRES) and agents that interfere with the function of other viral targets including but not limited to an NS5A protein.

The term "HIV inhibitor" as used herein means an agent (compound or biological) that is effective to inhibit the formation and/or replication of HIV in a mammal. This includes agents that interfere with either host or viral mechanisms necessary for the formation and/or replication of HIV in a mammal. HIV inhibitors include, but are not limited to, nucleoside inhibitors, non-nucleoside inhibitors, protease inhibitors, fusion inhibitors and integrase inhibitors.

The term "HAV inhibitor" as used herein means an agent (compound or biological) that is effective to inhibit the formation and/or replication of HAV in a mammal. This includes agents that interfere with either host or viral mechanisms necessary for the formation and/or replication of HAV in a mammal. HAV inhibitors include, but are not limited to, Hepatitis A vaccines, for example, Havrix® (GlaxoSmithKline), VAQTA® (Merck) and Avaxim® (Aventis Pasteur).

91
42

The term "HBV inhibitor" as used herein means an agent (compound or biological) that is effective to inhibit the formation and/or replication of HBV in a mammal. This includes agents that interfere with either host or viral mechanisms necessary for the formation and/or replication of HBV in a mammal. HBV inhibitors include agents that inhibit HBV viral DNA polymerase or HBV vaccines. Specific examples of HBV inhibitors include, but are not limited to, Lamivudine (Eplivir-HBV[®]), Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil[®]), DAPD (DXG), L-FMAU (Clevudine[®]), AM365 (Amrad), Ldt (Telbivudine), monoval-LdC (Valtorcitabine), ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), Fluoro-L and D nucleosides, Robustafavone, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), Imino-Sugars (Nonyl-DNJ) (Synergy), HepBzyme; and immunomodulator products such as: Interferon alpha 2b, HE2000 (Hollis-Eden), Theradigm (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), Thymosin alpha-1 (Zadaxin[®]), HBV DNA vaccine (PowderJect), HBV DNA vaccine (Jefferson Center), HBV antigen (OraGen), BayHep B[®] (Bayer), Nabi-HB[®] (Nabi) and Anti-hepatitis B (Cangene); and HBV vaccine products such as the following: Engerix B, Recombivax HB, GenHevac B, Hepacare, Bio-Hep B, TwinRix, Comvax, Hexavac.

The term "class I interferon" as used herein means an interferon selected from a group of interferons that all bind to receptor type I. This includes both naturally and synthetically produced class I interferons. Examples of class I interferons include, but are not limited to, α -, β -, δ -, ω -interferons, τ -interferons, consensus interferons, asialo-interferons and pegylated forms thereof.

The term "class II interferon" as used herein means an interferon selected from a group of interferons that all bind to receptor type II. Examples of class II interferons include, but are not limited to, γ -interferons.

As discussed above, combination therapy is contemplated wherein a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, is co-administered with at least one additional agent selected from: an antiviral agent, an immunomodulatory agent, an inhibitor of HCV NS3 protease, another inhibitor of HCV polymerase, an inhibitor of another target in the HCV life cycle, an HIV inhibitor, an HAV inhibitor and an HBV inhibitor. Examples of such agents are provided in the

42
43

Definitions section above. Specific preferred examples of such agents are listed below:

- antiviral agents: ribavirin or amantadine;
- immunomodulatory agents: Inosine monophosphate inhibitors, class I Interferons, class II Interferons, pegylated Interferons and conjugated Interferons.
- 5 ▪ HCV NS3 protease inhibitors;
- other inhibitors of the HCV polymerase: nucleoside or non-nucleoside inhibitors;
- an inhibitor of another target in the HCV life cycle: agents that inhibit a target selected from a helicase, a NS2/3 protease and an internal ribosome entry site
- 10 (IRES) and agents that interfere with the function of other viral targets including but not limited to an NS5A protein; —
- HIV inhibitors: nucleoside inhibitors, non-nucleoside inhibitors, protease inhibitors, fusion inhibitors or integrase inhibitors; or
- HBV inhibitors: agents that inhibit HBV viral DNA polymerase or an agent that is
- 15 an HBV vaccine.

These additional agents may be combined with the compounds of this invention to create a single pharmaceutical dosage form. Alternatively these additional agents may be separately administered to the patient as part of a multiple dosage form, for example, using a kit. Such additional agents may be administered to the patient prior to,

20 concurrently with, or following the administration of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

As used herein, the term "treatment" means the administration of a compound or composition according to the present invention to alleviate or eliminate symptoms of

25 the hepatitis C disease and/or to reduce viral load in a patient.

As used herein, the term "prevention" means the administration of a compound or composition according to the present invention post-exposure of the individual to the virus but before the appearance of symptoms of the disease, and/or prior to the

30 detection of the virus in the blood, to prevent the appearance of symptoms of the disease and/or to prevent the virus from reaching detectable levels in the blood.

Preferred embodiments

Unless stated otherwise, all groups and substituents, including but not limited to R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, A, B, and Hat, have the definitions as defined

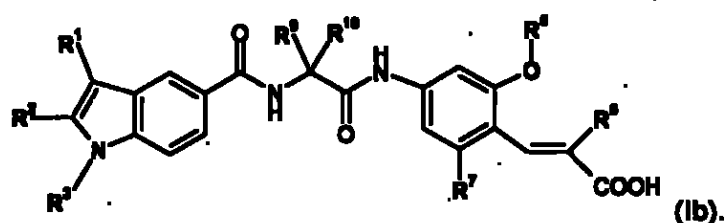
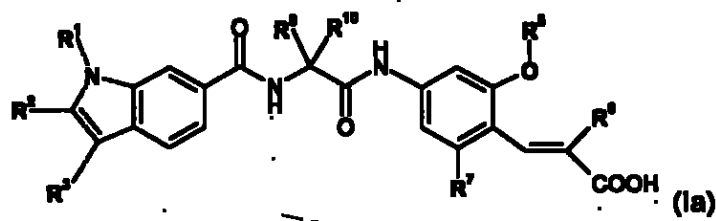
35

2/3
A4

hereinbefore and hereinafter. In the following, the preferred embodiments, groups and substituents according to this invention are described.

Core:

- 5 This invention provides compounds of the formulas (la) and (lb) below:



10

Any and each individual definition of Core as set out herein may be combined with any and each individual definition of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ and R¹⁰ as set out herein.

15 **R¹:**

According to a preferred embodiment of this invention R¹ is selected from the group consisting of H and methyl. Most preferably R¹ is methyl.

- 20 Any and each individual definition of R¹ as set out herein may be combined with any and each individual definition of Core, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ and R¹⁰ as set out herein.

R²:

In a preferred embodiment, R² is (C₁₋₄)alkyl.

More preferably within this embodiment, R² is methyl.

25

In an alternative preferred embodiment, R² is (C₂₋₄)alkynyl.

More preferably within this embodiment, R² is ethynyl.

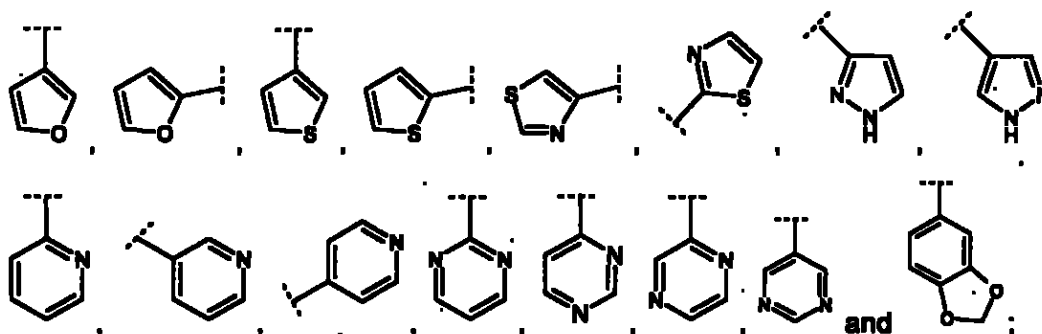
4/15
AS

In another alternative preferred embodiment, R^2 is $-C(=O)-(C_{1-6})$ alkyl.

More preferably within this embodiment, R^2 is ethanoyl.

- 5 In yet another alternative preferred embodiment, R^2 is aryl or Het, wherein Het is a 5- or 6-membered monocyclic aromatic heterocycle having 1 to 4 heteroatoms each independently selected from O, N and S, which is optionally fused to one other cycle to form an 8- to 11-membered aromatic heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each independently selected from O, N and S;
- 10 wherein R^2 is unsubstituted or substituted with R^{21} , wherein R^{21} is as defined herein.

More preferably R^2 is phenyl or Het, wherein Het is selected from



- 15 and wherein R^2 is unsubstituted or substituted with R^{21} , wherein R^{21} is as defined herein.

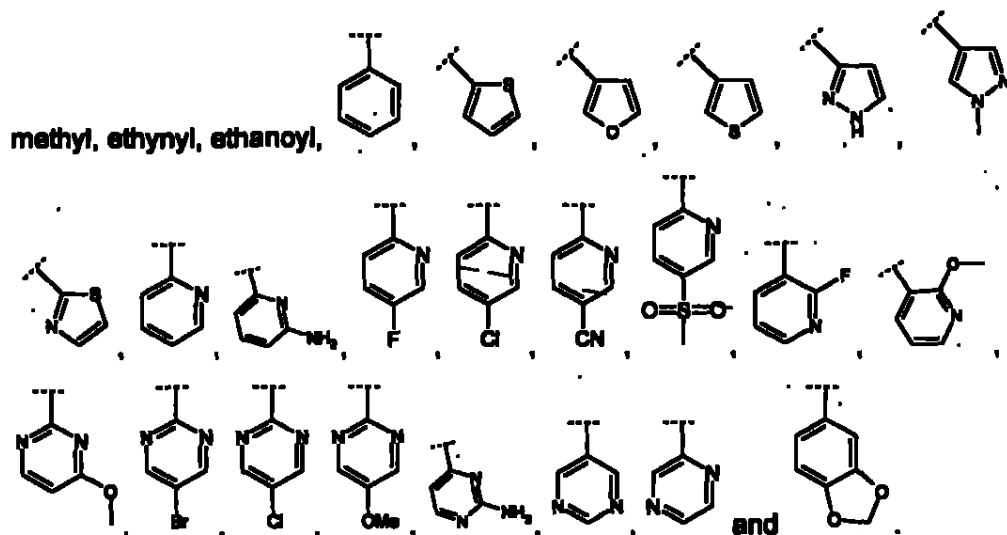
- Preferably, R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from
- 20 (C_{1-3}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3})$ alkyl, $-N((C_{1-3})alkyl)_2$, halo, $-O-(C_{1-3})$ alkyl, $-S-(C_{1-3})$ alkyl, $-SO-(C_{1-3})$ alkyl and $-SO_2-(C_{1-3})$ alkyl; wherein the (C_{1-3}) alkyl, $-O-(C_{1-3})$ alkyl, $-S-(C_{1-3})$ alkyl, $-SO-(C_{1-3})$ alkyl and $-SO_2-(C_{1-3})$ alkyl are each optionally substituted with one, two or three halo substituents.

- 25 More preferably, R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, $-SO_2CH_3$ and cyano.

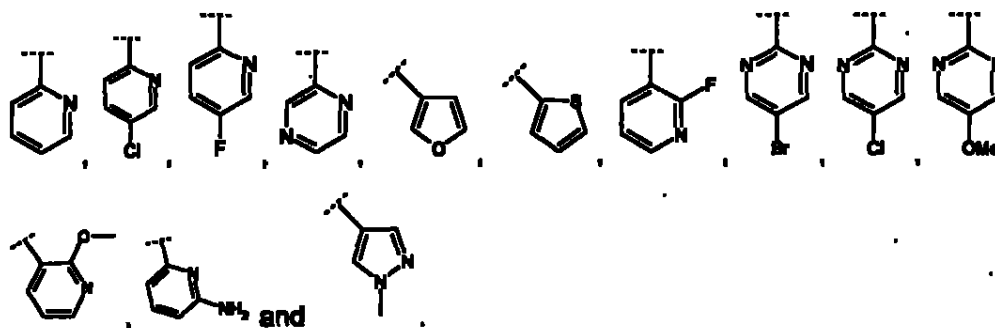
~~45~~
46

Most preferably, R^{21} is one or two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, methoxy, amino, $-SO_2CH_3$ and cyano.

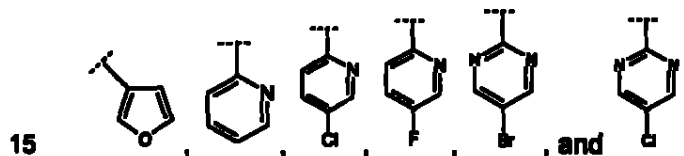
5 Therefore, preferably, R^2 is selected from:



10 More preferably, R^2 is selected from:



Most preferably, R^2 is selected from:



Any and each individual definition of R² as set out herein may be combined with any and each individual definition of Core, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and R¹⁰ as set out herein.

2/16
47

R³:

Preferably, R³ is cyclopentyl or cyclohexyl, each being optionally substituted with one to four fluoro substituents.

- 5 More preferably, R³ is cyclopentyl, optionally substituted with one to four fluoro substituents. Alternatively more preferably, R³ is cyclohexyl, optionally substituted with one to four fluoro substituents.

Most preferably, R³ is cyclopentyl or cyclohexyl.

- 10 Any and each individual definition of R³ as set out herein may be combined with any and each individual definition of Core, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and R¹⁰ as set out herein.

R⁴:

In one preferred embodiment, R⁴ is selected from (C₁₋₈)alkyl, (C₂₋₈)alkenyl,

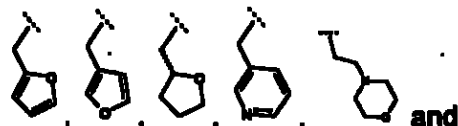
- 15 (C₂₋₈)alkynyl, (C₃₋₇)cycloalkyl, (C₃₋₇)cycloalkyl-(C₁₋₈)alkyl-, Het and Het-(C₁₋₈)alkyl-; wherein the Het and the Het portion of the Het-(C₁₋₈)alkyl- are each selected from a 5- or 6-membered saturated, unsaturated or aromatic monocyclic heterocycle, having one to three heteroatoms each independently selected from N, O and S; and

- 20 wherein the (C₁₋₈)alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, (C₁₋₈)alkoxy, -NH(C₁₋₈)alkyl, -N((C₁₋₈)alkyl)₂ and -NHSO₂(C₁₋₈)alkyl; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het-(C₁₋₈)alkyl- is optionally substituted with (C₁₋₈)alkyl.

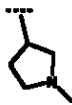
25

More preferably, R⁴ is selected from methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, 2-propenyl, 2-propynyl, cyclopropyl,

cyclobutyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl,



and



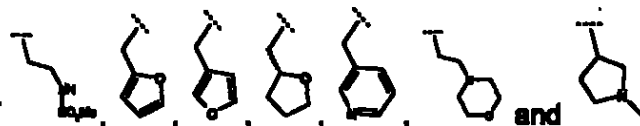
- 30 wherein the methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl and 1,1-dimethylethyl are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from fluoro, methoxy, ethoxy,

47
48

$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$.

Even more preferably, R^6 is selected from:

methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, difluoromethyl, 2-methoxyethyl, 2-methoxy-1-methylethyl, 2-ethoxyethyl, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl, 3-(*N,N*-dimethylamino)propyl, 2-propenyl, 2-propynyl, cyclobutyl, cyclopropylmethyl,



Still more preferably, R^6 is methyl, ethyl or 2-methoxyethyl.

Most preferably, R^6 is ethyl or 2-methoxyethyl.

Any and each individual definition of R^6 as set out herein may be combined with any and each individual definition of Core, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 and R^{10} as set out herein.

R^7 :

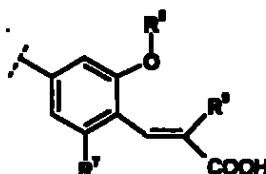
Preferably, R^7 is H, methyl, ethyl or fluoro.

More preferably, R^7 is H or methyl.

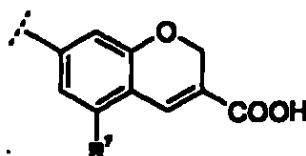
Most preferably, R^7 is H.

Any and each individual definition of R^7 as set out herein may be combined with any and each individual definition of Core, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 and R^{10} as set out herein.

In an alternative preferred embodiment, R^8 and R^9 are linked such that the group of the subformula



is preferably a group of formula

48
49

wherein R^7 is as defined herein.

Any and each individual definition of R^8 and R^9 as set out herein may be combined
 5 with any and each individual definition of Core, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^9 and R^{10} as set out
 herein.

R^7 :

Preferably R^7 is H, methyl, ethyl, methoxy or ethoxy.

10 More preferably, R^7 is H or methoxy.

Most preferably, R^7 is H.

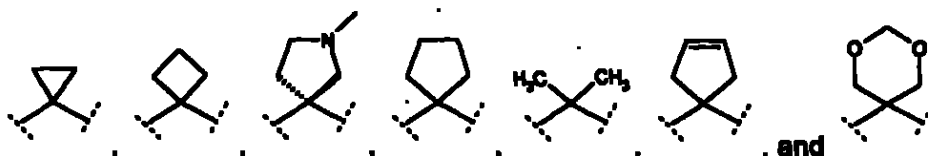
Any and each individual definition of R^7 as set out herein may be combined with any
 and each individual definition of Core, R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 and R^{10} as set out herein.

15

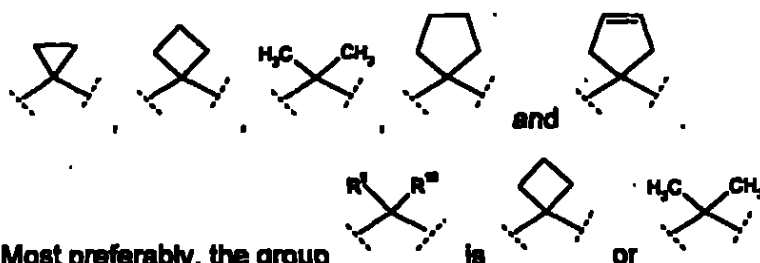
R^8 and R^{10} :

Preferably, R^8 and R^{10} are each independently selected from (C_{1-3}) alkyl or R^8 and R^{10}
 are covalently bonded together to form (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{3-6}) cycloalkenyl or a
 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 2 heteroatoms each
 20 independently selected from O and N; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl and
 heterocycle are each optionally substituted with (C_{1-4}) alkyl.

More preferably, the group  is selected from:

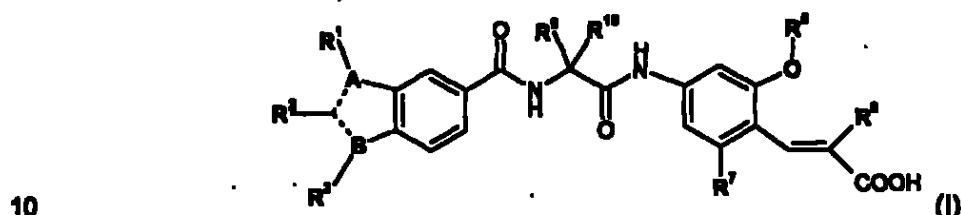


Even more preferably, the group  is selected from:

49
50

Any and each individual definition of R^9 and R^{10} as set out herein may be combined
 5 with any and each individual definition of Core, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 and R^7 as set out herein.

Also encompassed within the scope of the present invention are compounds of formula (I):



wherein:

either A or B is N and the other B or A is C, wherein — between two C-atoms represents a double bond and — between a C-atom and a N-atom represents a single bond;

15 R^1 is H or (C_{1-6}) alkyl;

R^2 is (C_{2-6}) alkynyl, $-C(=O)-(C_{1-6})$ alkyl, aryl or Het; the aryl and Het being optionally substituted with R^{21} ;

wherein R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl, Het, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alkyl, $-N((C_{1-6})alkyl)_2$,

20 halo, $-O-(C_{1-6})$ alkyl, $-S-(C_{1-6})$ alkyl, $-SO-(C_{1-6})$ alkyl and $-SO_2-(C_{1-6})$ alkyl;

wherein the (C_{1-6}) alkyl, $-O-(C_{1-6})$ alkyl, $-S-(C_{1-6})$ alkyl, $-SO-(C_{1-6})$ alkyl and $-SO_2-(C_{1-6})$ alkyl are each optionally substituted with one, two or three halo substituents;

R^3 is (C_{3-6}) cycloalkyl, optionally substituted with from one to four halo substituents;

25 R^6 is selected from H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, (C_{3-7}) cycloalkyl, and (C_{3-7}) cycloalkyl- (C_{1-6}) alkyl-;

wherein the (C_{1-6}) alkyl is optionally substituted with from one to three

substituents each independently selected from halo, cyano and (C₁₋₆)alkoxy;
and

R⁶ is selected from H, (C₁₋₆)alkyl and halo; or

R⁶ and R⁶ are linked, together with the atoms to which they are attached, to form a 5-,
5 6- or 7-membered ring;

R⁷ is selected from H, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoxy, (C₁₋₆)alkylthio, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alkyl,
-N((C₁₋₆)alkyl)₂ and halo;

R⁸ and R¹⁰ are each independently selected from (C₁₋₆)alkyl; or R⁸ and R¹⁰ are
covalently bonded together to form (C₃₋₇)cycloalkyl, (C₅₋₇)cycloalkenyl or a 4-,
10 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 3 heteroatoms each
independently selected from O, N, and S;
wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle are each optionally
substituted with (C₁₋₄)alkyl;

wherein Het is defined as a 3- to 7-membered heterocycle having 1 to 4 heteroatoms
15 each independently selected from O, N and S, which may be saturated, unsaturated
or aromatic, and which is optionally fused to at least one other cycle to form a 4- to
14-membered heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each
independently selected from O, N and S, the heteropolycycle being saturated,
unsaturated or aromatic;

20 or an enantiomer, diastereoisomer or tautomer thereof, including a salt thereof.

Preferably provided are compounds of formula (I), in particular of the formula (Ia) or
(Ib), wherein:

R¹ is H or methyl;

25 R² is aryl or Het, wherein Het is a 5- or 6-membered monocyclic aromatic heterocycle
having 1 to 4 heteroatoms each independently selected from O, N and S, which is
optionally fused to one other cycle to form an 8- to 11-membered aromatic
heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each
independently selected from O, N and S;

30 wherein the aryl and Het are each optionally substituted with R²¹,
wherein R²¹ is one, two or three substituents each independently selected from
(C₁₋₃)alkyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃)alkyl, -N((C₁₋₃)alkyl)₂, halo,
-O-(C₁₋₃)alkyl, -S-(C₁₋₃)alkyl, -SO-(C₁₋₃)alkyl and -SO₂-(C₁₋₃)alkyl;
wherein the (C₁₋₃)alkyl, -O-(C₁₋₃)alkyl, -S-(C₁₋₃)alkyl, -SO-(C₁₋₃)alkyl and

58
52

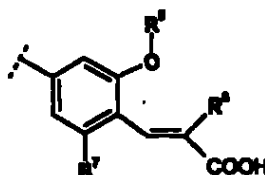
$-\text{SO}_2(\text{C}_{1-3})\text{alkyl}$ are each optionally substituted with one, two or three halo substituents;

R^3 is cyclopentyl or cyclohexyl, each being optionally substituted with one to four fluoro substituents;

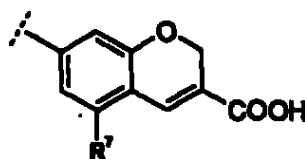
- 5 R^4 is selected from $(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{2-4})\text{alkenyl}$, $(\text{C}_{2-4})\text{alkynyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{cycloalkyl}-(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$ -, Het and Het- $(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$ -, wherein the Het and the Het portion of the Het- $(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$ - are each selected from a 5- or 6-membered saturated, unsaturated or aromatic monocyclic heterocycle, having one to three heteroatoms each independently selected from N, O and S; and
- 10 wherein the $(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$ is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, $(\text{C}_{1-4})\text{alkoxy}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{alkyl})_2$ and $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het- $(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$ - is optionally substituted with $(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$; and

- 15 R^5 is H, methyl, ethyl or fluoro; or

R^5 and R^6 are linked such that the group of the subformula



is preferably a group of formula



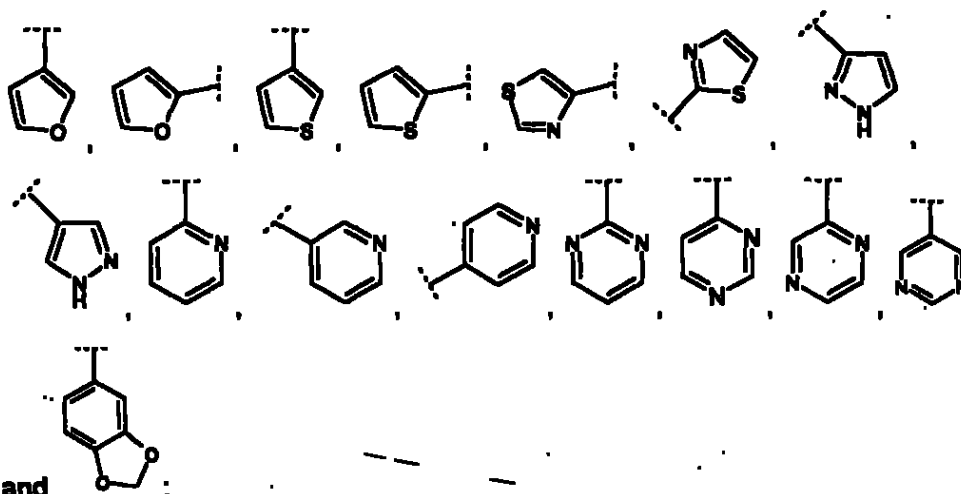
- 20 R^7 is H, methyl, ethyl, methoxy or ethoxy; and
- R^8 and R^{10} are each independently selected from $(\text{C}_{1-3})\text{alkyl}$ or R^8 and R^{10} are covalently bonded together to form $(\text{C}_{3-6})\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-6})\text{cycloalkenyl}$ or a 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 2 heteroatoms each independently selected from O and N; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycle are
- 25 each optionally substituted with $(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$.

More preferably,

R^1 is H or methyl;

82
B

R^2 is phenyl or Het, wherein Het is selected from



5

wherein R^3 is unsubstituted or substituted with R^{21} , wherein

R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, $-SO_2CH_3$ and cyano;

10

R^3 is cyclopentyl or cyclohexyl, each optionally substituted with one to four fluoro substituents;

R^4 is selected from methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, 2-propenyl, 2-propynyl, cyclopropyl, cyclobutyl,

15

cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, and ;

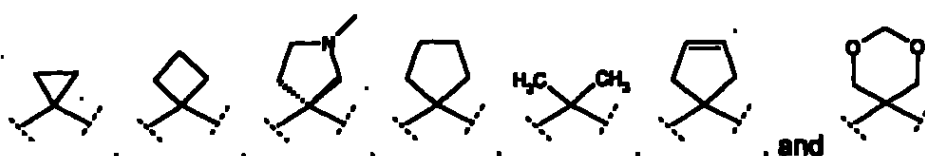
wherein the methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl and 1,1-dimethylethyl are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from fluoro, methoxy, ethoxy, $-N(CH_3)_2$, and $-NHSO_2CH_3$;

20

R^5 is H, methyl, ethyl or fluoro;

R^7 is H or methoxy; and

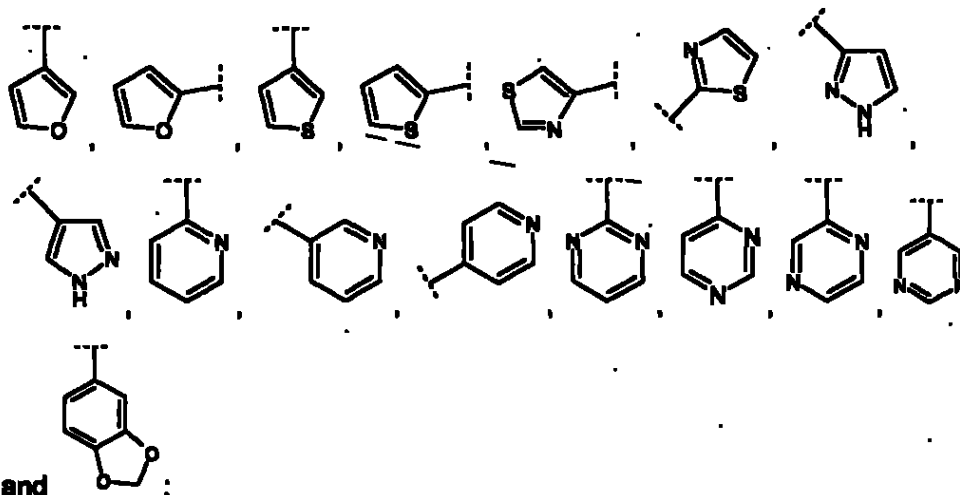
the group is selected from:

53
54

Alternatively more preferably,

R^1 is H or methyl;

5 R^2 is phenyl or Het, wherein Het is selected from



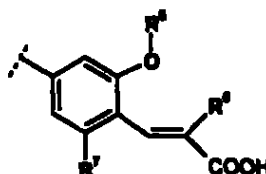
and

wherein R^2 is unsubstituted or substituted with R^{21} , wherein

10 R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino; $-SO_2CH_3$,
15 and cyano;

R^3 is cyclopentyl or cyclohexyl, each optionally substituted with one to four fluoro substituents;

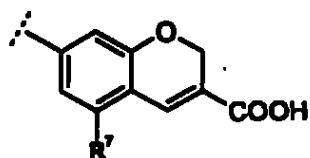
R^5 and R^6 are linked, together with the atoms to which they are attached, to form a 6-membered ring, such that the group of the subformula



20

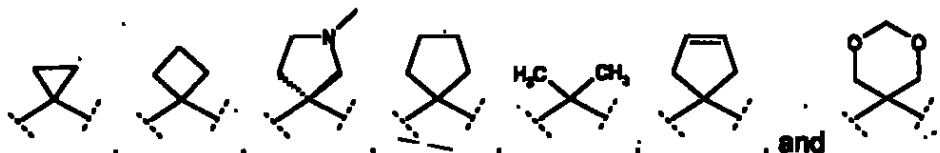
is a group of formula

30

84
53

R^7 is H or methoxy; and

the group  is selected from:

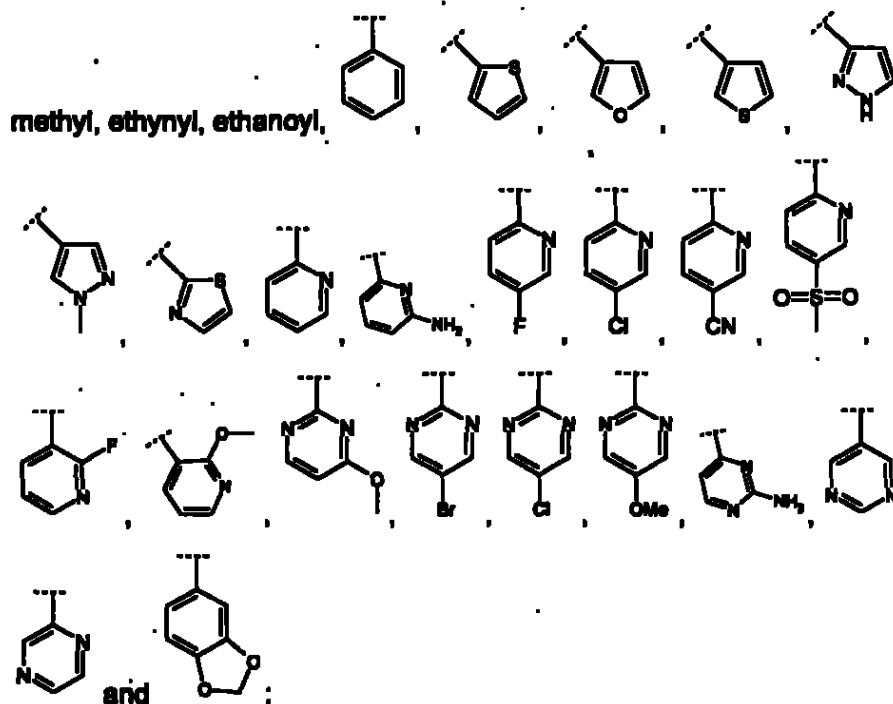


5

Even more preferably

R^1 is H or methyl;

R^2 is selected from:



10

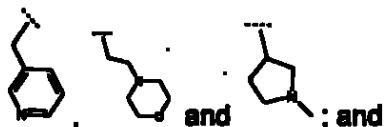
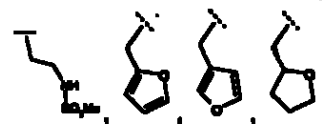
R^3 is cyclopentyl or cyclohexyl, each optionally substituted with one to four fluoro substituents;

15 R^4 is selected from methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, difluoromethyl, 2-methoxyethyl, 2-methoxy-1-methylethyl, 2-

85
56

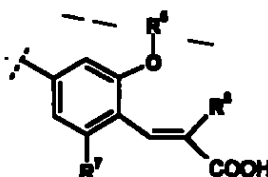
ethoxyethyl, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl, 3-(*N,N*-dimethylamino)propyl, 2-

propenyl, 2-propynyl, cyclobutyl, cyclopropylmethyl,

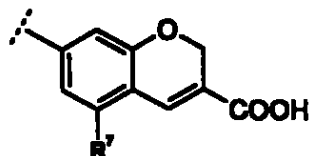


R^6 is H, methyl, ethyl or fluoro; or

- 5 R^8 and R^9 are linked, together with the atoms to which they are attached, to form a 6-membered ring, such that the group of the subformula

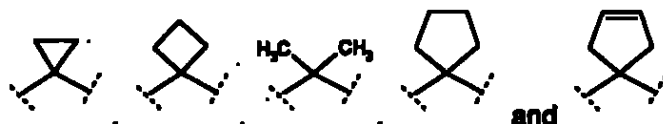


is a group of formula

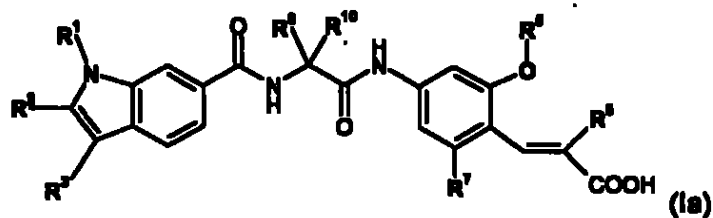


- 10 R^7 is H or methoxy; and

the group  is selected from:



In a most preferable embodiment are provided compounds of formula Ia:



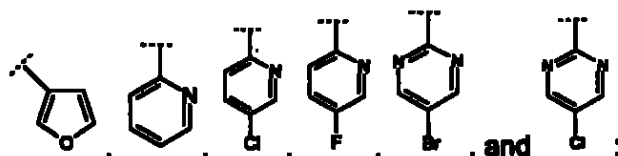
- 15

wherein

R^1 is methyl;

5/6
37

R^2 is selected from:

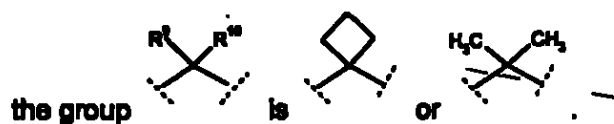


R^3 is cyclopentyl;

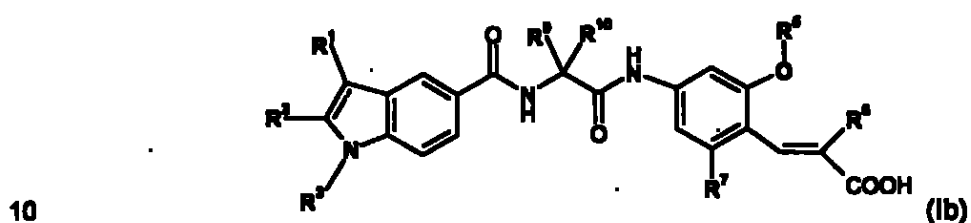
R^4 is ethyl or 2-methoxyethyl;

5 R^5 is H;

R^7 is H; and



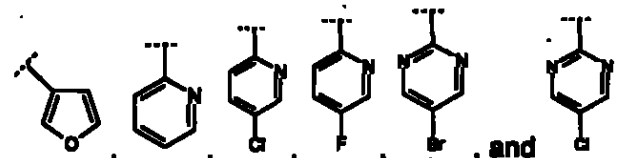
In an alternative most preferable embodiment are provided compounds of formula Ib:



wherein

R^1 is methyl;

R^2 is selected from:

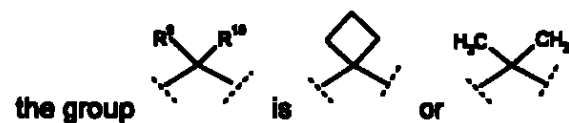


15 R^3 is cyclohexyl;

R^4 is ethyl or 2-methoxyethyl;

R^5 is H;

R^7 is H; and



20 Included within the scope of this invention is each single compound of formula (I) as presented in Tables 1 to 5.

57
58**Polymerase activity**

The ability of the compounds of formula (I) to inhibit RNA synthesis by the RNA dependent RNA polymerase of HCV can be demonstrated by any assay capable of measuring HCV RNA dependent RNA polymerase activity. A suitable assay is described in the examples.

Specificity for RNA dependent RNA polymerase activity

To demonstrate that the compounds of the invention act by specific inhibition of HCV polymerase, the compounds may be tested for inhibitory activity in an assay measuring the activity of an RNA-dependent RNA polymerase other than HCV polymerase or in a DNA dependent RNA polymerase assay.

Cell-based HCV RNA Replication activity

The ability of the compounds of the invention to inhibit the replication of HCV RNA in cell culture may be demonstrated by testing the compounds for inhibitory activity in a cell-based HCV replication assay. A suitable assay is described in the examples.

When a compound of formula (I), or one of its therapeutically acceptable salts or esters, is employed as an antiviral agent, it can be administered orally, topically or systemically to mammals, including, but not limited to, humans, cattle, pig, dogs, cats, rabbits or mice, in a vehicle comprising one or more pharmaceutically acceptable carriers, the proportion of which is determined by the solubility and chemical nature of the compound, chosen route of administration and standard biological practice.

For oral administration, the compound or a therapeutically acceptable salt or ester thereof can be formulated in unit dosage forms such as capsules or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, ranging from about 1 to about 500 mg, in a pharmaceutically acceptable carrier.

For topical administration, the compound can be formulated in pharmaceutically accepted vehicles containing about 0.1 to about 5 percent, preferably about 0.5 to about 5 percent, of the active agent. Such formulations can be in the form of a solution, cream or lotion.

88
59

For systemic administration, the compound of formula (I) can be administered by either intravenous, subcutaneous or intramuscular injection, in compositions with pharmaceutically acceptable vehicles or carriers. For administration by injection, it is preferred to use the compounds in solution in a sterile aqueous vehicle which may also contain other solutes such as buffers or preservatives as well as sufficient quantities of pharmaceutically acceptable salts or of glucose to make the solution isotonic.

Suitable vehicles or carriers which may be used for the above noted formulations are described in pharmaceutical texts, e.g. in "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, or in "Pharmaceutical Dosage Forms And Drugs Delivery Systems", 6th ed., H.C. Ansel et al., Eds., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.

The dosage of the compound will vary with the form of administration and the particular active agent chosen. Furthermore, it will vary with the particular host under treatment. Generally, treatment is initiated with small increments until the optimum effect under the circumstance is reached. In general, the compound of formula (I) is most desirably administered at a concentration level that will generally afford antivirally effective results without causing any harmful or deleterious side effects.

For oral administration, the compound or a therapeutically acceptable salt or ester can be administered in the range of about 0.01 to about 200 mg per kilogram of body weight per day, with a preferred range of about 0.05 to about 100 mg per kilogram.

For systemic administration, the compound of formula (I) can be administered at a dosage of about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram of body weight per day, although the aforementioned variations will occur. A dosage level that is in the range of from about about 0.05 mg to about 50 mg per kilogram of body weight per day is most desirably employed in order to achieve effective results.

When the compositions of this invention comprise a combination of a compound of formula (I) and one or more additional therapeutic or prophylactic agent, both the compound and the additional agent should be present at dosage levels of between about 10 to 100%, and more preferably between about 10 and 80% of the dosage

✓
60

normally administered in a monotherapy regimen.

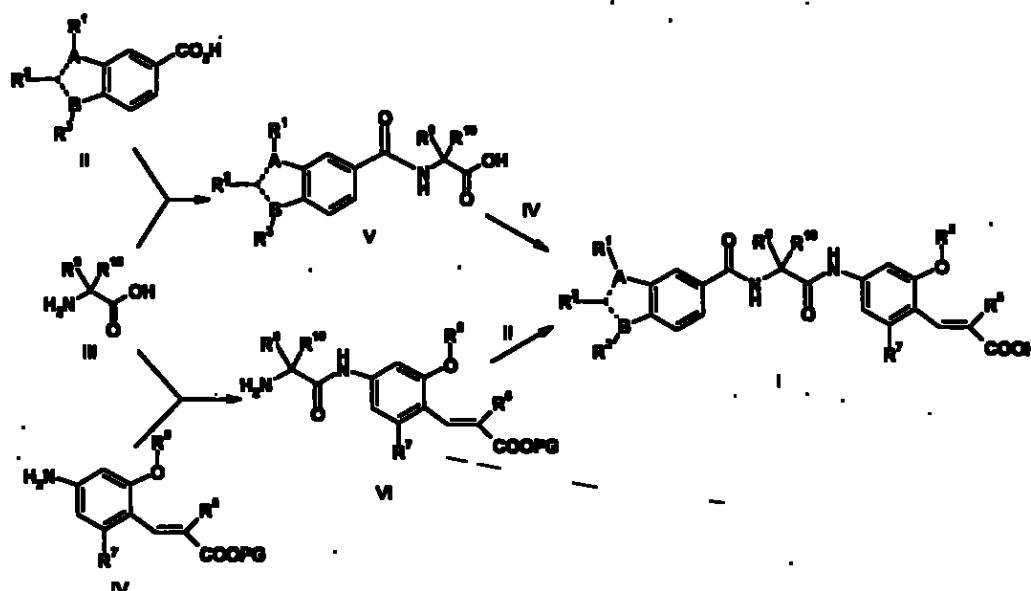
When these compounds or their pharmaceutically acceptable salts or esters are formulated together with a pharmaceutically acceptable carrier, the resulting composition may be administered *in vivo* to mammals, such as man, to inhibit HCV polymerase or to treat or prevent HCV virus infection. Such treatment may also be achieved using the compounds of this invention in combination with agents which include, but are not limited to: immunomodulatory agents, such as α -, β -, or γ -interferons or pegylated forms thereof; other antiviral agents such as ribavirin, amantadine; other inhibitors of HCV NS5B polymerase; inhibitors of other targets in the HCV life cycle, which include but are not limited to, agents that inhibit a target selected from a helicase, a NS2/3 protease and an internal ribosome entry site (IRES) and agents that interfere with the function of other viral targets including but not limited to an NS5A protein; or combinations thereof. The additional agents may be combined with the compounds of this invention to create a single dosage form. Alternatively these additional agents may be separately administered to a mammal as part of a multiple dosage form.

METHODOLOGY AND SYNTHESIS

The synthesis of compounds according to this invention is preferably accomplished following the general procedure outlined in Scheme 1 below.

61

Scheme 1



Compounds of formula I, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , and R^{10} are defined as hereinbefore, are preferably prepared by coupling carboxylic acids of general formula II, disubstituted amino acids of general formula III and anilines of general formula IV, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , and R^{10} are defined as hereinbefore and PG is H or an ester protecting group, as illustrated in Scheme 1 above. The fragments II, III and IV may be coupled so that fragments III and IV are coupled to give an amine of formula VI, which is subsequently coupled to the acid fragment II to give a product of formula I. Alternatively, the fragments II and III may be coupled to give a carboxylic acid of formula V, which may then be coupled to fragment IV. It will be apparent to one skilled in the art that in the case when the amino group of fragment III is coupled to the carboxyl group of fragment II, the carboxyl group of fragment III may be protected prior to coupling with a suitable carboxyl protecting group which will subsequently be removed, using standard procedures, to give fragment V. Suitable carboxyl protecting groups are well known and include, but are not limited to, ester protecting groups such as methyl and ethyl esters. As well, in the case when the amino group of fragment IV is coupled to the carboxyl group of fragment III, the amino group of fragment III may be protected prior to coupling with a suitable amino protecting group, which will subsequently be removed, using standard procedures, to give fragment VI. Suitable amino protecting groups are also well known and include, but are not limited to, the *tert*-butoxycarbonyl group (BOC).

61
62

The coupling is generally effected using carboxyl-activating reagents well known by those skilled in the art, including, but are not limited to, TBTU, HATU, BOP, BrOP, EDAC, DCC, isobutyl chloroformate and the like. Alternatively, carboxylic acids of general formula II may be converted to the corresponding acid chlorides using standard reagents, then coupled with amine derivatives of the general formula VI. As well, carboxylic acids of formula V may be treated with a reagent such as acetic anhydride to form an azalactone intermediate which reacts with an aniline of formula IV to form an inhibitor of formula I. In the cases where PG is an ester protecting group, a saponification reaction is carried out (using protocols well known by those skilled in the art) to obtain the final inhibitor product of formula I as the free carboxylic acid.

Intermediate carboxylic acids of formula II may be prepared by procedures described in WO 03/010141, or by procedures described in the examples below.

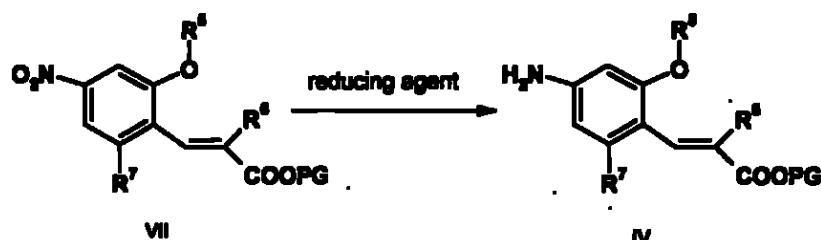
Intermediate amines of formula VI may be prepared by coupling amino acids of formula III or suitable derivatives thereof with aniline derivatives of general formula IV by procedures described in WO 03/010141, or by procedures described in the examples below. For example, the nitrogen functionality of amino acids of formula III can be protected using standard N-protecting groups well known to those skilled in the art, such as Boc, CBz, Fmoc or other types of carbamates, and the carboxylic acid group can then be activated for coupling to anilines of formula IV. Such activating procedures are well known to those skilled in the art and may include, but are not limited to, such reagents as TBTU, HATU, BOP, BrOP, EDAC, DCC, isobutyl chloroformate and the like. Alternatively, amino acids of formula III may be converted to amino acid chloride hydrochlorides and coupled to anilines of formula IV following procedures such as those described in WO 03/010141.

Anilines of general formula IV can be prepared from the corresponding nitroaryl derivative of formula VII using reducing agents and procedures well known to those skilled in the art (Scheme 2). These include, but are not limited to, metals such as Fe, Sn, Zn and the like, metal salts such as SnCl_2 , metal-based hydride reagents and sulfur-based reducing agents such as sodium hydrosulfite and the like. Representative procedures for the preparation of anilines of general formula IV or nitro precursors of general formula VII are described in the examples below;

62
63

modifications thereof to produce other intermediates useful in the synthesis of compounds of formula I will be apparent to those skilled in the art.

Scheme 2



5 EXAMPLES

The present invention is illustrated in further detail by the following non-limiting examples. As is well known by a person skilled in the art, reactions are performed in a nitrogen or argon atmosphere where necessary to protect reaction components from air or moisture. Temperatures are given in degrees Celsius. Flash chromatography is performed on silica gel. Solution percentages or ratios express a volume to volume relationship, unless stated otherwise. Mass spectral analyses are recorded using electrospray mass spectrometry. Analytical HPLC was carried out under standard conditions using a CombiScreen ODS-AQ C18 reverse phase column, YMC, 50 x 4.6 mm i.d., 5 μ m, 120 Å at 220 nm, elution with a linear gradient as described in the following table (Solvent A is 0.06% TFA in H₂O; solvent B is 0.06% TFA in CH₃CN):

Time (min)	Flow (mL/min)	Solvent A (%)	Solvent B (%)
0	3.0	95	5
0.5	3.0	95	5
6.0	3.0	50	50
10.5	3.5	0	100

Hereinbefore and hereinafter the following abbreviations or symbols are used:

- 20 AcOH: acetic acid;
 Ac₂O: acetic anhydride;
 BOC or Boc: *tert*-butoxycarbonyl;
 BOP: benzotriazole-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate;
 BroP: Bromo tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate;
 25 Bu: butyl;

63
64

- CPS: counts per second;
DAST: (diethylamino)sulfur trifluoride;
DCC: 1,3-Dicyclohexyl carbodilimide;
DCM: dichloromethane;
5 DIBAL-H: di-*iso*-butylaluminum hydride
DMEM: Dulbecco's Modified Earle Medium;
DMF: *N,N*-dimethylformamide;
DMSO: dimethylsulfoxide;
EC₅₀: 50% effective concentration;
10 EDAC: *see* EDC;
EDC: 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodilimide hydrochloride;
ES⁻: electro spray (negative ionization);
ES⁺: electro spray (positive ionization);
Et: ethyl;
15 Et₂O: diethyl ether;
EtOAc: ethyl acetate;
EtOH: ethanol ;
FBS: fetal bovine serum ;
Fmoc: 9-fluorenylmethoxycarbonyl ;
20 HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate;
HBTU: O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate;
HOAT: 1-hydroxy-7-azabenzotriazole;
HOBt: 1-Hydroxybenzotriazole;
HPLC: high performance liquid chromatography;
25 ^tPr or *i*-Pr: *iso*-propyl ;
Me: methyl;
MeCN: acetonitrile;
MeOH: methanol;
MS (ES): electrospray mass spectrometry;
30 NMP: *N*-methyl-2-pyrrolidinone;
NMR: nuclear magnetic resonance spectroscopy;
PBS: phosphate buffer saline;
Ph: phenyl;
PG: protecting group;
35 Pr: propyl;

64
65

PVDF: polyvinylidene fluoride;

RT: room temperature (approximately 25°C);

TBME: *tert*-butylmethyl ether;

TBTU: 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate;

5 tBu: *tert*-butyl;

Tf: trifluoromethylsulfonyl;

TfO: trifluoromethylsulfonate;

TFA: trifluoroacetic acid;

THF: tetrahydrofuran;

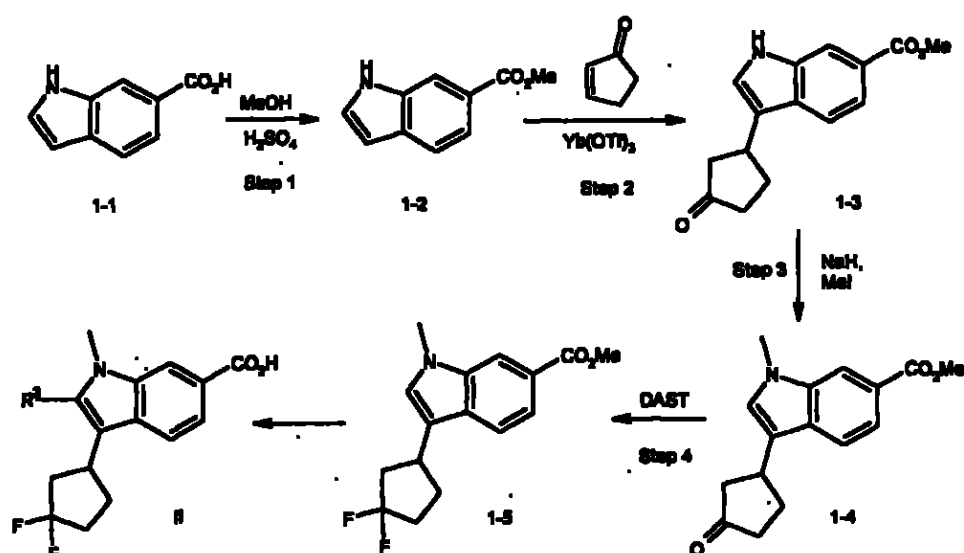
10 TLC: thin layer chromatography;

TMS: trimethylsilyl;

Troc: trichloroethoxycarbonyl.

EXAMPLE 1

15 3-(3,3-Difluorocyclopentyl)-1-methyl-1*H*-indole-6-carboxylic acid methyl ester:



Step 1:

Indole-6-carboxylic acid 1-1 (5.0 g, 31.0 mmol) was dissolved in MeOH (100 mL), a catalytic amount of H₂SO₄ (1.0 mL) was added and the reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. A small amount of solid K₂CO₃ was added, in order to neutralize the excess H₂SO₄, and stirring was continued at RT for 1 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum to remove the MeOH, diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (~50 mL) and extracted with EtOAc (~200 mL). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to

68
66

dryness. The resulting residue was purified by flash column chromatography, using 30% EtOAc in hexane as the eluent, to obtain the pure methyl ester 1-2 (4.78 g, 88% yield).

Step 2:

- 5 The methyl ester 1-2 from step 1 (3.31 g, 18.9 mmol) was dissolved in MeCN (50 mL) and a catalytic amount of Yb(OTf)₃ (586 mg, 0.95 mmol) was added. 2-Cyclopenten-1-one (7.76 mL, 94.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The MeCN solvent was removed under vacuum, the residue was re-dissolved in EtOAc (~200 mL) and extracted with aqueous saturated NaHCO₃ (~100 mL), H₂O (50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to dryness under vacuum. After purification of the residue by flash column chromatography, using 40% EtOAc in hexane as the solvent gradient, the desired cyclopentanone adduct 1-3 was isolated as isolated as a beige-colored powder (3.4 g, 70% yield).

15 **Step 3:**

- To a solution of the cyclopentanone adduct intermediate 1-3 from step 2 (3.81 g, 14.8 mmol) in anhydrous DMF (150 mL) at 0°C, NaH (60% in oil, 770 mg, 19.2 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred at 0°C for 5 min, then MeI (1.2 mL, 19.2 mmol) was added drop-wise and stirring was continued at 0°C for 3 h. The mixture was allowed to warm-up to RT and was quenched by the addition of aqueous saturated NH₄Cl (200 mL). The mixture was extracted with EtOAc (2x 500 mL) and the organic layer was washed with aqueous saturated NH₄Cl (2x 200 mL) H₂O (200 mL) and brine (200 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, evaporated to dryness and the residue was purified by flash column chromatography (using 30% EtOAc in hexane as the eluent) to isolate the N-methylindole intermediate 1-4 as a beige solid (3.1 g, 77% yield).

Step 4:

- In a sealed tube, the N-methylindole intermediate 1-4 from step 3 (1.4 g, 5.16 mmol) and DAST (2.7 mL, 20.6 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and stirred at reflux for 3 days. The mixture was poured into aqueous saturated NaHCO₃ (~50 mL) and once the evolution of CO₂ had stopped, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography (using a solvent gradient from 10% to 20% EtOAc in hexane)

66
67

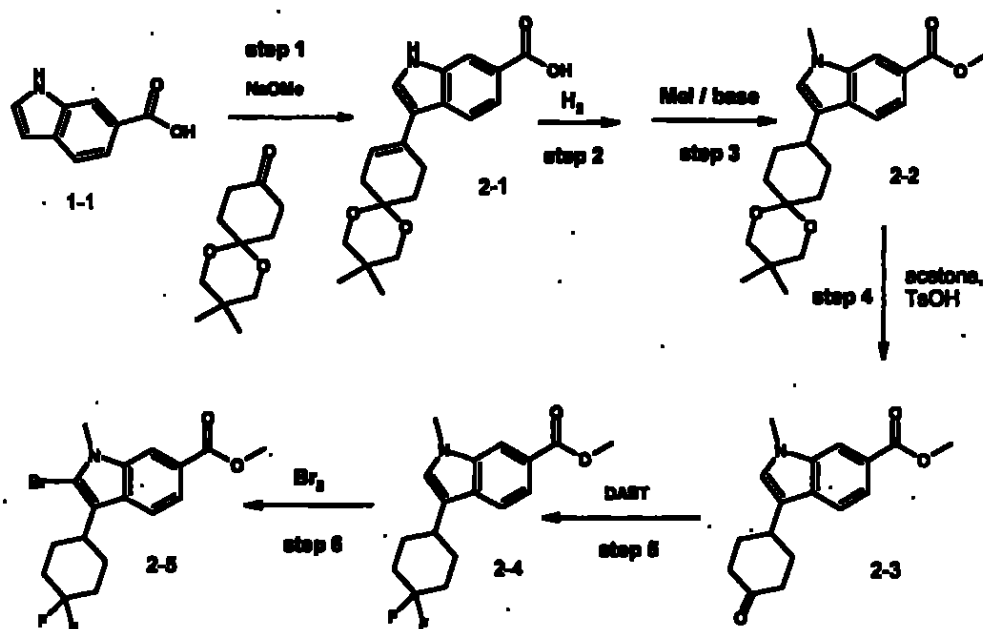
to isolate 3-(3,3-difluorocyclopentyl)-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester 1-5 (750 mg, 50% yield).

3-(3,3-Difluorocyclopentyl)-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester 1-5 is converted to carboxylic acid intermediates of formula II, wherein R¹ is methyl, R² is defined as hereinbefore and R³ is 3,3-difluorocyclopentyl, using procedures described in WO 03/010141. These intermediates may be converted to compounds of general formula I using procedures illustrated in Scheme 1 above and described in WO 03/010141.

10

EXAMPLE 2

2-Bromo-3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester:

**Step 1:**

Indole-6-carboxylic acid 1-1 (10.0 g, 62 mmol) was dissolved in dry MeOH (200 mL) and 1,4-cyclohexanedione-mono-2,2-dimethyltrimethylene ketal (16.4 g, 81 mmol, 1.3 equivalent) was added. NaOMe (0.25 M in MeOH, 110 mL) was added and the mixture was refluxed for 48 h. The reaction mixture was then diluted with water (200 mL) and the MeOH removed under reduced pressure. Additional water (200 mL) was added to the residue and the mixture was stirred at 45°C for 30 min to dissolve most solids. The solution was filtered to remove some insoluble material and the filtrate was

67
68

acidified with formic acid to neutral pH (~10 mL). The precipitated solid was collected by filtration, washed with water (500 mL) and hexane (200 mL) and dried in vacuum to give the desired alkylated indole 2-1 as an off-white solid (23 g).

Step 2:

- 5 The indole 2-1 from Step 1 (35.5 g) was suspended in a mixture of THF (300 mL) and MeOH (300 mL) and hydrogenated over 20% Pd(OH)₂ / C (0.76 g) at 55 psi for 5 h. Additional catalyst was added (0.56 g) and hydrogenation resumed overnight. A third portion of catalyst (0.36 g) had to be added to complete the reaction (3-4 h). The catalyst was then removed by filtration using 1:1 MeOH-THF (1.3 L) for rinses and the
- 10 filtrate evaporated under reduced pressure (34 g, 96% yield).

Step 3:

- The indole carboxylic acid derivative from step 2 (34.3 g, 0.1 mole) was dissolved in dry NMP (300 mL) and K₂CO₃ (30.4 g, 0.22 mole, 2.2 equivalents) was added. Dimethyl carbonate (42 mL, 0.5 mole, 5 equivalents) was added and the mixture
- 15 heated to 140°C overnight. The black mixture was cooled to room temperature and then in an ice bath and was quenched by dropwise addition of water (250 mL), maintaining an internal temperature < 10°C. H₃PO₄ was then added dropwise in the cold to acidify the mixture to pH 4 (~40 mL). After stirring for an additional 1 h in the cold, the brown solid was collected by filtration, washed with water (~ 500 mL) and
- 20 then hexane (3 x 30 mL). The material was purified by flash chromatography on silica gel using 5% to 40% EtOAc in hexane as eluent. The desired product 2-2 was obtained as a white solid (23 g).

Step 4:

- The ketal 2-2 from Step 3 (17 g, 46 mmol) was dissolved in acetone (1.5 L) and *para*-toluenesulfonic acid (0.87 g) was added. The yellow solution was stirred overnight at
- 25 room temperature and then refluxed for 10 h to complete the hydrolysis. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel using 0% to 30% EtOAc in hexane. The desired ketone 2-3 was obtained as a white solid (11.5 g).

30 **Step 5:**

The ketone 2-4 from Step 4 (5.75 g, 20.2 mmol) was dissolved in dry DCM (115 mL) in a 200 mL pressure tube. The system was purged with argon and DAST (9.05 mL, 66.5 mmol, 3.4 equivalents) was added. The tube was sealed and heated to 50°C for 50 h. After cooling in an ice bath, the reaction was quenched by dropwise addition of

68
69

NaHCO₃ solution (~ 1 L) and the product was extracted with EtOAc (1 L). The extract was washed with water (500 mL) and brine (300 mL) and dried (Na₂SO₄). Removal of solvent gave a residue that was purified by flash chromatography on silica gel using 0% to 40% EtOAc in hexane. The product 2-4 was obtained as a white solid after

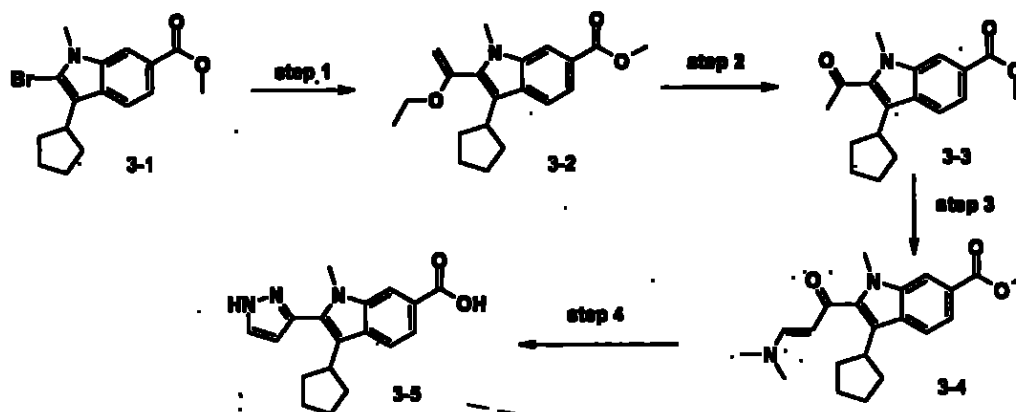
5 trituration with hexane (12.2 g for two runs).

Step 6:

The indole 2-4 from Step 5 (10.00 g, 33 mmol) was dissolved in a mixture of THF (100 mL) and CHCl₃ (100 mL). The mixture was cooled in an ice-salt bath to 0°C and pyridinium tribromide (14.26 g, 45 mmol, 1.37 equivalent) was added. After stirring for
10 3 h in the cold, the reaction mixture was quenched by addition of water (50 mL) and solvents removed under reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc (200 mL) and aqueous NaHCO₃ (200 mL). The organic phase was washed with water (2 x 100 mL) and brine (100 mL) and the aqueous phase back-extracted with another portion of EtOAc (3 x 50 mL). The combined extracts were dried
15 (Na₂SO₄) and concentrated to give a yellow solid that was purified by flash chromatography on silica gel using 0% to 10% EtOAc in hexane. A second column using 1-3% EtOAc in hexane followed by DCM was required to further purify the product. The material (11 g) was then triturated twice with 10% ether in hexane (800 mL). The desired bromoindole 2-5 (7.9 g) was obtained as a white solid.

20

2-Bromo-3-(4,4-difluorocyclohexyl)-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester 2-5 is converted to carboxylic acid intermediates of formula II, wherein R¹ is methyl, R² is defined as hereinbefore and R³ is 3,3-difluorocyclohexyl, using procedures described in WO 03/010141. These intermediates may be converted to compounds of
25 general formula I using procedures illustrated in Scheme 1 above and described in WO 03/010141.

**EXAMPLE 3****3-Cyclopentyl-1-methyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid:****Step 1:**

- 5 The bromoindole 3-1 prepared as described in WO 03/010141 (3.00 g, 8.9 mmol) was dissolved in dioxane (40 mL) and 1-(ethoxyvinyl)tributyltin (3.8 mL, 10.7 mmol, 1.2 equivalent) was added. The solution was degassed with argon and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (0.378 g, 0.5 mmol, 0.06 equivalent) was added. The mixture was stirred at 120°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and concentrated under reduced pressure to remove dioxane. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 0% to 2% EtOAc in hexane as eluent. The ethoxyvinylindole 3-2 was obtained as a yellow oil (2.50 g, 86% yield).

Step 2:

- 15 The derivative 3-2 from Step 1 (2.50 g, 7.6 mmol) was dissolved in EtOAc (80 mL) and 2N HCl (50 mL) was added. The biphasic mixture was vigorously stirred for 2.5 h, at which point TLC indicated complete conversion to the 2-acetylindole. The organic phase was separated and washed with NaHCO₃ (100 mL) and brine (30 mL). The solution was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give a yellow solid. Trituration with hexane gave the desired product 3-3 as an off-white solid (1.50 g, 65% yield).

Step 3:

- The acetylindole 3-3 derivative from step 2 (0.45 g, 1.5 mmol) was dissolved in toluene (15 mL) and *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (0.60 mL, 4.5 mmol, 3 equivalents) was added. The mixture was heated to 100°C in a sealed tube for 5 h. Another portion of *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (0.60 mL, 4.5 mmol, 3 equivalents) was added and heating was resumed for another 20 h. The reaction

20
21

mixture was cooled to room temperature and volatiles removed under vacuum. The residue was co-evaporated with ether, yielding a beige foam 3-4 (0.55 g) that was used directly in the next step.

Step 4:

- 5 Following the procedure of Kikelj et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 789), the crude material 3-4 from Step 3 (106 mg, 0.30 mmol) was dissolved in EtOH (4 mL) and hydrazine monohydrate (47 μ L, 1.5 mmol, 5 equivalents) was added. The mixture was then stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with THF (4 mL) and 5N LiOH (0.3 mL) was added. The mixture was stirred at 50°C for 5 h after
- 10 which saponification of the methyl ester was complete. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue acidified with 1N HCl. The indole derivative was extracted into EtOAc and washed with water and brine. The extract was dried ($MgSO_4$) and solvents evaporated to give the desired pyrazole-indole 3-5 (75 mg) as an oil.

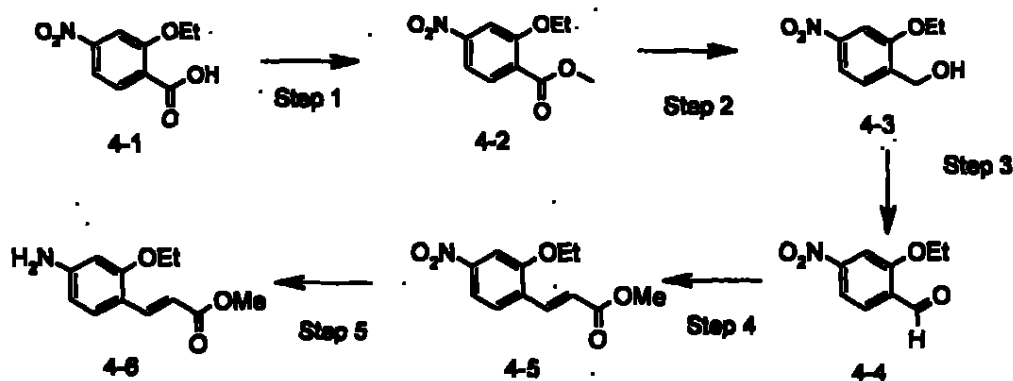
15

3-Cyclopentyl-1-methyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid 3-5 is converted to inhibitors of formula I, wherein R^1 is methyl, R^2 is 1H-pyrazolyl-3-yl and R^3 is cyclopentyl, using procedures illustrated in Scheme 1 above and described in WO 03/010141.

20

EXAMPLE 4

3-(4-Amino-2-ethoxyphenyl)acrylic acid methyl-ester:



Step 1:

- 2-Ethoxy-4-nitrobenzoic acid 4-1 (1.56 g; 7.38 mmol) was dissolved in methanol (15 mL) and the resulting solution stirred at 0°C. A solution of diazomethane in ethyl ether
- 25 was slowly added until the yellow color persisted and the mixture was stirred for a

71
72

further 20 min. The solvents were evaporated to afford the methyl ester 4-2 as a pale yellow solid (1.66 g, quant.) which was used without further purification.

Step 2:

The ester 4-2 from above (1.60 g; 7.10 mmol) was dissolved in dry toluene and the solution cooled to -78°C under a nitrogen atmosphere. A solution of diisobutylaluminum hydride in tetrahydrofuran (1M; 8 mL; 8 mmol) was added and the reaction allowed to warm to ambient temperature. Two additional portions of DIBAL-H were added in this way (7 and 10 mL) after 1 h and a further 1.5 h. 0.5 h after the last addition, the reaction was cooled to 0°C and 1N HCl (25 mL) was slowly added and the mixture stirred vigorously for 0.5 h. The organic solvents were then evaporated and the aqueous residue was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and washed with water (50 mL) and brine (50 mL). The combined extracts were then dried over MgSO₄ and evaporated to afford the alcohol 4-3 as a pale yellow, fibrous solid (1.40 g; quant.) which was used as such.

Step 3:

A turbid solution of 1,1,1-tris(acetyloxy-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-one (Dess-Martin periodinane) (2.32 g; 5.47 mmol) in dichloromethane (40 mL + 5 mL rinse) was added to a stirred solution of the above alcohol 4-3 (0.98 g; 4.97 mmol) in DCM (40 mL) and the reaction stirred at ambient temperature under a nitrogen atmosphere. After 4 h, saturated NaHCO₃ / 10 % Na₂S₂O₃ (1:1, 160 mL) was added and the mixture stirred vigorously until the phases were clear (ca. 0.5 h). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL) and washed with saturated NaHCO₃ (2 x 150 mL). The combined organic phases were then dried over MgSO₄ and evaporated to yield the aldehyde 4-4 as a pale yellow solid (960 mg; 99%) which was used as such.

Step 4:

Sodium hydride (95% dry powder, 158 mg; 6.25 mmol) was suspended in anhydrous THF (10 mL) and trimethyl phosphonoacetate (0.945 mL; 5.84 mmol) added dropwise at 0°C under a nitrogen atmosphere resulting in a solid white mass which could not be stirred. A solution of the aldehyde 4-4 from above (950 mg; 4.87 mmol) in THF (7 mL + 3 mL rinse) was then added dropwise resulting in a yellow colour and slow dissolution of the white solid mass. After the addition, the reaction was allowed to warm to ambient temperature. After 15 h, the cloudy reaction mixture was evaporated to a pale yellow solid which was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and washed

72
73

with saturated NaHCO_3 (3 x 75 mL). The combined extracts were dried over MgSO_4 and evaporated to afford the cinnamate ester 4-5 as pale yellow solid (1.212 g; 99 %) which was used without further purification.

Step 5:

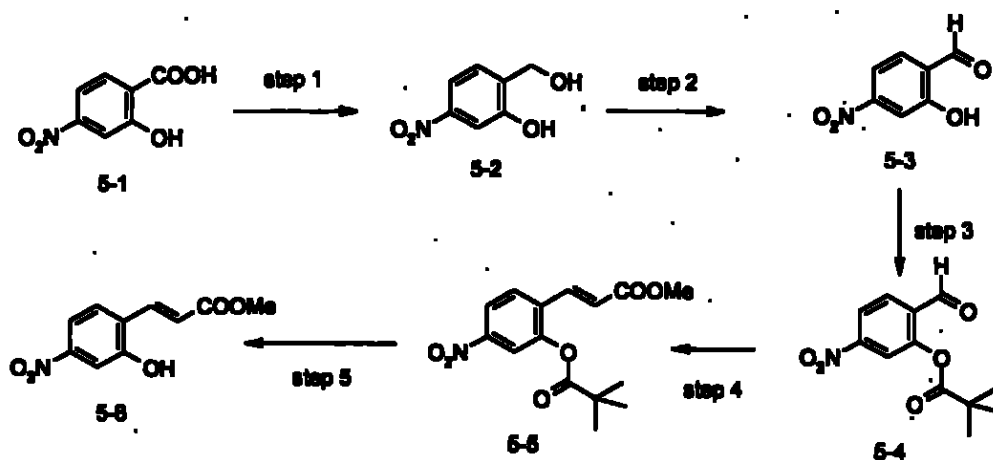
- 5 The nitro cinnamate 4-5 from above (0.300 g, 1.2 mmol) was suspended in EtOH (12 mL) and water (7.5 mL) and K_2CO_3 (0.990 g, 7.16 mmol) and 85% sodium hydrosulfite (1.247 g, 7.16 mmol) were added successively. The mixture was stirred vigorously at room temperature for 1.5 h. It was then diluted with water (10 mL) and the ethanol removed under reduced pressure. The reaction mixture was extracted with EtOAc (2
- 10 x), washed with water and brine and dried (MgSO_4). Removal of the solvent under reduced pressure gave the desired aniline 4-6 as a yellow solid.

Note: the analogous methoxy derivative was prepared in the same manner using commercially available 2-methoxy-4-nitrobenzoic acid as starting material. In addition,

15 by using the appropriate phosphonate reagent and following similar procedures to those described above, one can incorporate groups such as small alkyl (e.g. Me, Et) or halogens (e.g. F) on the olefinic cinnamate carbon atom α -to the carboxylic acid function.

EXAMPLE 5

(Z)-3-(2-Hydroxy-4-nitrophenyl)acrylic acid methyl ester:



Step 1:

- 2-Hydroxy-4-nitrobenzoic acid 5-1 (25.74 g, 0.140 mol) was charged in a 1 L 3-necked-flask equipped with a thermometer and addition funnel. Dry THF (400 mL)
- 25 was transferred into the flask and the solution cooled to -2°C in an ice-salt bath.

73
74

Borane-dimethyl sulfide complex (10 M, 30.9 mL, 0.309 mole, 2.2 equivalents) was added dropwise over 20 min. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was then cooled again in an ice-water bath and quenched by careful dropwise addition of water (90 mL) over 5 30 min. THF was removed under reduced pressure and the residue extracted with EtOAc (2 x 500 mL). The extract was washed with water (400 mL), 1 N HCl (2 x 400 mL) and brine (300 mL). After drying (Na_2SO_4), volatiles were removed under reduced pressure and the residue was co-evaporated with hexane (3 x 50 mL) and dried under vacuum. The benzylic alcohol derivative 5-2 was obtained as a yellow solid (22.5 g, 10 95% yield).

Step 2:

The alcohol 5-2 from step 1 (69.6 g, 0.41 mole) was charged in a 5 L 3-necked flask equipped with a reflux condenser and mechanical stirrer. Chloroform (2.5 L) was added and the mixture heated slowly. Activated MnO_2 (85%, 252 g, 2.46 moles, 6 15 equivalents) was added in small portions over 15 min, during which time, the temperature reached 55-58°C. Reflux was maintained for 1 h, after which TLC analysis indicated complete conversion to the aldehyde. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through celite using CHCl_3 for washings. The yellow filtrate was concentrated under reduced pressure to give aldehyde 5-3 as a 20 yellow solid that was dried under vacuum (52.11 g, 75% yield).

Step 3:

The aldehyde 5-3 from step 2 (52.0 g, 0.31 mole) was dissolved in DCM (1 L) under an argon atmosphere. Triethylamine (95 mL, 0.68 mole, 2.2 equivalents) was added to the mixture producing a dark red coloration. Trimethylacetyl chloride (40.0 mL, 0.32 25 mole, 1.05 equivalent) was then added dropwise over 25 min and the reaction mixture stirred for 3 h at room temperature until complete. The mixture was filtered to remove solids (DCM rinses) and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc and the solution washed with 0.5 M citric acid (500 mL), water (500 mL), NaHCO_3 (2 x 500 mL) and brine (500 mL). After drying 30 (Na_2SO_4), volatiles were removed under reduced pressure to yield the desired pivalate 5-4 as an off-white solid (104.2 g).

Step 4:

A 5 L 3-necked flask equipped with a mechanical stirrer and addition funnel was charged with NaH (60% oil dispersion, 19.1 g, 0.478 mole, 1.5 equivalent) under an

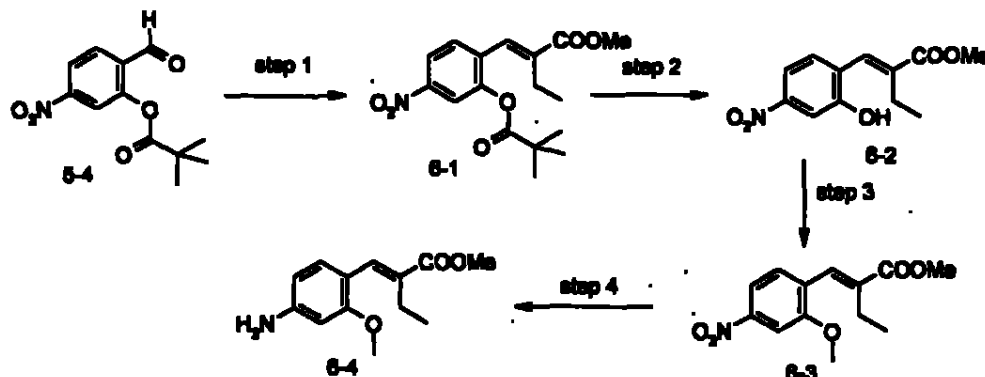
24
25

argon atmosphere. Dry THF (1 L) was added and the mixture cooled in an ice-salt bath to -2°C. Trimethylphosphonoacetate (89.5 g, 0.382 mole, 1.2 equivalent) was added dropwise over 35 min. The thick slurry was stirred for an additional 20 min and the aldehyde 5-4 from step 3 (80.0 g, 0.318 mole) in THF (600 mL) was added over 5 30 min followed by a THF rinse (400 mL). The orange slurry was then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (50 mL) and THF was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc (800 mL) and water (800 mL) and the organic phase separated. The aqueous phase was extracted again with EtOAc (1 L) and the organic extracts 10 combined, washed NaHCO₃ (2 x 1 L) and brine (1 L). After drying (Na₂SO₄), solvents were removed under reduced pressure until crystallization of the product. After cooling, crystallized material was collected by filtration and washed with cold EtOAc and hexane. After drying, a first crop of product 5-5 (40 g) was obtained as a light yellow solid. Filtrates and washes were combined and concentrated to give an 15 additional 10 g of product (total yield: 50 g).

Step 5:

The cinnamate derivative 5-5 from step 4 (50.0 g, 0.182 mole) was charged into a flask that was immersed in an ice bath. Pre-cooled conc. H₂SO₄ (350 mL) was added, producing a dark red solution. After stirring in ice for 30 min, the clear solution was 20 poured over ice (2.5 kg) to give a yellow solid. The material 5-6 was collected by filtration, washed with water and dried (43.6 g).

Note: (E)-3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenyl)-2-methyl-acrylic acid ethyl ester (R = Me) was prepared in a similar way replacing trimethylphosphonoacetate by triethyl 2- 25 phosphonopropionate.

EXAMPLE 6**2-[1-(4-Amino-2-methoxy-phenyl)-meth-(Z)-ylidene]-butyric acid methyl ester:****Step 1:**

- 5 Triethyl-2-phosphonobutyrate (10.16 g, 40.3 mmol, 1.2 equivalent) was charged in a flask under an argon atmosphere and dissolved in dry THF (200 mL). The solution was cooled in an ice bath and NaH (80% dispersion, 1.764 g, 44 mmol, 1.3 equivalent) was added in small portions over 10 min. The mixture was stirred for an additional 1 h at 0°C and a solution of the aldehyde 5-4 from step 3 of Example 5
- 10 (8.44 g, 33.6 mmol) in THF (40 mL) was added dropwise over 15 min. The ice bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 70 min after which the reaction was judged to be complete by TLC. THF was removed under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc (300 mL). The solution was washed with NaHCO₃ (2 x 140 mL), 10% aqueous HCl (60 mL) and brine (60 mL). After drying
- 15 (Na₂SO₄), volatiles were removed under reduced pressure to give crude product 6-1 (14.0 g).

Step 2:

- The crude material 6-1 from step 1 (14.0 g, assume 40 mmol) was treated with conc. H₂SO₄ (90 mL) as described in step 5 of Example 5. After completion, the reaction
- 20 mixture was poured on ice resulting in the formation of an oil. The material was extracted into EtOAc and washed with water (3 x 125 mL) and brine (90 mL). After drying (Na₂SO₄), the solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel to give compound 6-2.

Step 3:

- 25 The material 6-2 from above (1.20 g, 4.53 mmol) was dissolved in DMF (24 mL) and Cs₂CO₃ (2.95 g, 9.05 mmol, 2 equivalents) was added. After stirring for 15 min, MeI (0.95 g, 6.73 mmol, 1.5 equivalent) was added to the red solution and the mixture was

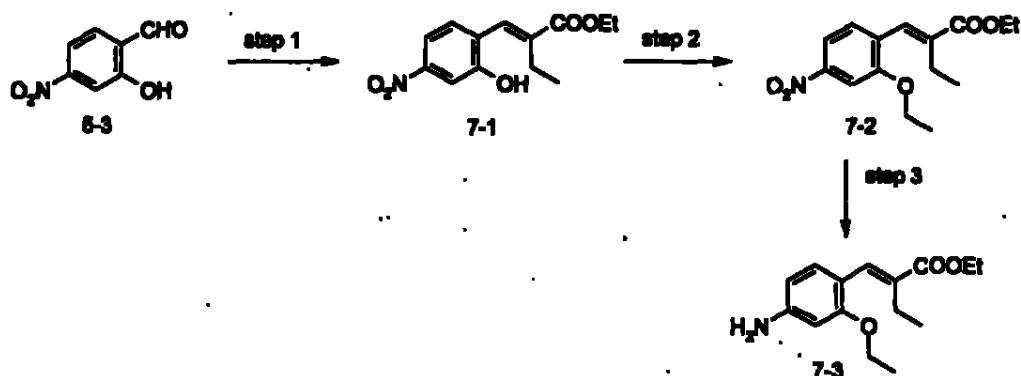
stirred for 1.5 h. Water (80 mL) was added to the reaction mixture, producing a precipitate. The material was collected by filtration, washed with water and dried to give compound 6-3 (1.01 g, 80% yield).

Step 4:

- 5 The nitro derivative 6-3 from step 3 (1.00 g, 3.58 mmol) was suspended in a mixture of EtOH (15 mL) and water (4 mL). Iron powder (0.61 g, 10.8 mmol, 3 equivalents) and NH_4Cl (0.102 g, 1.91 mmol, 0.52 equivalent) were added and the mixture was stirred at 85°C for 1 h. The reaction was then cooled to room temperature and filtered through a pad of celite using 1:1 EtOH-DCM (100 mL) for washes. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue dissolved in DCM (40 mL). The solution was washed with water (2 x 15 mL) and brine (15 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The crude product 6-4 was purified by flash-chromatography on silica gel using 20% EtOAc in hexane as eluent (0.89 g, 90% yield).

EXAMPLE 7

2-[1-(4-Amino-2-ethoxy-phenyl)-meth-(E)-ylidene]-butyric acid ethyl ester:



Step 1:

- Triethyl-2-phosphonobutyrate (2.52 g, 9.99 mmol, 2 equivalents) was dissolved in dry THF (15 mL) and the solution cooled in an ice bath. NaH (60% dispersion, 0.41 g, 10.2 mmol, 2.0 equivalents) was added in small portions and the white suspension stirred in the ice bath for 1 h. The hydroxyaldehyde 6-3 from step 2 of Example 5 (0.832 g, 5.0 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise over 5 min and the ice bath removed. The mixture was stirred for 20 h at room temperature, after which it was judged to be ~60% complete. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with EtOAc (40 mL) and washed with NaHCO_3 (2 x 20 mL), 10% HCl (10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), evaporated and the

77
78

residue purified by flash chromatography to give the desired nitrocinnamate ester (0.365 g, 41% yield).

Note: 2-[1-(2-Hydroxy-4-nitro-phenyl)-meth-(Z)-ylidene]-butyric acid ethyl ester was prepared in a similar fashion by replacing triethyl-2-phosphonobutyrate by triethyl-2-phosphonopropionate.

Step 2:

The phenol derivative 7-1 from above (1.01 g, 3.81 mmol) was dissolved in dry DMF (20 mL) and Cs_2CO_3 (2.48 g, 7.62 mmol, 2 equivalents) was added. After stirring for 15 min, iodoethane (0.89 g, 5.68 mmol, 1.5 equivalent) was added via syringe and the mixture was stirred for 1.25 h at room temperature, at which point it was judged to be complete (TLC). Water (70 mL) was added to the reaction mixture, producing a white precipitate. The material was collected by filtration, washed with water and dried to give compound 7-2 (1.11 g, 88% yield).

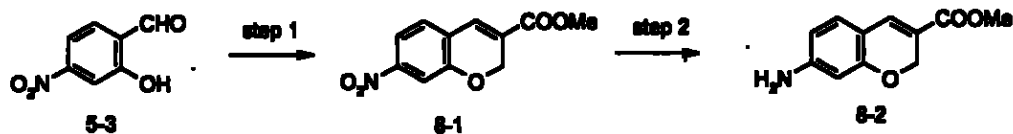
Note: replacing iodoethane by iodomethane gave the corresponding methoxy analog.

Step 3:

The nitrocinnamate derivative 7-2 of step 2 was reduced to the corresponding aniline 7-3 using $\text{Fe} / \text{NH}_4\text{Cl}$ in refluxing aqueous EtOH as described in Example 6 (step 4).

EXAMPLE 8

7-Amino-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid methyl ester:



Step 1:

The hydroxynitroaldehyde 5-3 from step 2 of Example 5 (2.50 g, 14.98 mmol) was suspended in methyl acrylate (13.5 mL, 150 mmol, 10 equivalents) and the mixture heated to 50°C to produce a yellow solution. DABCO (0.42 g, 3.74 mmol, 0.25 equivalent) was added and the mixture heated to 90°C for 2.5 days. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with ether (150 mL). The solution was washed with 1N NaOH (2 x 100 mL), 1N HCl (100 mL) and brine (100 mL). After drying (Na_2SO_4), removal of volatiles gave an orange solid (0.5 g). The combined aqueous phases were re-extracted with EtOAc (2 x 300 mL) to give 2 g of solid that

78
79

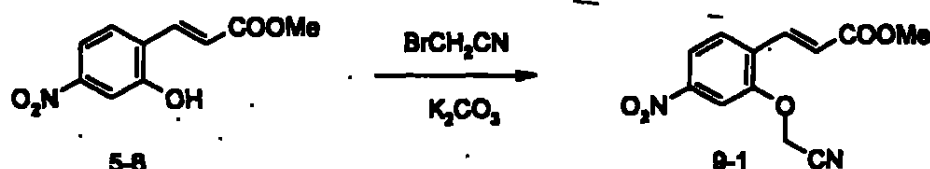
was purified by flash chromatography on silica gel using 15% EtOAc in hexane as eluent. The desired nitrobenzopyran 8-1 was obtained as an orange solid (0.47 g, 15% yield).

Step 2:

- 5 The nitro derivative 8-1 from above (0.41 g) was reduced to the corresponding aniline 8-2 using Fe / NH₄Cl in refluxing aqueous EtOH using the procedure described in Example 6 (step 4).

EXAMPLE 9

- 10 **General procedure for the alkylation of 2-hydroxy-4-nitrocinnamate esters using halides as electrophiles:**



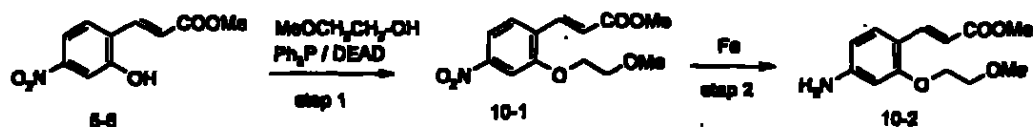
- The preparation of (E)-3-(2-Cyanomethoxy-4-nitrophenyl)acrylic acid methyl ester is illustrative: methyl-2-hydroxy-4-nitrocinnamate (compound 5-8; from Example 5, step 6) (2.49 g, 11 mmol) was combined with potassium carbonate (1.70 g, 12 mmol) in anhydrous DMF (20 mL). Bromoacetonitrile (1.17 mL, 17 mmol) was added and the red mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours, at which time a yellow/orange heterogeneous mixture was observed. The mixture was diluted in EtOAc and washed with 0.5 N KHSO₄, saturated aqueous NaHCO₃ and brine. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with ether/DCM and collected by filtration. The desired ether 9-1 was recovered in a 91% yield (2.67 g) as a yellow powder.

- It will be apparent to one skilled in the art that the general procedure of Example 9 may be used to prepare intermediates useful in the preparation of compounds of formula (I) by replacing bromoacetonitrile with an appropriate reagent of the formula R^a-X, wherein R^a is as defined herein and wherein X is a leaving group such as a halogen, sulfonate ester or the like.

EXAMPLE 10

General procedure for the alkylation of 2-hydroxy-4-nitrocinnamate esters using

a Mitsunobu etherification protocol:



Step 1:

The preparation of (E)-3-[2-(2-Methoxyethoxy)-4-nitrophenyl]acrylic acid methyl ester 10-1 is illustrative: Methyl 2-hydroxy-4-nitrocinnamate (compound 5-6; from Example 5, step 6) (1.01 g, 4.5 mmol) was combined with 2-methoxyethan-1-ol (0.53 mL, 6.8 mmol) and diethylazodicarboxylate (1.07 mL, 6.8 mmol) in THF (20 mL).

Triphenylphosphine (1.78 g, 6.8 mmol) was added and the solution was stirred 15 min at ambient temperature. The reaction mixture was diluted in EtOAc and washed with water and brine. The organic phase was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was subjected to flash chromatography (1:9 EtOAc/Hex; 1:4; 1:3). The desired product 10-1 was recovered as a light yellow solid in 80% yield (1.01 g).

Step 2:

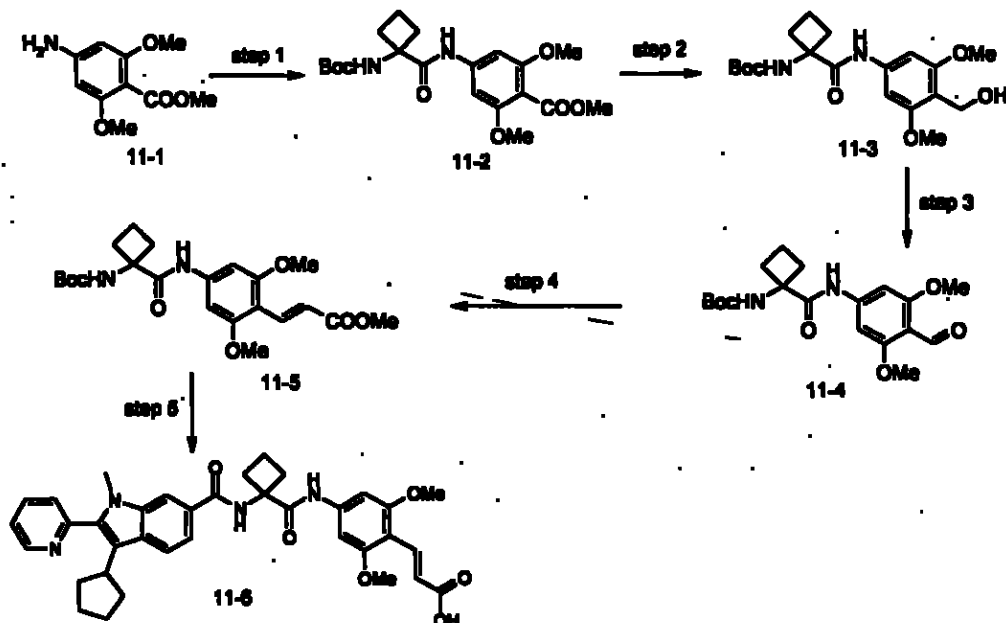
The nitrocinnamate ester 10-1 (353 mg, 1.3 mmol) was combined with iron powder (209 mg, 3.8 mmol) in absolute ethanol (5 mL). Saturated aqueous ammonium chloride (1 mL) and distilled water (1 mL) were added and the heterogeneous mixture was heated at 80°C with stirring. After two hours the rust colored mixture was diluted in EtOAc and washed with water and brine. The organic phase was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to flash chromatography (1:2→1:1 EtOAc/Hex) to afford 223 mg (71%) of desired aniline 10-2 as a yellow solid. FIA-MS m/z = 252.1(MH^+).

It will be apparent to one skilled in the art that the general procedure of Example 10 may be used to prepare intermediates useful in the preparation of compounds of formula (I) by replacing 2-methoxyethan-1-ol in Step 1 with an appropriate reagent of the formula $\text{R}^8\text{-OH}$, wherein R^8 is as defined herein.

881

EXAMPLE 11

(E)-3-[4-((1-((3-Cyclopentyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indole-6-carbonyl)-amino)cyclobutanecarbonyl)amino)-2,6-dimethoxyphenyl]acrylic acid
(Compound 2005, Table 2):



5

Step 1:

Methyl 4-amino-2,6-dimethoxybenzoate 11-1 (2.00 g, 9.5 mmol), prepared by the method of Broadhurst et al. (J. Chem. Soc. 1977, 2502), was dissolved in DMSO (20 mL). N-Boc-1-aminocyclobutane-1-carboxylic acid (2.07 g, 9.6 mmol) was added followed by triethylamine (4.18 mL, 30 mmol, 3.2 equivalents) and TBTU (3.69 g, 11.5 mmol, 1.2 equivalent). The mixture was stirred for 24 h at room temperature after which it was added dropwise to a solution of AcOH (15 mL) in water (150 mL). The white precipitate 11-2 was collected by filtration, washed with water and dried in vacuum (3.50 g, 71% yield): MS m/z 409.3 (MH^+).

Step 2:

The methyl ester 11-2 from above (1.84 g, 4.5 mmol) was dissolved in THF (20 mL) and the solution cooled in ice under an inert atmosphere. $LiAlH_4$ (1M in ether, 27 mL, 27 mmol) was added dropwise and the reaction mixture allowed to warm up to room temperature. After stirring for 3.5 h, the reaction was judged complete (HPLC analysis). It was quenched by careful addition of AcOH, diluted with DCM (250 mL) and 150 mL of 1M sodium-potassium tartrate solution (Rochelle's salt) was added. After stirring vigorously for 90 min, the mixture was filtered to remove solids, the

20

8/2

organic phase was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to a white solid. The residue was triturated with TBME (25 mL) and the white solid collected and dried in air to give compound 11-3 (0.65 g, 38% yield): MS m/z 379.2 (M-H).

Step 3:

- 5 The benzylic alcohol 11-3 from above (656 mg, 1.72 mmol) was suspended in THF (50 mL) and activated MnO_2 (85%, 2.12 g, 20.7 mmol) was added. The mixture was refluxed for 24 h, cooled and diluted with additional THF (50 mL). The mixture was filtered through a small pad of silica gel using THF for washings and the filtrate concentrated to give a brown solid. The solid was suspended in TBME (10 mL),
10 filtered, washed with fresh TBME and dried in air to give compound 11-4 (450 mg, 80% yield): MS m/z 379.2 (MH^+).

Step 4:

- Triethylphosphonoacetate (0.92 mL, 5.68 mmol) was added dropwise to a suspension of NaH (80% in oil, 0.227 g, 5.68 mmol) in dry THF (25 mL). The resulting thick-white
15 suspension was stirred for 30 min at room temperature and a solution of the aldehyde derivative 11-4 from above (0.43 g, 1.14 mmol) in THF (5 mL + 2 mL rinse) was added. The reaction mixture was stirred for an additional 30 min at room temperature and the quenched by addition of AcOH (0.5 mL). THF was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (50 mL). The solution was washed
20 with 10% NaHCO_3 (20 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 0-20% EtOAc in CHCl_3 as eluent. The desired cinnamate derivative 11-5 was obtained as a white solid (452 mg, 91% yield): MS m/z 435.2 (MH^+).

Step 5:

- 25 The Boc-protected derivative 11-5 from step 4 (120 mg) was suspended in 4M HCl in dioxane (4 mL) and the mixture stirred at room temperature for a few minutes until homogeneous. Reversed-phase HPLC analysis indicated complete conversion to the amine hydrochloride along with some decomposition. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CHCl_3 (2 mL). While stirring,
30 TBME (10 mL) was added slowly to produce a white precipitate that was stirred overnight. The solid was then collected, washed with TBME and dried (92 mg of impure material).

The crude amine hydrochloride from above (57 mg, 0.17 mmol) was dissolved in DMSO (1 mL) and the indole derivative (prepared as in WO 03/010141) (50 mg, 0.16

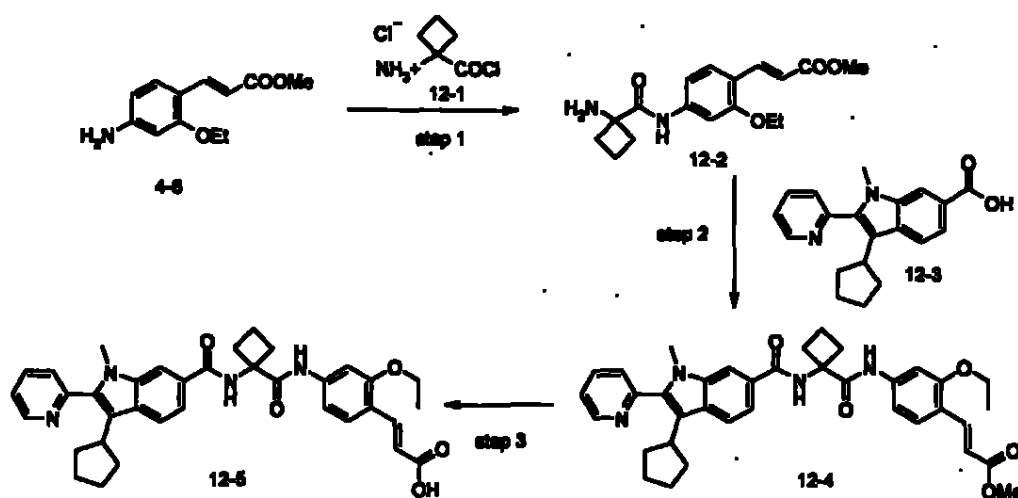
82
83

mmol) was added followed by triethylamine (0.1 mL, 0.7 mmol) and TBTU (80 mg, 0.185 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. NaOH (2.5M, 0.5 mL) was then added followed by additional DMSO (0.75 mL) and the mixture stirred at 50°C for 2 h, after which saponification of the methyl ester was complete (HPLC). The reaction mixture was cooled to room temperature and acidified by addition of TFA (0.15 mL). The final product 11-6 (Compound 2005, Table 2) was isolated by preparative reversed-phase HPLC (31 mg, 27% yield): MS m/z 623.2 (MH⁺). ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H, part of AB), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H, part of AB), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.57 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 8H), 1.61 (m, 2H).

Note: a similar procedure can be used with other carboxylic acids of general formula II to prepare analogous dimethoxy cinnamate derivatives. In addition, triethylphosphonoacetate can be replaced by other phosphonate derivatives to introduce substituents on the double bond α - to the carboxylic acid function (e.g. Me, Et, F).

EXAMPLE 12

(E)-3-[4-({1-[(3-Cyclopentyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1*H*-indole-6-carbonyl)-amino]cyclobutanecarbonyl}amino)-2-ethoxyphenyl]acrylic acid (Compound 1005, Table 1):



83
84**Step 1:**

The aniline 4-8 (Example 4) (7.84 g, 34.5 mmol) was added portion wise over 3 min to a suspension of the amino acid chloride hydrochloride 12-1 (prepared as described in WO 03/010141; 6.80 g, 40 mmol) in MeCN (150 mL). The suspension was stirred for 20 h at room temperature. Solid K_3PO_4 (18.50 g, 87 mmol) was added and after 15 min, the suspension was poured into water. The oily product was extracted into EtOAc, washed with brine and the solution dried (Na_2SO_4). The material was purified by flash chromatography on silica gel using 90% EtOAc in hexane as eluent. The product 12-2 was obtained as a white solid: MS m/z 319.1 (MH^+).

Step 2:

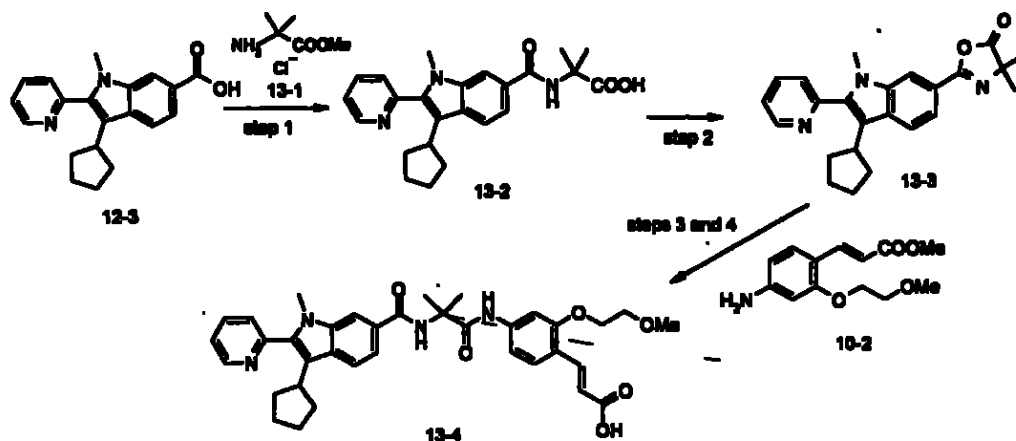
The amine 12-2 from step 1 (0.238 g, 0.75 mmol) and indole carboxylic acid 12-3 (prepared as described in WO 03/010141; 0.200 g, 0.62 mmol) were dissolved in DMF (6 mL) and triethylamine (0.265 mL, 1.9 mmol) was added followed by TBTU (0.260 g, 0.81 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction was then diluted with EtOAc and the solution washed sequentially with aqueous $NaHCO_3$ (2 x), water (2 x) and brine. After drying ($MgSO_4$), removal of volatiles under reduced pressure gave a solid that was purified by flash chromatography on silica gel using 75% EtOAc in hexane as eluent. The desired product 12-4 was obtained as a white solid (0.345 g, 89% yield).

Step 3:

The ester 12-4 from step 2 (0.200 g, 0.32 mmol) was dissolved in a mixture of THF (3 mL), MeOH (2 mL) and water (1 mL). 10N NaOH (0.20 mL) was added and the mixture stirred 17 h at room temperature and then for 1.5 h at 50°C to complete the conversion. THF and MeOH were removed under reduced pressure and the remaining solid was suspended in water. The mixture was acidified to pH 3.5 with 1N HCl and the precipitated solid collected by filtration. The white solid was washed with water and dried. The product 12-5 (compound 1005, Table 1) was triturated with EtOAc to remove impurities (46 mg): 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 12.12 (broad s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.59-7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 8H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

EXAMPLE 13

(E)-3-[4-{2-[(3-Cyclopentyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl)-1*H*-Indole-8-carbonyl]-amino]-2-methylpropylamino]-2-(2-methoxyethoxy)phenyl]acrylic acid (Compound 1078, Table 1):



5

Step 1:

The indole carboxylic acid 12-3 (prepared as described in WO 03/010141: 1.04 g, 3.3 mmol), amino acid ester hydrochloride salt 13-1 (0.45 g, 2.9 mmol) and TBTU (1.12 g, 3.5 mmol) were dissolved in DMF (15 mL). Triethylamine (2.04 mL, 14.7 mmol) was added and the solution was stirred 12 hours. The reaction mixture was diluted in EtOAc and washed with water, 1N NaOH and brine. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was triturated in Et₂O/Hex (1:4), filtered and washed with hexanes. The solid was dried in vacuo to afford 1.08 g, of the methyl ester as an off-white powder. MS *m/z* (MH⁺) 419.2; RP HPLC: *t_R*=4.96 min., >99% homogeneity at 220 nm. The methyl ester (1.08 g, 2.6 mmol) was dissolved in THF (45 mL), MeOH (10 mL) and water (3 mL). Sodium hydroxide (1N, 12.8 mL) was added and the solution was heated to 80°C and stirred 1 hour. The organic solvents were then removed under reduced pressure and the pH of the resulting aqueous solution was adjusted to 3 with 1N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic extracts were washed with brine then dried with MgSO₄ and filtered. Concentration *in vacuo* afforded 1.01 g (78%, 2 steps) of the carboxylic acid 13-2 as a yellow solid. MS *m/z* (MH⁺) 405.2; RP HPLC: *t_R*=4.45 min., >99% homogeneity at 220 nm.

10

15

20

Step 2:

The carboxylic acid 13-2 from step 1 (800 mg, 1.8 mmol) was suspended in acetic anhydride (24 mL). Heating the mixture to 100°C resulted in the formation of a yellow

25

8586

solution. Analysis by TLC indicated complete conversion to the azalactone. The crude mixture was concentrated under reduced pressure. The yellow residue was dissolved in toluene and concentrated in vacuo (repeated 3 times) to remove residual acetic anhydride. Recovered 745 mg (97%) of the azalactone 13-3 as an amber oil. MS m/z (MH⁺) 388.1.

Step 3:

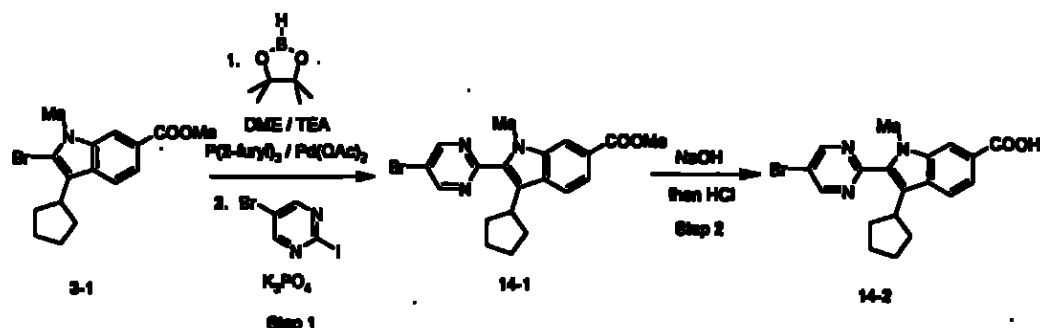
The azalactone 13-3 from step 2 (39 mg, 0.10 mmol) and aniline 10-2 (Example 10) (23 mg, 0.09 mmol) were suspended in a mixture of toluene (1.5 mL) and acetic acid (0.15 mL). The mixture was heated to 85°C at which point a yellow solution was observed. After two hours, the solution was diluted in EtOAc and washed with 1N NaOH (x 2), water and brine. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Step 4:

The crude residue from step 3 was dissolved in DMSO (2 mL) and sodium hydroxide (1 N, 0.3 mL) was added. The resulting yellow solution was stirred for 12 hours. The reaction was quenched with TFA (0.04 mL, 0.5 mmol) and injected directly onto a preparative reverse phase HPLC for purification. 27 mg (46%) of the desired compound 13-4 (compound 1078, Table 1) was isolated as a yellow lyophilized foam. Analytical RP HPLC: t_R =5.70 min., >98% @ 220 nm; MS m/z (MH⁺) = 625.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.62 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, J =4.3 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (dt, 1H, J =7.6, 1.6 Hz), 7.75-7.45 (m, 7 H), 7.28 (dd, 1H, J =8.8, 1.3 Hz), 6.42 (d, 1H, J =16.0 Hz), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 5 H), 3.14 (tt, 1H, J =8.9 Hz), 1.94-1.80 (m, 6H), 1.65-1.54 (m, 8H).

EXAMPLE 14

2-(5-Bromopyrimidin-2-yl)-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid:



8687

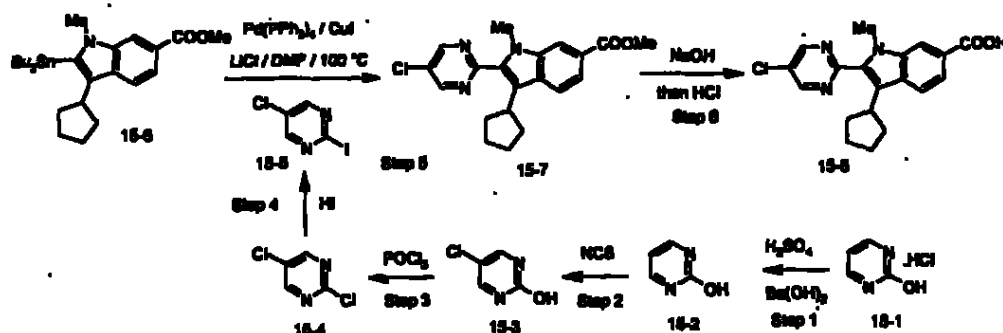
Step 1:

The bromoindole 3-1 (Example 3; prepared as described in Example 12 of WO 03/010141) (3.0 g, 8.9 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous DME (20 mL) and to this solution was added tri-(2-furyl)phosphine (280 mg, 1.1 mmol, 0.12 equiv.),
5 triethylamine (3.0 mL, 21.5 mmol, 2.4 equiv.) and Pd(OAc)₂ (65 mg, 0.28 mmol, 0.03 equiv.). The mixture was purged by bubbling Ar through it for 10 min and pinacolborane (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane; 3.0 mL, 20 mmol, 2.2 equiv.) was added by syringe. The resulting dark brown mixture was stirred at 68°C for 16 h under an argon atmosphere. The reaction mixture was then cooled to RT and the 5-
10 bromo-2-iodopyrimidine (3.0 g, 10.5 mmol, 1.18 equiv.) was added as a solid, followed by careful, slow addition of a cooled suspension of K₃PO₄ (10.5 g, 47.1 mmol, 5.4 equiv.) in water (7 mL). Alternatively, the addition of K₃PO₄ may precede the addition of 5-bromo-2-iodopyrimidine. The dark brown reaction mixture was then heated to 80°C under argon for 24 h. The reaction mixture was cooled to RT and
15 poured into 10% aqueous NaCl (100 mL). The brown suspension was extracted with EtOAc (150 mL). The extract was washed with water (2 x 50 mL) and brine (100 mL), dried and concentrated to a volume of 50 mL. Cooling 2 h in the refrigerator gave a beige precipitate that was collected by filtration, washed with a small amount of EtOAc and dried. The filtrate was concentrated under vacuum and the residue was slurried in
20 acetone (20 mL), heated to boiling and cooled in the fridge overnight. The solid was collected by filtration and the combined solids were further purified by chromatography using CHCl₃ as solvent to give the desired indole ester 14-1 as a beige solid in 77% yield.

Step 2:

25 The ester 14-1 (300 mg, 0.72 mmol) was suspended in DMSO (10 mL) and the suspension warmed gently to dissolve the solid. The slightly cloudy yellow solution was cooled and stirred while 2.5 N NaOH (2.0 mL, 5.0 mmol, 8.6 equiv.) was added and stirring was continued for 4 h at RT. The mixture was slowly poured into 0.5 N HCl (200 mL). The yellow precipitate was collected by filtration, washed with water
30 and dried to give compound 14-2 (273 mg, 94% yield, 100% homogeneity).

278

EXAMPLE 15**2-(5-Chloropyrimidin-2-yl)-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid:****Step 1:**

- 5 2-Hydroxypyrimidine hydrochloride **15-1** (100 g, 0.754 mole) was dissolved in water (180 mL) and conc. H_2SO_4 (42 mL, 0.788 mole) was added dropwise with vigorous stirring. After stirring for an additional 30 min, water was removed under reduced pressure at 70°C and the orange residue dried under high vacuum to leave a residue (146 g). The residue was transferred into a 4 L flask and water (500 mL) was added.
- 10 A suspension of $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (129 g, 0.752 mole) in water (1200 mL) was added and the cloudy suspension stirred for 30 min. The mixture was filtered through Celite™ and the water removed under reduced pressure to provide **15-2** as a bright yellow solid (66.4 g)

Step 2:

- 15 2-Hydroxypyrimidine **15-2** from step 1 (42 g, 0.44 mole) was added to AcOH (500 mL) and the mixture heated to 120°C. *N*-Chlorosuccinimide (67 g, 0.5 mole, 1.15 equivalent) was added cautiously (15 min) in small amounts to the hot solution. Stirring was continued for an additional 5 min and the reaction mixture cooled to RT. The material was concentrated under reduced pressure and the residue was stirred overnight with CH_2Cl_2 (200 mL). The suspended solid was removed by filtration and the filtrate evaporated under reduced pressure to give **15-3** as a beige solid (17.3 g)
- 20

Step 3:

- The 5-chloro-2-hydroxypyrimidine **15-3** from step 2 (8.0 g, 0.06 mole) was placed in a dry 500 mL flask under an Ar atmosphere, and POCl_3 (79.4 mL) was added followed by *N,N*-dimethylaniline (2.6 g). The mixture was heated to 120°C and stirred for 1 h. The dark brown mixture was concentrated under reduced pressure at 50°C. The residue was quenched carefully with ice water and the precipitated material was extracted with pentane (3 X 200 mL). The extract was washed with water and aqueous
- 25

88
89

NaHCO₃ solution, and dried (Na₂SO₄). Volatiles were removed under reduced pressure with no external heating to prevent sublimation of the volatile dichloropyrimidine, to provide the desired product 15-4 as a white solid (6 g).

Step 4:

- 5 A flask was charged with 57% HI (48 mL) and cooled to 0°C in an ice-salt mixture. The dichloropyrimidine 15-4 from step 3 (6 g) was added and the mixture stirred for 4 h. The yellow suspension was treated carefully with K₂CO₃ (32 g) in water (80 mL) and the pale yellow solid was collected by filtration. The solid was washed with water and dried to give compound 15-5 (6 g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 2H).

10 **Step 5:**

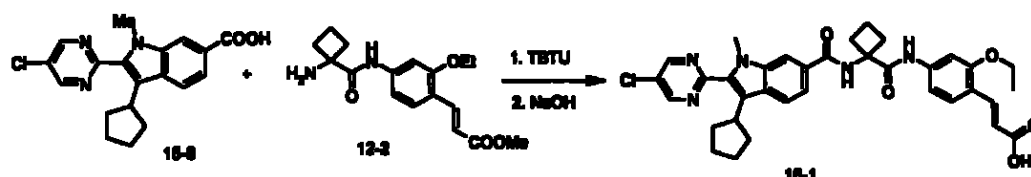
- The 2-iodo-5-chloropyrimidine 15-5 from step 4 was cross-coupled to the stannylindole derivative 15-6 (prepared using a procedure similar to that described in example 5 of WO 03/010140 starting from the 2-bromindole analog of example 12 of WO 03/010140) using the conditions of the Stille reaction as described in example 6 of WO 03/010140, to give compound 15-7.

Step 6:

The intermediate indole ester 15-7 from step 5 was saponified with NaOH using a similar procedure to that described in step 2 in example 14.

20 **EXAMPLE 16**

(E)-3-{4-[(1-[[2-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-Indole-8-carbonyl]-amino]-cyclobutanecarbonyl]-amino]-2-ethoxy-phenyl}-acrylic acid (Compound 1070, Table 1):



- 25 The 5-chloro-2-pyrimidinylindole 15-8 (Example 15) (337 mg, 0.95 mmol), the cyclobutylamine derivative 12-2 (Example 12) (370 mg, 1.04 mmol) and TBTU (334 mg, 1.04 mmol) were combined and dissolved in DMSO (10 mL). Triethylamine (0.4 mL, 2.84 mmol) was added and the mixture stirred for 30 min at RT. The reaction mixture was then diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous KHSO₄, NaHCO₃ and brine. After drying (MgSO₄), volatiles were removed under reduced pressure and the residue was triturated with ether to provide the coupled product as

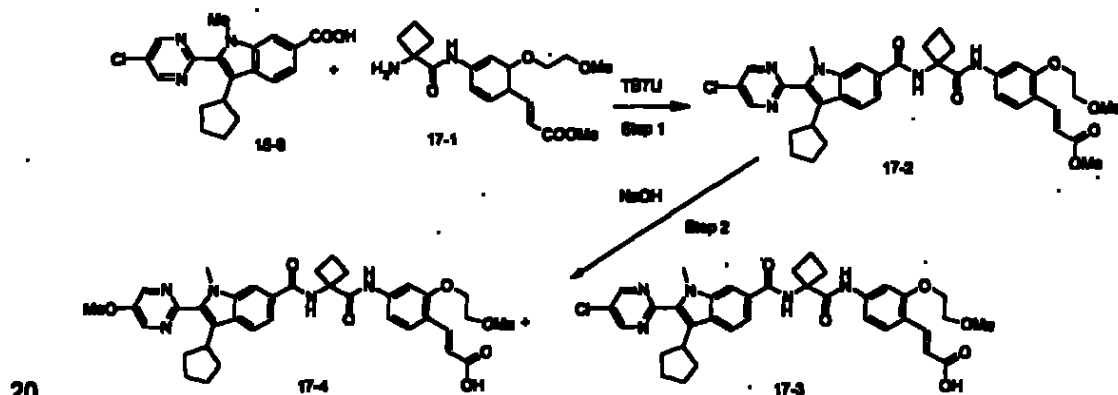
89
40

the methyl ester (507 mg).

The ester (319 mg) was dissolved in DMSO (10 mL) and 10 N NaOH (0.49 mL) was added. The mixture was stirred at RT for 4.5 h, then was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous KHSO₄, NaHCO₃ and brine. The extract was dried (MgSO₄) and concentrated to a residue that was purified by preparative RP-HPLC to give the title compound 16-1 (Compound 1070, Table 1) (247 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (quintet, J = 8.4 Hz, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.37 (broad q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.05-1.82 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

EXAMPLE 17

(E)-3-{4-[(1-[(2-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indole-6-carbonyl]amino)cyclobutanecarbonyl]amino]-2-(2-methoxyethoxy)-phenyl}acrylic acid (Compound 1077, Table 1) and (E)-3-{4-[(1-[(3-Cyclopentyl-2-(5-methoxy-pyrimidin-2-yl)-1-methyl-1H-indole-6-carbonyl]amino)cyclobutanecarbonyl]amino]-2-(2-methoxyethoxy)-phenyl}acrylic acid (Compound 1083, Table 1):



Step 1:

Using the procedure of example 16, indole carboxylic acid 15-8 was coupled to amine derivative 17-1 (prepared using a procedure similar to that described in step 1 of Example 12, but using aniline 10-2 (Example 10) instead of aniline 4-6) to give ester 17-2.

Step 2:

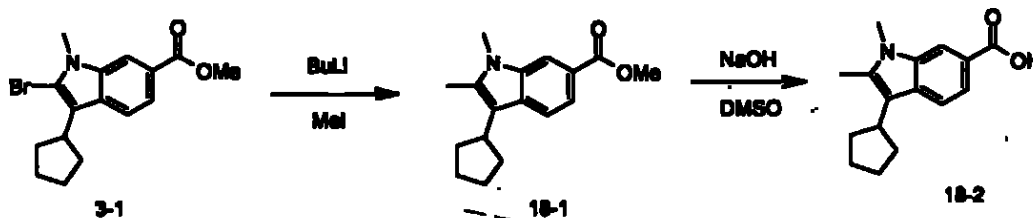
The intermediate ester 17-2 was saponified using the procedure described in

9/3
91

Example 16. Purification by RP-HPLC provided 5-chloropyrimidine indole 17-3 (compound 1077, Table 1) as the major product. 5-methoxypyrimidine indole 17-4 (compound 1083, Table 1) was also isolated as side product.

5 EXAMPLE 18

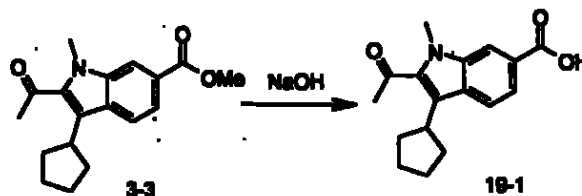
3-Cyclopentyl-1,2-dimethyl-8-indolecarboxylic acid:



The 2-bromoindole derivative 3-1 (1.009 g, 3.00 mmol, prepared as described in Example 12 of WO 03/010141) was dissolved in anhydrous THF (25 mL) under an argon atmosphere and the solution cooled to -78°C. *n*-BuLi (2.0 M in hexane, 1.60 mL, 3.20 mmol) was added dropwise and the mixture stirred for 15 min. MeI (0.37 mL, 2.00 mmol) was added and stirring was continued for an additional 30 min. The reaction mixture was then warmed up to RT and volatiles removed under reduced pressure. The residue was dissolved in TBME (100 mL) and the solution washed with brine (2 x 25 mL). The extract was dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography using 0 – 15 % EtOAc in hexane as eluent. The desired 2-methylindole derivative 18-1 was obtained as a waxy solid (0.658 g, 80 % yield): MS-ES *m/z* 272.1 (MH⁺). The methyl ester 18-1 was saponified in the usual way (NaOH / DMSO) to give the corresponding carboxylic acid 18-2 in 98 % yield: MS-ES *m/z* 258.1 (MH⁺).

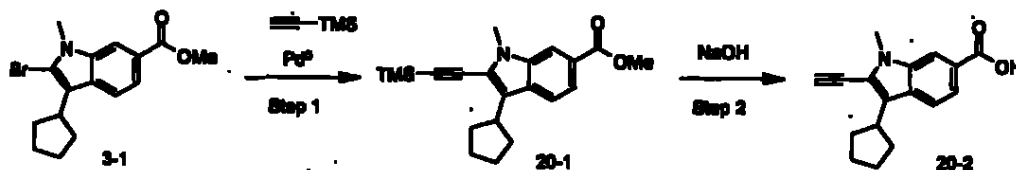
EXAMPLE 19

2-Acetyl-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid:



Ester 3-3 (Example 3) was saponified with LiOH using standard conditions described in WO 03/010141 to give the desired indole carboxylic acid 19-1.

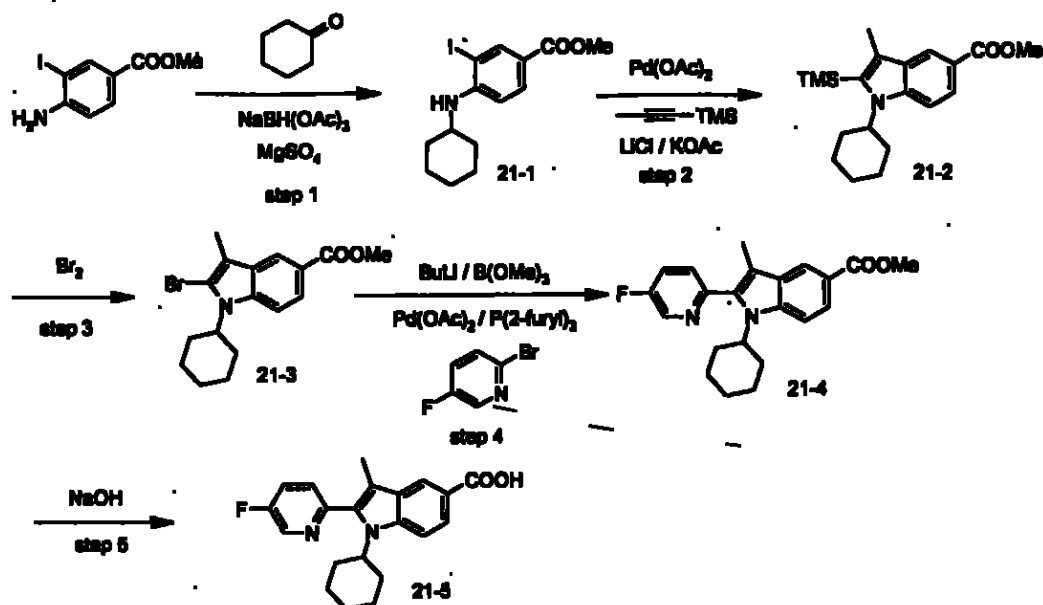
92

EXAMPLE 20**3-Cyclopentyl-2-ethynyl-1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid:****Step 1:**

- 5 The 2-bromoindole 3-1 (Example 3; prepared as described in Example 12 of WO 03/010141), Pd(PPh₃)₄ (10 mole %) and CuI (10 mole %) were combined in degassed toluene under a nitrogen atmosphere. TMS-acetylene (10 equivalents) and triethylamine (5 equivalents) were added and the reaction heated to 100°C under sealed conditions. After 2 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc and the
- 10 extract washed with saturated aqueous NH₄Cl, bicarbonate and brine. The extract was dried (MgSO₄), volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography to give compound 20-1.

Step 2:

- The partially purified material 20-1 was dissolved in THF/MeOH and 10 N NaOH (10
- 15 equivalents) was added. The solution was warmed to 50°C and stirred overnight. After cooling to RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with KHSO₄ and brine. Drying of the extract (MgSO₄), removal of volatiles under reduced pressure and purification of the residue by flash chromatography gave the desired 2-ethynylindole carboxylic acid 20-2 in ~50% overall yield.

92
93**EXAMPLE 21****1-Cyclohexyl-2-(5-fluoropyridin-2-yl)-3-methyl-1H-indole-5-carboxylic acid:****Step 1**

Methyl 4-amino-3-iodobenzoate (43.75 g, 157.9 mmol) was dissolved in AcOH (900 mL) and anhydrous MgSO_4 (190 g) was added. Cyclohexanone (93 g, 0.95 mol, 6 equivalents) was added dropwise over 45 min to the stirred suspension. The resulting mixture was then stirred for an additional 2.5 h at RT. Sodium triacetoxyborohydride (117 g, 0.55 mol, 3.5 equivalents) was added in 8 portions over 20 min and the reaction mixture was stirred overnight at RT. Solids were then removed by filtration using EtOAc for washings and saturated aqueous NaHCO_3 (1.1 L) was added dropwise to the filtrate, until the pH of the aqueous phase was 5. EtOAc (800 mL) was added and the product extracted. The aqueous phase was extracted again with EtOAc (2 x 300 mL) and the combined extracts washed with saturated NaHCO_3 and brine, and dried (Na_2SO_4). The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography using 3% EtOAc in hexane as eluent. The desired product 21-1 was obtained as a yellow oil (60.95 g).

Step 2:

A dry 3-neck flask was equipped with a reflux condenser and purged with Ar. The iodoarene 21-1 from step 1 (51.8 g, 0.144 mole) was added to the flask followed by anhydrous DMF (1 L), LiCl (7.19 g, 0.17 mole), KOAc (33.31 g, 0.34 mole) and 1-trimethylsilyl-1-propyne (57.15 g, 0.51 mole). The red suspension was degassed by

93
94

passing Ar gas through the mixture for 30 min and Pd(OAc)₂ (1.91 g, 8.5 mmol) was added. The mixture was heated to 100°C and stirred at that temperature overnight, at which point a clear dark red solution was obtained. The reaction mixture was cooled to RT and saturated NH₄Cl (1 L) was added. The mixture was then extracted with EtOAc (1 L + 2 x 500 mL) and the combined organic extracts washed with brine (4 x 600 mL). After drying (Na₂SO₄), volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using hexane and then 9:1 to 9:3 hexane – EtOAc as eluents. The fractions containing the product (40 g) were crystallized from hot hexane (10 + 3 mL) to give the desired 2-(trimethylsilyl)indole 21-2 as a white solid (37.6 g, 69 % yield).

Step 3:

The 2-silylindole 21-2 from step 2 (26.50 g, 77 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (600 mL) and the solution cooled in an ice-water bath. A solution of bromine (11.10 g, 69 mmol, 0.9 equivalent) in CH₂Cl₂ (70 mL) was added dropwise over 1.5 h, keeping the internal temperature close to 0 °C. After completion, the light amber solution was stirred for an additional 30 min in the cold. Volatiles were then removed under reduced pressure and the solid purple residue was triturated with CH₂Cl₂ (5 mL) and hexane (20 mL). The light pink solid was collected by filtration and dried to give compound 21-3 (23.22 g, 86 % yield).

Step 4:

The 2-bromoindole 21-3 from step 3 (4.99 g, 14.23 mmol) was placed in a dry 250 mL flask equipped with a reflux condenser and the system was purged with argon gas. Anhydrous THF (25 mL) was added and the yellow solution cooled to -78°C in a dry-ice acetone bath. *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 6.0 mL, 14.94 mmol, 1.05 equivalent) was added dropwise over 30 min and the dark yellow solution was stirred at -78°C for an additional 1 h. Trimethylborate (1.77 g, 17.1 mmol, 1.2 equivalent) was added dropwise over 10 min and the mixture stirred for 1 h at -78°C. The dry ice bath was then replaced with an ice-water bath and stirring continued at 0°C for 1 h and then at RT for 45 min. Additional anhydrous THF (25 mL) was added followed by *P*(*para*-tolyl)₃ (0.28 g, 0.85 mmol, 0.06 equivalent) and 2-bromo-5-fluoropyridine (2.52 g, 14.3 mmol, 1.0 equivalent). The red solution was degassed by bubbling argon gas through the mixture for 45 min. Anhydrous K₂CO₃ (3.93 g, 28.5 mmol, 2.0 equivalents), Pd(OAc)₂ (32 mg, 0.14 mmol, 0.01 equivalent) and MeOH (16.5 mL) were added and the mixture was refluxed overnight under Ar. The reaction mixture was then cooled to

9/9
95

RT and quenched by addition of ether (80 mL) and water (20 mL). The aqueous phase was separated and extracted a second time with ether (80 mL). The combined extracts were washed with water and brine and dried (Na_2SO_4). Solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash

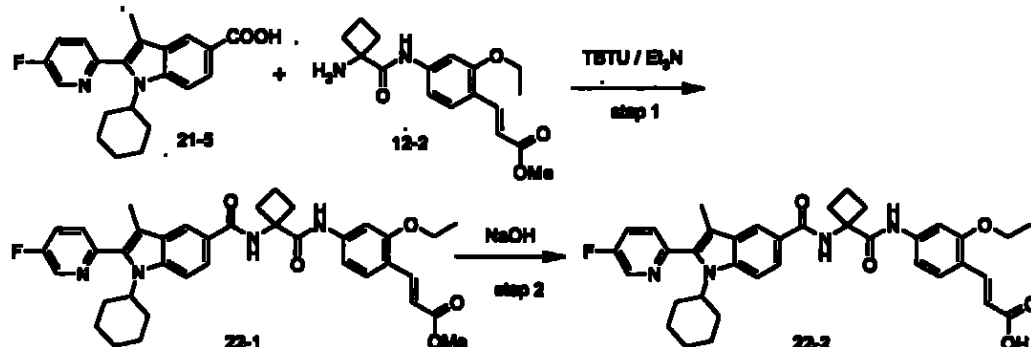
5 chromatography using 5% EtOAc in hexane as eluent. The desired indole derivative 21-4 was obtained as a white solid (3.84 g, 73% yield).

Step 5:

The methyl ester 21-4 from step 4 (3.84 g, 10.5 mmol) was dissolved in DMSO (30 mL) and 1 N NaOH (12.6 mL, 1.2 equivalent) was added dropwise over 15 min. The mixture was stirred for 1 h at which point additional DMSO (20 mL) was added to the thick suspension. After stirring for 5 h, the reaction was judged complete by TLC. Water (30 mL) was added and the resulting clear solution was washed with ether (30 mL) and hexane (2 x 30 mL). The aqueous phase was then acidified with AcOH to pH = 4 and the precipitated solid collected by filtration. The material was washed with water and dried to constant weight under vacuum to give compound 21-5 (3.51 g, 95% yield). MS (ES^+) m/z 353.1 (MH^+).

EXAMPLE 22

(E)-3-{4-[[1-[[1-Cyclohexyl-2-(5-fluoropyridin-2-yl)-3-methyl-1H-indole-5-carbonyl]amino]cyclobutanecarbonyl]amino]-2-ethoxyphenyl]acrylic acid
20 (Compound 4001, Table 4):



Following the procedure of step 2 of Example 12, the indole derivative 21-5 (Example 21) was coupled to amine 12-2 (Example 12). The ester was saponified using the procedure of step 3 of example 12 and the title compound (compound 4001 of Table 4) was obtained and purified by preparative RP-HPLC: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.10 (broad s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (dt, J = 8.6, 2.9, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.73 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H),

9/5
06

7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.20 (tt, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.35-1.15 (m, 3H).

5

EXAMPLE 23**Inhibition of NS5B RNA dependent RNA polymerase activity**

The compounds of the invention were tested for inhibitory activity against the hepatitis C virus RNA dependent polymerase (NS5B), according to protocol described in WO
10 03/010141.

EXAMPLE 24**Specificity of NS5B RNA dependent RNA polymerase inhibition**

The compounds of the invention were tested for inhibitory activity against polio virus RNA dependent RNA polymerase in the format that is described for the HCV polymerase, with the exception that poliovirus polymerase was used in place of the HCV NS5B polymerase, as is described in WO 03/010141. The compounds were also profiled for inhibition of the calf thymus DNA dependent RNA polymerase II in a previously described assay format (McKercher et al., 2004 Nucleic Acids Res. 32: 422-431).

15 **EXAMPLE 25****Cell-based luciferase reporter HCV RNA Replication Assay****Cell culture:**

Huh-7 cells with a stable subgenomic HCV replicon that encodes a modified luciferase reporter gene (expressed as a luciferase-FMDV2A-neomycin
20 phosphotransferase fusion gene) were established as previously described (Lohman et al., 1999. Science 285: 110-113; Vrolijk et al., 2003 J. Virol Methods 110:201-209.), with the exception that replicon cells were selected with 0.25 mg/mL G418. The amount of luciferase expressed by selected cells directly correlates with the level of HCV replication. These cells, designated as MP-1 cells, are maintained in Dulbecco's
25 Modified Earle Medium (DMEM) supplemented with 10% FBS and 0.25 mg/mL neomycin (standard medium). The cells are passaged by trypsinization and frozen in 90% FBS/10% DMSO. During the assay, DMEM medium supplemented with 10%

9/8
97

FBS, containing 0.5% DMSO and lacking neomycin, was used (Assay medium). The day of the assay, MP-1 cells are trypsinized and diluted to 100 000 cells/mL in assay medium. 100 μ L is distributed into each well of a black 96-well ViewPlate™ (Packard). The plate is then incubated at 37°C with 5% CO₂ for two hours.

5 Reagents and Materials:

Product	Company	Catalog #	Storage
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4°C
DMSO	Sigma	D-2650	RT
Dulbecco's PBS	Gibco-BRL	14190-136	RT
Fetal Bovine Serum	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Geneticin (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Trypsin-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
ViewPlate™-96, Black	Packard	6005182	RT
Backing tape, Black	Packard	6005189	RT
PVDF 0.22 μ m Filter Unit	Millipore	SLGV025LS	RT
Deep-Well Titer Plate Polypropylene	Beckman	267007	RT

Preparation of test compound:

- The test compound in 100% DMSO was first diluted in assay medium to a final DMSO concentration of 0.5%. The solution was sonicated for 15 min and filtered through a 0.22 μ m Millipore Filter unit. Into column 3 of a Polypropylene Deep-Well Titer Plate, the appropriate volume is transferred into assay medium to obtain the starting concentration (2x) to be tested. In columns 2 and 4 to 12, add 200 μ L of assay medium (containing 0.5% DMSO). Serial dilutions (1/2) are prepared by transferring 200 μ L from column 3 to column 4, then from column 4 to column 5, serially through to column 11. Columns 2 and 12 are the no inhibition controls.

Addition of test compound to cells:

- A volume of 100 μ L from each well of the compound dilution plate is transferred to a corresponding well of the Cell Plate (Two columns will be used as the "No inhibition control"; ten [10] columns are used for the dose response). The cell culture plate was incubated at 37°C with 5% CO₂ for 72 hours.

97
28**Luciferase assay:**

Following the 72h incubation period, the medium is aspirated from the 96-well assay plate and a volume of 100 μ L of 1X Glo Lysis Buffer (Promega) previously warmed to room temperature was added to each well. The plate was incubated at room temperature for 10 min with occasional shaking. A black tape was put at the bottom of the plate. 100 μ L of Bright-Glo luciferase substrate (Promega) previously warmed to room temperature was added to each well followed by gentle mixing. The luminescence was determined on a Packard Topcount Instrument using the Data Mode Luminescence (CPS) with a count delay of 1 min and a count time of 2 sec.

Product	Company	Catalog #	Storage
Glo Lysis Buffer	Promega	E286A	4°C
Bright-Glo Luciferase Assay System	Promega	E2820	-20°C

The luminescence determination (CPS) in each well of the culture plate was a measure of the amount of HCV RNA replication in the presence of various concentrations of inhibitor. The % inhibition was calculated with the following equation:

$$\% \text{ inhibition} = 100 - [\text{CPS (inhibitor)} / \text{CPS (control)} \times 100]$$

A non-linear curve fit with the Hill model was applied to the inhibition-concentration data, and the 50% effective concentration (EC_{50}) was calculated by the use of SAS software (Statistical Software; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

TABLES OF COMPOUNDS

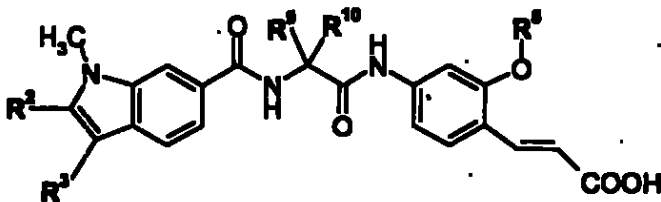
The following tables lists compounds representative of the invention. All compounds listed in Tables 1 to 5 below were found to have unexpectedly good activity in the cell-based HCV RNA replication assay described in Example 25. Retention times (t_R) for each compound were measured using the standard analytical HPLC conditions described in the Examples. As is well known to one skilled in the art, retention time values are sensitive to the specific measurement conditions. Therefore, even if identical conditions of solvent, flow rate, linear gradient, and the like are used, the retention time values may vary when measured, for example, on different HPLC

98
99

instruments. Even when measured on the same instrument, the values may vary when measured, for example, using different individual HPLC columns, or, when measured on the same instrument and the same individual column, the values may vary, for example, between individual measurements taken on different occasions.

5

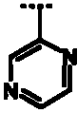
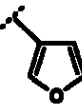
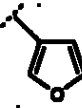
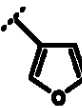
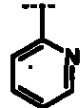
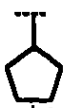
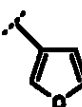
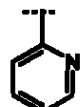
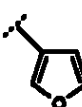
TABLE 1



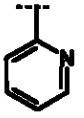
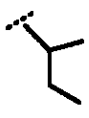
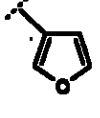
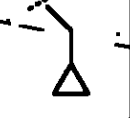
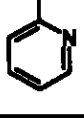
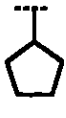
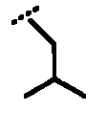
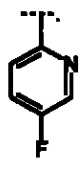
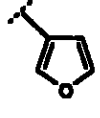
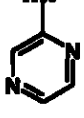
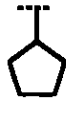
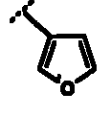
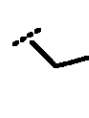
wherein R², R³, R⁴, R⁸ and R⁹ are given in the table.

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁸ , R ⁹	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1001			CH ₃		583.3	5.7
1002			CH ₃		584.3	5.5
1003			CH ₃		582.3	7.2
1004			CH ₃		622.4	4.7
1005					607.3	6.2
1006					625.4	7.1

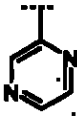
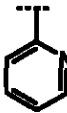
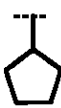
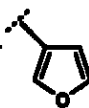
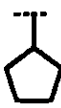
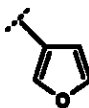
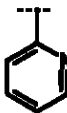
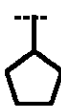
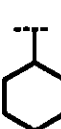
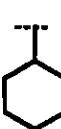
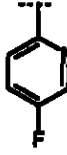
99
100

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ R ⁶	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1007					608.4	5.7
1008					598.4	8.3
1009					588.3	7.8
1010					641.3	7.8
1011					610.3	9.0
1012					621.3	6.3
1013					610.3	8.8
1014					621.3	6.4
1015					624.2	9.1

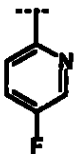
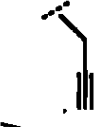
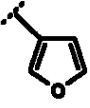
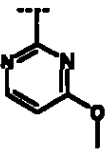
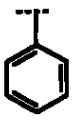
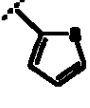
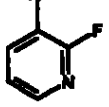
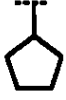
~~100~~
101

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1016					635.2	6.6
1017					635.3	6.7
1018					622.2	6.9
1019					633.3	6.5
1020					653.3	6.6
1021			CH ₃		611.3	6.6
1022					626.3	7.0
1023					620.3	6.5
1024					608.3	7.3

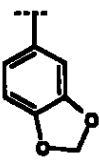
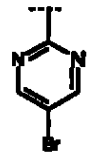
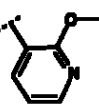
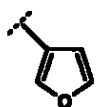
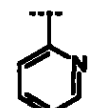
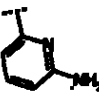
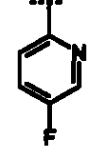
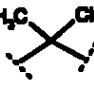
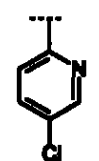
102

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁶		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1025					622.3	6.7
1026					621.3	5.9
1027					618.2	8.4
1028					622.2	8.8
1029					633.2	6.3
1030			CH ₃		623.3	7.1
1031					639.3	7.2
1032			CH ₃		621.2 (M-H) ⁻	6.9

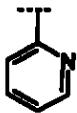
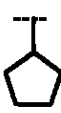
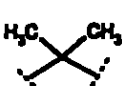
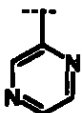
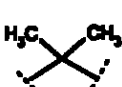
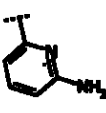
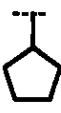
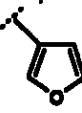
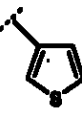
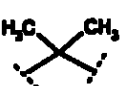
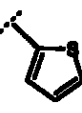
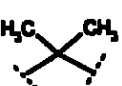
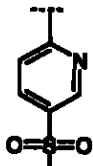
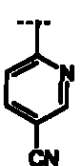
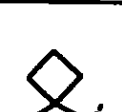
102
103

Cpd. #	R ¹	R ²	R ³		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1033					637.3	7.0
1034					635.3	7.7
1035					606.3	8.2
1036					636.3	7.2
1037					606.3	7.7
1038					613.3	7.1
1039					612.2	7.6
1040					625.3	7.1
1041					612.3	7.6

103
104

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1042					650.3	7.8
1043					686.2	7.5
1044					637.3	7.5
1045					608.3	8.8
1046					619.4	6.3
1047					572.3	6.8
1048					622.3	5.7
1049					613.3	6.7
1050					629.3	7.1

105

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ R ⁶	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1051					595.2	5.3
1052					596.2	6.2
1053					610.3	5.2
1054					584.2	7.0
1055					600.2	7.2
1056					600.2	7.3
1057					685.2	7.0
1058					632.2	7.5
1059					554.1	7.1

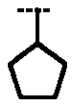
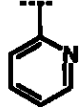
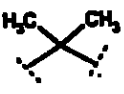
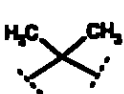
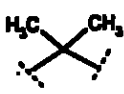
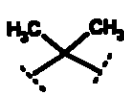
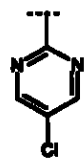
108
106

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ R ⁶	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1060					625.3	7.3
1061			CH ₃		628.2	7.3
1062					623.4	5.7
1063					598.3	7.0
1064					593.3	6.0
1065					637.3	6.1
1066					655.3	7.6
1067					652.3	5.7
1068					675.3	6.4

106
107

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁶	R ¹ R ⁴	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1069					608.2 (M+H) ⁺	7.2
1070					643.2; 642.2	8.1
1071					718.1; 716.1	7.9
1072					611.3	7.3
1073					did not ionize	7.8
1074					did not ionize	7.8
1075					630.4	7.8
1076					628.3	7.7

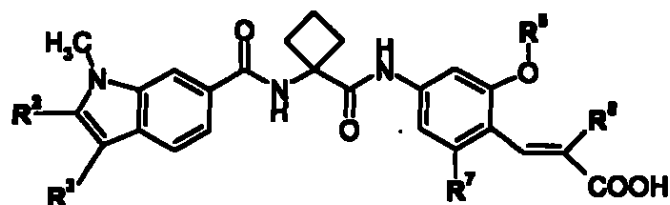
~~107~~
108

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1077					did not ionize	7.8
1078					625.4	5.7
1079	CH ₃				544.3	7.4
1080					643.4	7.2
1081					660.3	7.5
1082					704.3	7.6
1083					668.1	7.2
1084					705.3	6.0

~~108~~
109

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁶	R ⁵ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1085					727.3	5.9
1086					749.2	8.1
1087					771.3	6.0
1088					608.3	6.7

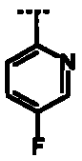
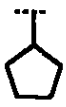
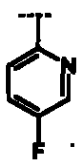
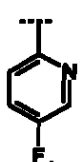
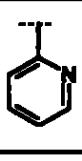
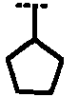
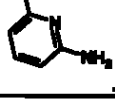
TABLE 2



wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁷ are given in the table.

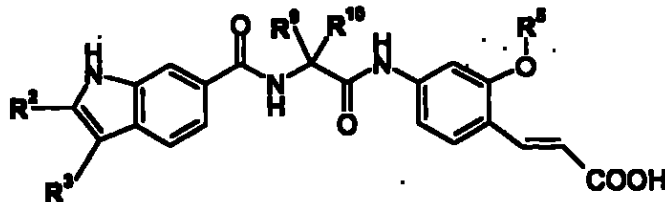
Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
2001			CH ₃	CH ₃	H	625.3	7.7

109
110

Cpd. #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
2002				CH ₃	H	639.3	7.8
2003				F	H	643.3	8.0
2004					H	653.3	8.0
2005			CH ₃	H	-OCH ₃	623.2	5.9
2006				F	H	625.3	6.0
2007				F	H	640.3	5.7

~~110~~
111

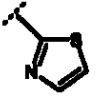
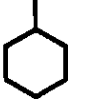
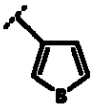
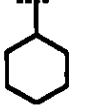
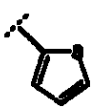
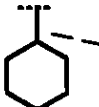
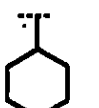
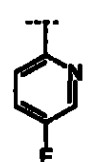
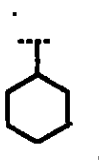
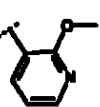
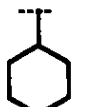
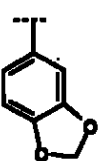
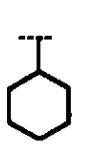
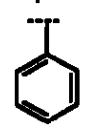
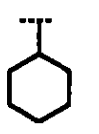
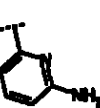
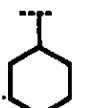
TABLE 3



wherein R^2 , R^3 , R^5 , R^9 , and R^{10} are given in the table.

Cpd. #	R^2	R^3	R^5	R^9 R^{10}	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
3001					593.3	5.5
3002					607.3	5.8
3003					582.3	6.9
3004					Did not ionize	7.2
3005					595.2	5.5
3006					570.3	6.8
3007			CH ₃		568.3	6.9
3008			CH ₃		593.3	5.7

241
112

Cpd. #	R ¹	R ²	R ³		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
3009					613.3	7.1
3010					612.3	7.4
3011					612.3	7.4
3012					608.4	6.6
3013					825.4	7.2
3014					637.4	7.1
3015					650.4	7.4
3016					606.4	7.5
3017					622.4	5.2

112
113

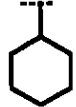
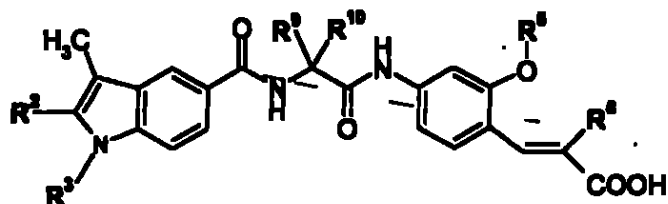
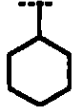
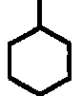
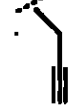
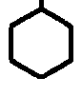
Cpd. #	R ²	R ³	R ⁶		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
3018					655.3	7.7

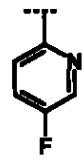
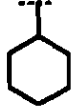
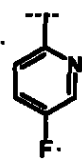
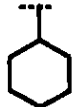
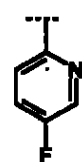
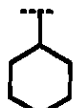
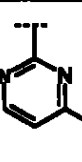
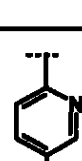
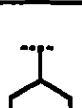
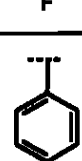
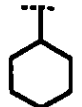
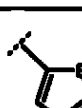
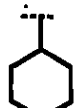
TABLE 4



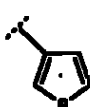
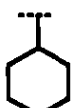
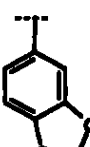
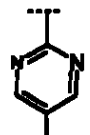
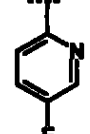
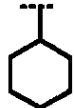
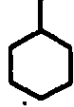
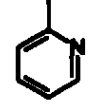
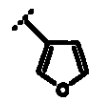
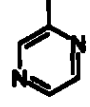
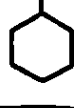
wherein R², R³, R⁶, R⁸, R⁹, and R¹⁰ are given in the table.

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁶	R ⁸		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4001				H		639.3	7.9
4002			CH ₃	H		625.3	7.0
4003				H		649.3	8.0
4004			CH ₃	CH ₃		639.3	7.8

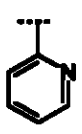
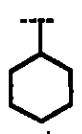
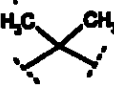
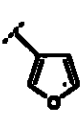
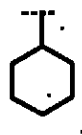
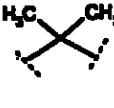
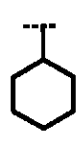
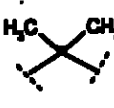
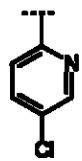
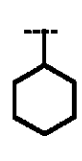
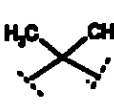
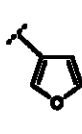
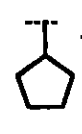
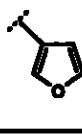
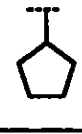
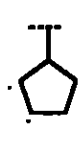
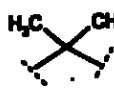
~~113~~
114

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4005				CH ₃		653.3	8.0
4006			CH ₃	H		637.3	7.2
4007				H		651.3	7.4
4008				H		652.3	7.1
4009				F		657.3	8.3
4010				H		620.3	7.8
4011				H		627.3	7.2
4012				H		626.3	7.7

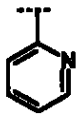
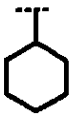
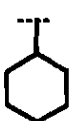
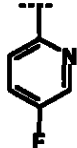
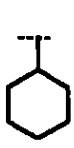
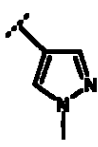
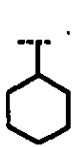
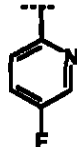
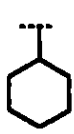
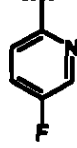
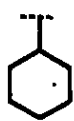
115

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4013				H		628.3	7.7
4014				H		664.3	7.6
4015				H		700.2	7.6
4016						667.3	8.2
4017			CH ₃			653.3	8.0
4018				H		621.3	5.6
4019				H		610.3	7.3
4020				H		622.3	6.6

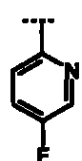
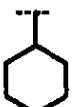
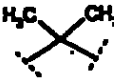
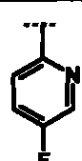
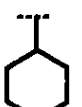
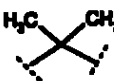
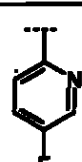
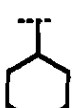
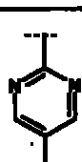
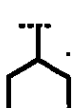
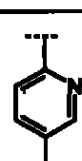
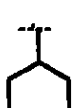
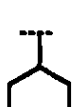
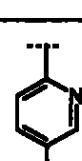
HS
116

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4021				H		609.3	5.3
4022				H		598.3	7.1
4023				H		627.3	6.9
4024				H		643.3	7.3
4025				H		598.2	7.1
4026				H		584.2	6.8
4027				H		625.2	6.9
4028				H		613.2	6.6

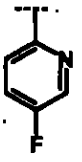
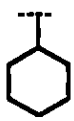
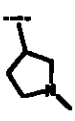
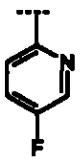
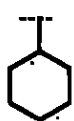
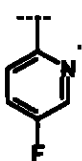
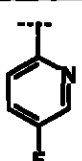
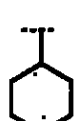
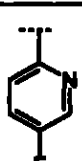
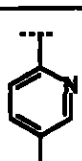
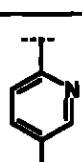
116
117

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4029				F		639.3	5.9
4030				H		669.3	7.7
4031				H		655.4	7.4
4032				H		654.4	6.9
4033				H		624.3	7.2
4034				H		625.3	7.5
4035			H	H		611.3	7.2

117
118

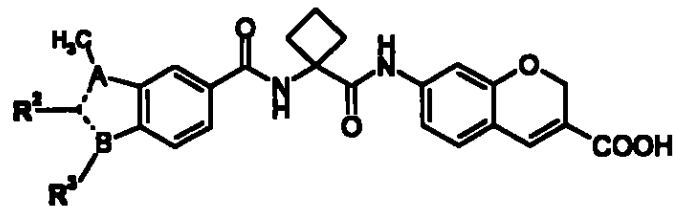
Cpd. #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4036				H		857.4	7.4
4037				H		883.5	7.3
4038				H		732.4	7.3
4039				H		858.4	7.8
4040				H		882.5	8.5
4041				H		883.4	7.3
4042				H		898.5	5.8

118
119

Cpd. #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4043				H		694.5	5.7
4044				H		691.4	7.5
4045				H		691.4	7.5
4046				H		724.5	5.8
4047				H		702.4	5.9
4048				H		683.5	7.3
4049				H		695.5	7.3

119
120

TABLE 5



wherein R², R³, A and B are given in the table and wherein — between two C-atoms represents a double bond and — between a C-atom and a N-atom represents a single bond.

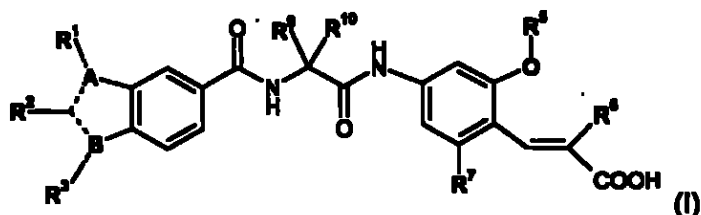
Cpd. #	A	B	R ²	R ³	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
5001	N	C			609.3	7.5
5002	N	C			591.3	8.0
5003	C	N			623.3	7.7

~~120~~
121

CLAIMS

What is claimed is:

- 1. A compound of formula (I):**



wherein:

either A or B is N and the other B or A is C, wherein — between two C-atoms represents a double bond and — between a C-atom and a N-atom represents a single bond;

R¹ is H or (C₁₋₆)alkyl:

R² is (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkynyl, -C(=O)-(C₁₋₆)alkyl, aryl, or Het; the aryl and Het being optionally substituted with R²¹;

wherein R²¹ is one, two or three substituents each independently selected from (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₇)cycloalkyl, Het, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alkyl, -N((C₁₋₄)alkyl)₂, halo, -O-(C₁₋₄)alkyl, -S-(C₁₋₄)alkyl, -SO-(C₁₋₄)alkyl and -SO₂-(C₁₋₄)alkyl;

wherein the (C₁₋₈)alkyl, -O-(C₁₋₈)alkyl, -S-(C₁₋₈)alkyl, -SO-(C₁₋₈)alkyl and -SO₂-(C₁₋₈)alkyl are each optionally substituted with one, two or three halo substituents;

R³ is (C₁₋₆)cycloalkyl, optionally substituted with from one to four halo substituents:

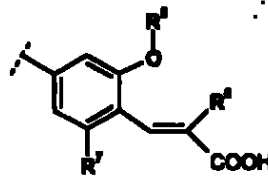
R³ is selected from H, (C₁₋₈)alkyl, (C₂₋₈)alkenyl, (C₂₋₈)alkynyl, (C₃₋₇)cycloalkyl, (C₃₋₇)cycloalkyl-(C₁₋₈)alkyl-, Het and Het-(C₁₋₈)alkyl-;

wherein the (C₁₋₆)alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, (C₁₋₆)alkoxy, -NH(C₁₋₆)alkyl, -N((C₁₋₆)alkyl)₂ and -NHSO₂(C₁₋₆)alkyl; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het-(C₁₋₆)alkyl- is optionally substituted with (C₁₋₆)alkyl; and

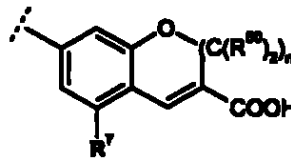
R³ is selected from H, (C₁₋₆)alkyl and halo; or

R^1 and R^2 are linked such that the group of the subformula

122



is a group of formula



wherein n is 0, 1 or 2; and wherein R^{90} is selected independently in each instance from H, halo, cyano, (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, (C_{3-7}) cycloalkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl- (C_{1-6}) alkyl-, Het and Het- (C_{1-6}) alkyl-;

wherein the (C_{1-6}) alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, (C_{1-6}) alkoxy, $-NH(C_{1-6})$ alkyl, $-N((C_{1-6})alkyl)_2$ and $-NHSO_2(C_{1-6})$ alkyl; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het- (C_{1-6}) alkyl- is optionally substituted with (C_{1-6}) alkyl;

R^7 is selected from H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkylthio, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alkyl, $-N((C_{1-6})alkyl)_2$ and halo;

R^9 and R^{10} are each independently selected from (C_{1-6}) alkyl; or R^9 and R^{10} are covalently bonded together to form (C_{3-7}) cycloalkyl, (C_{3-7}) cycloalkenyl or a 4-, 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 3 heteroatoms each independently selected from O, N, and S;

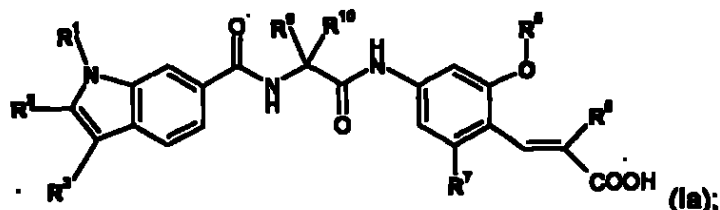
wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle is optionally substituted with (C_{1-6}) alkyl;

wherein Het is defined as a 4- to 7-membered heterocycle having 1 to 4 heteroatoms each independently selected from O, N and S, which may be saturated, unsaturated or aromatic, and which is optionally fused to at least one other cycle to form a 7 to 14-membered heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each independently selected from O, N and S, the heteropolycycle being saturated, unsaturated or aromatic; or an enantiomer, diastereoisomer or tautomer thereof, including a salt, ester

122
123

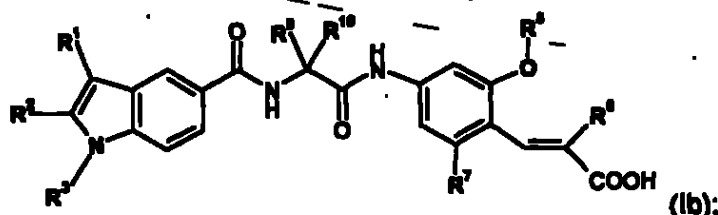
or derivative thereof.

2. The compound according to claim 1 of formula (1a):



5 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^{10} are defined as in claim 1.

3. The compound according to claim 1 of formula (1b):



10 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^{10} are defined as in claim 1.

4. The compound according to one or more of the preceding claims wherein R^1 is H or methyl.

5. The compound according to claim 4 wherein R^1 is methyl.

15

6. The compound according to one or more of the preceding claims wherein R^2 is (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkynyl or $-C(=O)-(C_{1-4})$ alkyl.

20

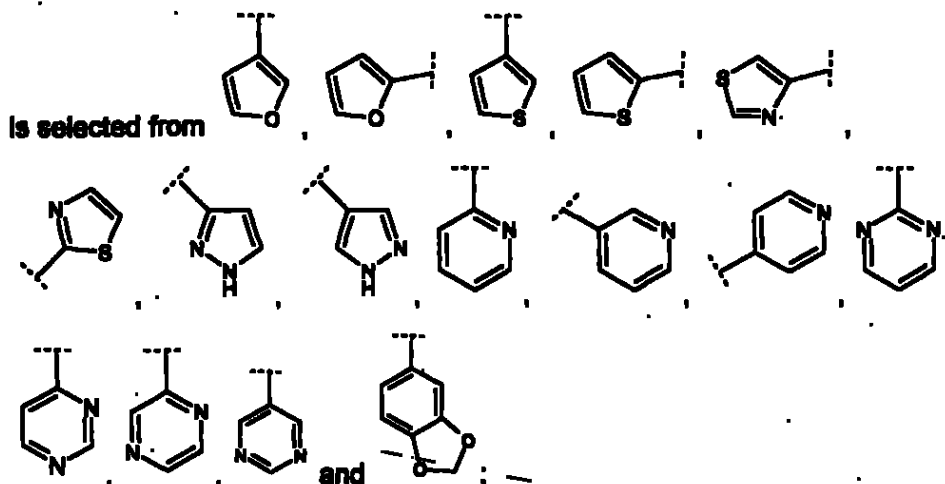
7. The compound according to one or more of claims 1 to 5 wherein R^3 is aryl or Het, wherein Het is a 5- or 6-membered monocyclic aromatic heterocycle having 1 to 4 heteroatoms each independently selected from O, N and S, which is optionally fused to one other cycle to form an 8- to 11-membered aromatic heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each independently selected from O, N and S;

25

wherein R^2 is unsubstituted or substituted with R^{21} , wherein R^{21} is defined as in claim 1.

123
124.

8. The compound according to claim 7 wherein R^2 is phenyl or Het, wherein Het



- 5 wherein R^2 is unsubstituted or substituted with R^{21} , wherein R^{21} is defined as in claim 1.

9. The compound according to claims 7 or 8 wherein R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from (C_{1-3}) alkyl, (C_{2-6}) cycloalkyl, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3})$ alkyl, $-N((C_{1-3})alkyl)_2$, halo, $-O(C_{1-3})$ alkyl, $-S(C_{1-3})$ alkyl, $-SO(C_{1-3})$ alkyl and $-SO_2(C_{1-3})$ alkyl; where the (C_{1-3}) alkyl, $-O(C_{1-3})$ alkyl, $-S(C_{1-3})$ alkyl, $-SO(C_{1-3})$ alkyl and $-SO_2(C_{1-3})$ alkyl are each optionally substituted with one, two or three halo substituents.

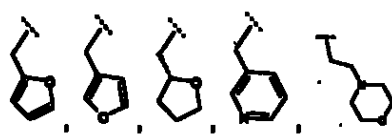
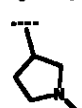
10. The compound according to claim 9 wherein R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, $-SO_2CH_3$ and cyano.

11. The compound according to claim 10 wherein R^{21} is one or two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, methoxy, amino, $-SO_2CH_3$ and cyano.

12. The compound according to one or more of the preceding claims wherein R^3 is

129
125

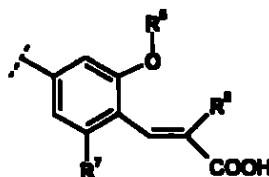
cyclopentyl or cyclohexyl, each being optionally substituted with one to four fluoro substituents.

13. The compound according to claim 12 wherein R^3 is cyclopentyl optionally substituted with one to four fluoro substituents.
14. The compound according to claim 12 wherein R^3 is cyclohexyl optionally substituted with one to four fluoro substituents.
15. The compound according to one or more of the preceding claims wherein R^4 is selected from (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, (C_{3-7}) cycloalkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl- (C_{1-6}) alkyl-, Het and Het- (C_{1-6}) alkyl-, wherein the Het and the Het portion of the Het- (C_{1-6}) alkyl- are each selected from a 5- or 6-membered saturated, unsaturated or aromatic monocyclic heterocycle, having one to three heteroatoms each independently selected from N, O and S; and wherein the (C_{1-6}) alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, (C_{1-6}) alkoxy, $-NH(C_{1-6})$ alkyl, $-N((C_{1-6})alkyl)_2$ and $-NHSO_2(C_{1-6})alkyl$; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het- (C_{1-6}) alkyl- is optionally substituted with (C_{1-6}) alkyl.
16. The compound according to claim 15 wherein R^4 is selected from methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, 2-propenyl, 2-propynyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropyl/methyl, cyclobutyl/methyl,  and ; wherein the methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl and 1,1-dimethylethyl are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from fluoro, methoxy, ethoxy, $-N(CH_3)_2$, and $-NHSO_2CH_3$.

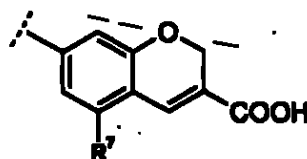
125
126

17. The compound according to one or more of the preceding claims wherein R^6 is H, methyl, ethyl or fluoro.

18. The compound according to one or more of claims 1 to 14 wherein R^8 and R^9 are linked such that the group of the subformula



is a group of formula



wherein R^7 is defined as in claim 1.

19. The compound according to one or more of the preceding claims wherein R^7 is H, methyl, ethyl, methoxy or ethoxy.

20. The compound according to claim 19 wherein R^7 is H or methoxy.

21. The compound according to one or more of the preceding claims wherein R^8 and R^9 are each independently selected from (C_{1-4}) alkyl or R^8 and R^9 are covalently bonded together to form (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{3-6}) cycloalkenyl or a 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 2 heteroatoms each independently selected from O and N; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycle are each optionally substituted with (C_{1-4}) alkyl.

22. The compound according to claim 21 wherein the group  is selected



126
127



23. The compound according to claim 1 wherein:

R^1 is H or methyl;

5 R^2 is aryl or Het, wherein Het is a 5- or 6-membered monocyclic aromatic heterocycle having 1 to 4 heteroatoms each independently selected from O, N and S, which is optionally fused to one other cycle to form an 8- to 11-membered aromatic heteropolycycle having wherever possible 1 to 5 heteroatoms, each independently selected from O, N and S;

10 wherein the aryl and Het are each optionally substituted with R^{21} ,

wherein R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from (C_{1-3}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, -CN, -NH₂, -NH (C_{1-3}) alkyl, -N $((C_{1-3})$ alkyl)₂, halo, -O (C_{1-3}) alkyl, -S (C_{1-3}) alkyl, -SO (C_{1-3}) alkyl and -SO₂ (C_{1-3}) alkyl;

15 wherein the (C_{1-3}) alkyl, -O (C_{1-3}) alkyl, -S (C_{1-3}) alkyl, -SO (C_{1-3}) alkyl and -SO₂ (C_{1-3}) alkyl are each optionally substituted with one, two or three halo substituents;

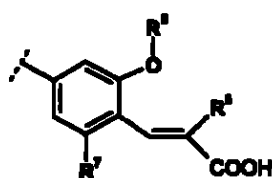
R^3 is cyclopentyl or cyclohexyl, each being optionally substituted with one to four fluoro substituents;

20 R^4 is selected from (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, (C_{2-7}) cycloalkyl, (C_{2-7}) cycloalkyl- (C_{1-4}) alkyl-, Het and Het- (C_{1-4}) alkyl-; wherein the Het and the Het portion of the Het- (C_{1-4}) alkyl- are each selected from a 5- or 6-membered saturated, unsaturated or aromatic monocyclic heterocycle, having one to three heteroatoms each independently selected from N, O and S; and

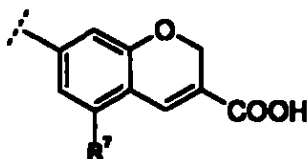
25 wherein the (C_{1-4}) alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano, (C_{1-4}) alkoxy, -NH (C_{1-4}) alkyl, -N $((C_{1-4})$ alkyl)₂ and -NHSO₂ (C_{1-4}) alkyl; and wherein each of the Het and the Het portion of the Het- (C_{1-4}) alkyl- is optionally substituted with (C_{1-4}) alkyl; and

30 R^5 is H, methyl, ethyl or fluoro; or

R^5 and R^6 are linked such that the group of the subformula

127
128

is preferably a group of formula



R⁷ is H, methyl, ethyl, methoxy or ethoxy; and

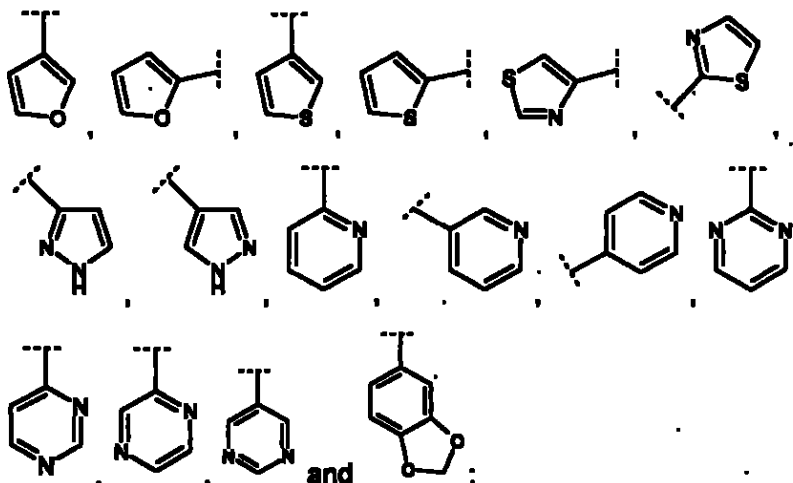
- 5 R⁸ and R¹⁰ are each independently selected from (C₁₋₃)alkyl or R⁸ and R¹⁰ are covalently bonded together to form (C₃₋₆)cycloalkyl, (C₆₋₈)cycloalkenyl or a 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 2 heteroatoms each independently selected from O and N; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycle are each optionally substituted with (C₁₋₄)alkyl.

10

24. The compound according to claim 1 wherein:

R¹ is H or methyl;

R² is phenyl or Het, wherein Het is selected from



15

wherein R² is unsubstituted or substituted with R²¹, wherein

R²¹ is one, two or three substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, methylthio,

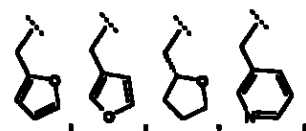
20

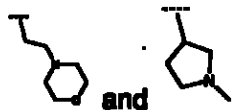
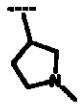
128
129

ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ and cyano;

R^3 is cyclopentyl or cyclohexyl, each optionally substituted with one to four fluoro substituents;

5 R^4 is selected from methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, 2-propenyl, 2-propynyl, cyclopropyl,

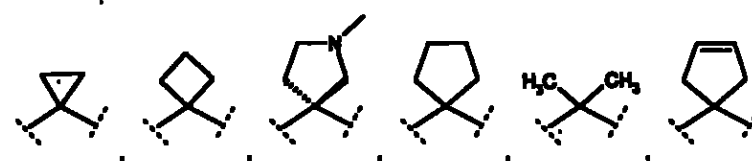
cyclobutyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, 

10  and ; wherein the methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl and 1,1-dimethylethyl are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from fluoro, methoxy, ethoxy, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$;

R^5 is H, methyl, ethyl or fluoro;

R^7 is H or methoxy; and

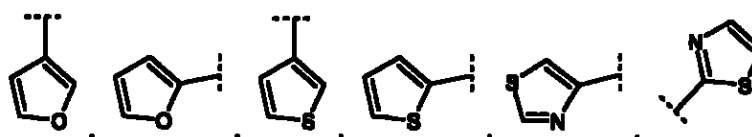
the group  is selected from:

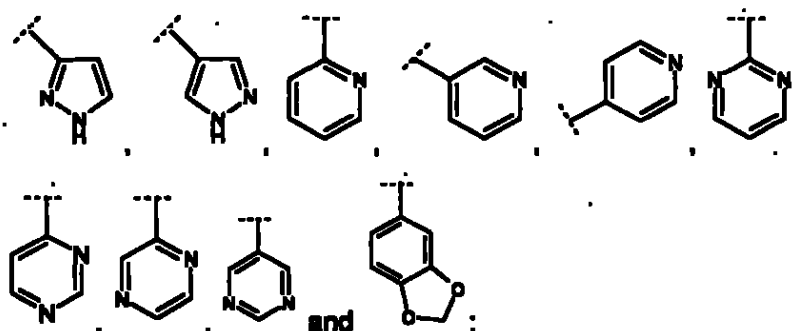
15 , and 

25. The compound according to claim 1 wherein:

R^1 is H or methyl;

20 R^2 is phenyl or Het, wherein Het is selected from



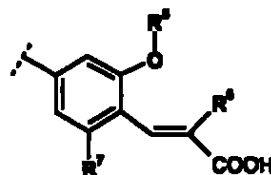
129
130

wherein R^2 is unsubstituted or substituted with R^{21} , wherein

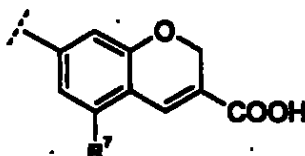
R^{21} is one, two or three substituents each independently selected from
 5 fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl,
 trifluoromethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl,
 methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, methylthio,
 ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, amino, N-methylamino,
 N,N-dimethylamino, $-SO_2CH_3$ and cyano;

10 R^3 is cyclopentyl or cyclohexyl, each optionally substituted with one to four
 fluoro substituents;

R^4 and R^5 are linked, together with the atoms to which they are attached, to
 form a 6-membered ring, such that the group of the subformula

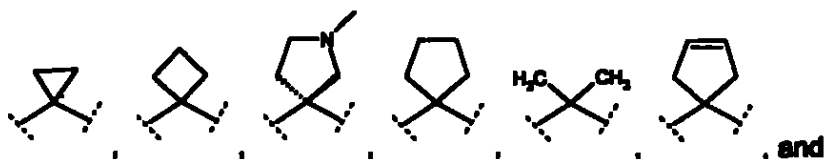


15 is a group of formula



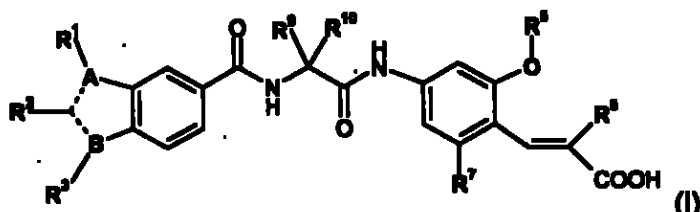
R^7 is H or methoxy; and

the group is selected from:



130
131

26. A compound of formula (I):



5

wherein:

either A or B is N and the other B or A is C, wherein — between two C-atoms represents a double bond and — between a C-atom and a N-atom represents a single bond;

R¹ is H or (C₁₋₆)alkyl;

10

R² is (C₂₋₈)alkynyl, -C(=O)-(C₁₋₆)alkyl, aryl or Het; the aryl and Het being optionally substituted with R²¹;

15

wherein R²¹ is one, two or three substituents each independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cycloalkyl, Het, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alkyl, -N((C₁₋₆)alkyl)₂, halo, -O-(C₁₋₆)alkyl, -S-(C₁₋₆)alkyl, -SO-(C₁₋₆)alkyl and -SO₂-(C₁₋₆)alkyl;

wherein the (C₁₋₆)alkyl, -O-(C₁₋₆)alkyl, -S-(C₁₋₆)alkyl, -SO-(C₁₋₆)alkyl and -SO₂-(C₁₋₆)alkyl are each optionally substituted with one, two or three halo substituents;

20

R³ is (C₃₋₈)cycloalkyl, optionally substituted with from one to four halo substituents;

R⁴ is selected from H, (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₈)alkenyl, (C₂₋₈)alkynyl, (C₃₋₇)cycloalkyl, and (C₃₋₇)cycloalkyl-(C₁₋₆)alkyl;

wherein the (C₁₋₆)alkyl is optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from halo, cyano and (C₁₋₆)alkoxy; and

25

R⁵ is selected from H, (C₁₋₆)alkyl and halo; or

R⁵ and R⁶ are linked, together with the atoms to which they are attached, to form a 5-, 6- or 7-membered ring;

f37
B2

R^7 is selected from H, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkylthio, -NH₂,
-NH(C₁₋₄)alkyl, -N((C₁₋₄)alkyl)₂ and halo;

R^8 and R^{10} are each independently selected from (C₁₋₄)alkyl; or R^8 and R^{10} are
covalently bonded together to form (C₂₋₇)cycloalkyl, (C₆₋₇)cycloalkenyl
or a 4-, 5- or 6-membered heterocycle having from 1 to 3 heteroatoms
each independently selected from O, N, and S;
wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle are each optionally
substituted with (C₁₋₄)alkyl;

wherein Het is defined as a 3- to 7-membered heterocycle having 1 to 4
heteroatoms each independently selected from O, N and S, which may be
saturated, unsaturated or aromatic, and which is optionally fused to at least
one other cycle to form a 4- to 14-membered heteropolycycle having wherever
possible 1 to 5 heteroatoms, each independently selected from O, N and S,
the heteropolycycle being saturated, unsaturated or aromatic;
or an enantiomer, diastereoisomer or tautomer thereof, including a salt thereof.

27. A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of HCV infection,
comprising an effective amount of a compound according to any one of claims
1 to 26, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, and a
pharmaceutically acceptable carrier.

28. The pharmaceutical composition according to claim 27 additionally comprising
a therapeutically effective amount of one or more antiviral agents.

29. The pharmaceutical composition according to claim 28 wherein the antiviral
agent is selected from ribavirin and amantadine.

30. The pharmaceutical composition according to claim 28 wherein the antiviral
agent is an other anti-HCV agent.

31. The pharmaceutical composition according to claim 30 wherein the other anti-
HCV agent is an immunomodulatory agent.

32. The pharmaceutical composition according to claim 31 wherein the

132
B3

immunomodulatory agent is selected from an inosine monophosphate inhibitor, an α -, β -, δ -, γ -, τ - or ω -interferon, a pegylated interferon and a conjugated interferon.

- 5 **33.** The pharmaceutical composition according to claim 30 wherein the other anti-HCV agent is another inhibitor of HCV polymerase.
- 34.** The pharmaceutical composition according to claim 30 wherein the other anti-HCV agent is an inhibitor of HCV NS3 protease.
- 10 **35.** The pharmaceutical composition according to claim 30 wherein the other anti-HCV agent is an inhibitor of another target in the HCV life cycle.
- 36.** The pharmaceutical composition according to claim 35 wherein the inhibitor of
15 another target in the HCV life cycle is selected from an agent that inhibits a target selected from HCV helicase, HCV NS2/3 protease and HCV internal ribosome entry site and an agent that interferes with the function of an NS5A protein.
- 37.** Use of a compound according to any one of claims 1 to 26, or a
20 pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as an inhibitor of HCV polymerase.
- 38.** Use of a compound according to any one of claims 1 to 26, or a
25 pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as an inhibitor of RNA dependent RNA polymerase activity of the enzyme NS5B, encoded by HCV.
- 39.** Use of a compound according to any one of claims 1 to 26, or a
30 pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as an inhibitor of HCV replication.
- 40.** A method of inhibiting the RNA-dependent RNA polymerase activity of the enzyme NS5B, encoded by HCV, comprising exposing the enzyme NS5B to an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26

123
3A

under conditions where the RNA-dependent RNA polymerase activity of the enzyme NS5B is inhibited.

- 5 41. A method of inhibiting HCV replication, comprising exposing a cell infected with HCV to an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 under conditions where replication of HCV is inhibited.
- 10 42. A method of treating or preventing HCV infection in a mammal, comprising administering to the mammal an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof or a composition thereof.
- 15 43. A method of treating or preventing HCV infection in a mammal, comprising administering to the mammal an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, or a composition thereof, in combination with at least one other antiviral agent.
- 20 44. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or the prevention of a Flaviviridae viral infection.
- 25 45. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or the prevention of an HCV infection.
- 30 46. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26, or of a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with at least one other antiviral agent, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or the prevention of a Flaviviridae viral infection.
47. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26, or of a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with at least

429
135

one other antiviral agent, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or the prevention of an HCV infection.

48. An article of manufacture comprising
- 5 a composition effective to treat an HCV infection or to inhibit the NS5B polymerase of HCV and
- packaging material comprising a label which indicates that the composition can be used to treat infection by the hepatitis C virus,
- 10 wherein said composition comprises a compound according to one or more of claims 1 to 26 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

INHIBIDORES DE POLIMERASA VIRAL

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La invención se refiere a inhibidores de ARN polimerasas dependientes de
5 ARN, particularmente a las polimerasas virales dentro de la familia Flaviviridae, más
en particular a polimerasa del VHC.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se estima que en los Estados Unidos se producen cada año
10 aproximadamente 30.000 nuevos casos de infección por virus de la hepatitis C
(VHC) (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000 *J. Virol.*
74: 2048-2051). El VHC no es fácilmente eliminado por las defensas
inmunológicas de los huéspedes; tanto como el 85% de las personas infestadas
con el VHC se vuelven crónicamente infestadas. Muchas de estas infecciones
15 persistentes resultan en una enfermedad crónica del hígado, incluida cirrosis y
carcinoma hepatocelular (Hoofnagle, J.H.; 1997 *Hepatology* 26: 15S-20S). Se
estima que existen en el mundo 170 millones de portadores del VHC, y la
enfermedad hepática en fase terminal asociada al VHC es ahora la causa principal
del trasplante de hígado. Solamente en los Estados Unidos, la hepatitis C es la
20 responsable de 8.000 a 10.000 muertes anuales. Sin una intervención eficaz, es de
esperar que este número se triplique en los próximos 10 a 20 años. No existe una
vacuna que prevenga de la infección por VHC.

Actualmente, la única terapia aprobada para pacientes crónicamente
infestados con el VHC es el tratamiento con interferón o una combinación de
25 interferón y ribavirina. Recientemente, versiones de interferón de liberación
("pegylated") (peginterferón alfa-2a (Pegasys[®], Roche) y peginterferon alfa-2b
(PEG-Intron[®], Schering)) han sido aprobados para su comercialización en algunos
países para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica, tanto solos como
en combinación con ribavirina. Sin embargo, se ha reseñado que estas terapias
30 alcanzan una respuesta prolongada en menos del 60% de los casos.

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, la cual
comprende tres géneros de pequeños virus de ARN con cubierta, de cadena
positiva (Rice, C.M.; 1996 "*Flaviviridae: the viruses and their replication*"; págs.
931-960 en *Fields Virology*, Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.);

126
137

Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia Pa.). El genoma de 9,6 kb del VHC consiste en un largo marco de lectura abierto (MLA) flanqueado por regiones 5' y 3' no traducidas (RNT's). La RNT 5' del VHC tiene una longitud de 341 nucleótidos y actúa como un sitio de entrada al ribosoma interno para el inicio de la traducción independiente de cap (Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997 *Semin. Virol.* 8: 274-288). La poliproteína del VHC es escindida co- y post-traducción en al menos 10 polipéptidos individuales (Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999 *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 242: 55-84). La escisión de las proteínas estructurales en la porción N-terminal de la poliproteína es mediada por peptidasas señal. Dos proteasas virales median en las escisiones situadas más abajo para producir proteínas no estructurales (NE) que actúan como componentes de la ARN replicasa del VHC. La proteasa NE2-3 abarca la mitad C-terminal de la NE2 y el tercio N-terminal de NE3 y cataliza la escisión *cis* del sitio de NE2/3. La misma porción de NE3 también codifica el dominio catalítico de la serina proteasa NE3-4A que se escinde en cuatro sitios más abajo. Los dos tercios C-terminales de NE3 están muy conservados entre los aislados de VHC, con actividades de unión de ARN, NTPasa estimulada por ARN, y de desenrollamiento de ARN. A pesar que las fosfoproteínas NE4B y NE5A son también posibles componentes de la replicasa, se desconocen sus papeles específicos. El producto de escisión C-terminal de la poliproteína, NE5B, es la subunidad de alargamiento de la replicasa del VHC que posee actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN (ApdA) (Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996 *EMBO J.* 15: 12-22; y Lohmann, V.; Kömer, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997 *J. Virol.* 71: 8416-8428). Recientemente, se ha demostrado que las mutaciones que destruyen la actividad de NE5B suprimen la infectividad de ARN en un modelo de chimpancé (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000 *J. Virol.* 74: 2046-2051).

El desarrollo de nuevos y específicos tratamientos anti-VHC es de alta prioridad, y las funciones específicas del virus, esenciales para la replicación, son los objetivos más atractivos para el desarrollo de fármacos. La ausencia de ARN polimerasas dependientes de ARN en mamíferos, y el hecho de que la enzima parezca ser esencial para la replicación del virus, sugiere que la polimerasa NE5B es un objetivo ideal para tratamientos terapéuticos anti-VHC.

Los documentos WO 01/47883, WO 02/04425, WO 03/000254, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/026587, WO 03/101993 y WO 04/005286 informan de

137
138

inhibidores de NE5B propuestos para el tratamiento de VHC.

Inhibidores de indol de la polimerasa NE5B de VHC se describen en el documento WO 03/010141. Sin embargo, los inhibidores de la invención difieren de los descritos en el documento WO 03/010141, debido a que exhiben al menos una

5 de las siguientes ventajas:

- actividad inesperadamente buena en un ensayo de replicación del ARN de VHC basado en células;
- perfil del metabolismo de fármacos y farmacocinético (MFFC) mejorado; o
- más propiedades similares a fármacos.

10

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una nueva serie de compuestos con una buena a muy buena actividad contra la polimerasa del VHC y/o al menos una de las

15 siguientes ventajas:

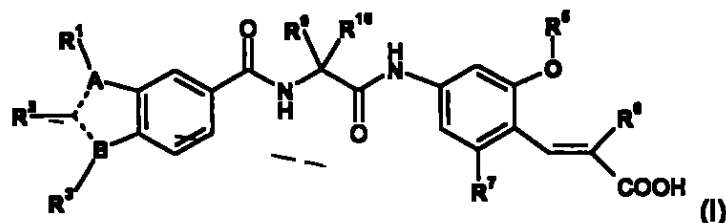
- actividad inesperadamente buena en un ensayo de replicación del ARN de VHC basado en células;
- perfil del metabolismo de fármacos y farmacocinético (MFFC) mejorado; o
- más propiedades similares a fármacos.

20

Objetos adicionales de esta invención surgen para un experto en la técnica a partir de la siguiente descripción y de los ejemplos.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto, representado por la fórmula (I):

25



en donde:

30 uno cualquiera de A o B es N y el otro B o A es C, en donde — entre dos átomos de C representa un doble enlace y — entre un átomo de C y un átomo de N representa un enlace sencillo;

138
139

R^1 es H o alquilo (C_{1-8});

R^2 es alquilo (C_{1-8}), alquinilo (C_{2-8}), $-C(=O)$ -alquilo (C_{1-8}), arilo o Het, estando arilo y Het opcionalmente sustituidos con R^{21} ;

5 en donde R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo (C_{1-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), Het, $-CN$, $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_{1-8}), $-N$ (alquilo (C_{1-8}))₂, halo, $-O$ -alquilo (C_{1-8}), $-S$ -alquilo (C_{1-8}), $-SO$ -alquilo (C_{1-8}) y $-SO_2$ -alquilo (C_{1-8});

10 en donde el alquilo (C_{1-8}), $-O$ -alquilo (C_{1-8}), $-S$ -alquilo (C_{1-8}), $-SO$ -alquilo (C_{1-8}) y $-SO_2$ -alquilo (C_{1-8}) está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

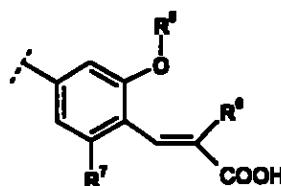
R^3 es cicloalquilo (C_{3-8}), opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes halo;

R^4 se selecciona de H, alquilo (C_{1-8}), alquenilo (C_{2-8}), alquinilo (C_{2-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-8})-, Het y Het-alquilo (C_{1-8})-;

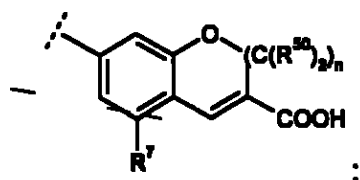
15 en donde el alquilo (C_{1-8}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alcoxi (C_{1-8}), $-N$ Halquilo (C_{1-8}), $-N$ (alquilo (C_{1-8}))₂ y $-NHSO_2$ alquilo (C_{1-8}); y en donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-8})- está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-8}); y

20 R^5 se selecciona de H, alquilo (C_{1-8}) y halo; o

R^5 y R^6 están enlazados de tal manera que el grupo de la subfórmula



es un grupo de fórmula



25 en donde n es 0, 1 ó 2; y en donde R^{20} se selecciona, independientemente en cada caso, de H, halo, clano, alcoxi (C_{1-8}), alquilo (C_{1-8}), alquenilo (C_{2-8}), alquinilo (C_{2-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-8})-, Het y Het-alquilo (C_{1-8})-;

139
140

en donde el alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alcoxi (C_{1-6}), $-N\text{Halquilo}$ (C_{1-6}), $-N(\text{alquilo } (C_{1-6}))_2$ y $-NHSO_2\text{alquilo}$ (C_{1-6}); y en donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6});

5 R^7 se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}), $-NH_2$, $-N\text{Halquilo}$ (C_{1-6}), $-N(\text{alquilo } (C_{1-6}))_2$ y halo;

R^8 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo (C_{1-6}); o R^8 y R^{10} están unidos covalentemente entre sí para formar cicloalquilo (C_{3-7}),
10 cicloalquenilo (C_{6-7}) o un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4});

en donde Het se define como un heterociclo de 4 a 7 miembros con 1 a 4
15 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático, y que opcionalmente está condensado a al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo de 7 a 14 miembros que tiene, en la medida de lo posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, siendo el heteropoliciclo saturado, insaturado o
20 aromático;

o un enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo, incluida una sal, éster o un derivado del mismo.

Están incluidos dentro del alcance de esta invención derivados de compuestos de la fórmula (I) según se han descrito aquí antes, a los que está
25 enlazado al menos uno de una "marca detectable", una "etiqueta de afinidad" y un "grupo fotorreactivo".

Los compuestos de acuerdo con esta invención muestran generalmente una actividad inhibidora contra la polimerasa del VHC. En particular, compuestos de acuerdo con esta invención inhiben la síntesis de ARN mediante la ARN polimerasa
30 dependiente de ARN del VHC, especialmente de la enzima NS5B codificada por VHC. Además, compuestos de acuerdo con esta invención muestran al menos una de las siguientes ventajas:

- actividad inesperadamente buena en un ensayo de replicación del ARN de VHC basado en células;

240
141

- perfil del metabolismo de fármacos y farmacocinético (MFFC) mejorado; o
- más propiedades similares a fármacos.

Una ventaja adicional de los compuestos proporcionados por esta invención es su baja a muy baja, o incluso actividad no significativa, contra otras polimerasas.

5 Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una infección por VHC, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 De acuerdo con una realización específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes antivirales. Ejemplos de agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a ribavirina y amantadina.

De acuerdo con una realización específica adicional, la composición
15 farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos otro agente anti-VHC en calidad de agente antiviral.

De acuerdo con una realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende un agente inmunomodulador adicional en calidad de otro agente anti-VHC. Ejemplos de agentes inmunomoduladores
20 adicionales incluyen, pero no se limitan a inhibidores de inosina monofosfato, α -, β -, δ -, γ -, τ - y ω -interferones, interferones de liberación e interferones conjugados.

De acuerdo con otra realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos otro inhibidor de polimerasa del VHC en calidad de otro agente anti-VHC.

25 De acuerdo con otra realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos un inhibidor de la proteasa NE3 del VHC en calidad de otro agente anti-VHC.

De acuerdo con aún otra realización más específica, la composición farmacéutica de esta invención comprende adicionalmente al menos un inhibidor de
30 otra diana en el ciclo vital del VHC en calidad de otro agente anti-VHC. Ejemplos de inhibidores de este tipo incluyen, pero no se limitan a agentes que inhiben una diana seleccionada de una helicasa, una proteasa NE2/3 y un sitio de entrada al ribosoma interno (SERI) y agentes que interfieren con la función de otras dianas virales, que incluyen, pero no se limitan a una proteína NE5A.

241
142

En otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en calidad de un inhibidor de la polimerasa del VHC.

- 5 Todavía en otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en calidad de un inhibidor de la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN de la enzima NE5B, codificada por VHC.

- 10 Todavía otro aspecto de la invención proporciona un uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en calidad de un inhibidor de la replicación del VHC.

- 15 Un aspecto importante de la invención proporciona un método para inhibir la actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN de la enzima NE5B, codificada por VHC, que comprende exponer la enzima NE5B a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) en condiciones en las que está inhibida la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN de la enzima NE5B.

- 20 Está incluido en el alcance de la invención un método para inhibir la replicación del VHC, que comprende exponer una célula infestada con VHC a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) en condiciones en las que está inhibida la replicación del VHC.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VHC en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

- 25 Todavía otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VHC en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos otro agente antiviral.

- 30 Además, está incluido en el alcance de la invención un uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, o de una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una infección viral por Flaviviridae, preferiblemente una infección por VHC.

142
143

En otro aspecto de la invención se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, o de una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos otro agente antiviral, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una infección viral por Flaviviridae, preferiblemente una infección por VHC.

Todavía otro aspecto de la invención proporciona un artículo de manufactura, que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VHC o para inhibir la polimerasa NE5B de VHC y material de envasado, que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede utilizar para tratar la infección por parte del virus de la hepatitis C, en donde dicha composición comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Definiciones

Se emplean las definiciones siguientes, a menos que se señale de otro modo:

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "alquilo (C_{1-n})", en donde n es un número entero, ya sea sola o en combinación con otro radical, pretende dar a entender radicales alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada, que contienen 1 a n átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de radicales de este tipo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo (terc.-butilo), n-pentilo, etc.. En lo que sigue, el término Me significa un grupo metilo; Et significa un grupo etilo, Pr significa un grupo propilo y Bu significa un grupo butilo.

Si un grupo alquilo está sustituido con halo, éste está preferiblemente mono-, di- o tri-sustituido con fluoro o está monosustituido con cloro o bromo.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "alquenilo (C_{2-n})", en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende dar a entender un radical insaturado, acíclico, de cadena lineal o ramificada, que contiene dos a n átomos de carbono, de los cuales al menos dos están unidos uno con otro mediante un doble enlace. Ejemplos de radicales de este tipo incluyen, pero no se limitan a etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, etc.. Cuando un grupo alquenilo (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está

143
144

sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo, el cual, de lo contrario, porta un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de otra manera.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "alquinilo (C_{2-n})", en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende dar a entender un radical insaturado, acíclico, de cadena lineal o ramificada, que contiene dos a n átomos de carbono, de los cuales al menos dos están unidos uno con otro mediante un triple enlace. Ejemplos de radicales de este tipo incluyen, pero no se limitan a etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.. Cuando un grupo alquinilo (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo, el cual, de lo contrario, porta un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de otra manera.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "cicloalquilo (C_{3-n})", en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un radical cicloalquilo que contiene de tres a n átomos de carbono. Ejemplos de radicales de este tipo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "cicloalquenilo (C_{4-n})", en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un radical cíclico insaturado que contiene de cinco a n átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "cicloalquil (C_{3-m})-alquilo (C_{1-n})", en donde n y m son números enteros, ya sean solos o en combinación con otro radical, significa un radical alquilo de cadena ramificada o lineal con 1 a n átomos de carbono, al cual está unido covalentemente un radical cicloalquilo que contiene de tres a m átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}) incluyen, pero no se limitan a ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, etc. A menos que se especifique de otro modo, un grupo cicloalquil-alquilo (C_{1-n}) puede estar sustituido ya sea en la porción de cicloalquilo o en la porción de alquilo del mismo, o en ambas.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "grupo protector" define grupos protectores que se pueden utilizar durante la transformación sintética, ejemplos de los cuales están listados en Greene, "Protective Groups in Organic

144
145

Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1981) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981).

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "arilo", ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un grupo carbocíclico aromático monocíclico que contiene 6 átomos de carbono que, además, puede estar condensado a un
5 segundo grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero no se limita a fenilo, indanilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "aril-alquilo (C_{1-n})-" significa un radical alquilo que contiene de 1 a n átomos de carbono, en donde n es un
10 número entero al que está unido un resto arilo. Ejemplos de aril-alquilo(C_{1-3})- incluyen, pero no se limitan a bencilo (fenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo. A menos que se especifique de otro modo, un grupo aril-alquilo (C_{1-n})- puede estar sustituido ya sea en la porción de arilo o en la porción de alquilo del mismo, o en ambas.

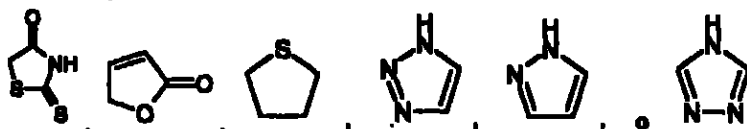
15 Tal como se utiliza en esta memoria, el término Het define un heterociclo de 4 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático, y que opcionalmente está condensado a al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo de 7 a 14 miembros que tiene, en la medida de lo posible, 1 a 5
20 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, siendo el heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático, a menos que se especifique de otro modo. Cuando un grupo Het está sustituido, éste puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del mismo, el cual, de lo contrario, porta un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de otra manera. Sustituyentes
25 que pueden estar unidos a átomos de carbono o a heteroátomos son los que dan lugar a compuestos químicamente estables, tal como se reconocen por los expertos en la técnica.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "Het-alquilo (C_{1-n})-" significa un radical alquilo que contiene de ~~1~~ a n átomos de carbono, en donde n es un
30 número entero al que está unido un resto Het. A menos que se especifique de otro modo, un grupo Het-alquilo (C_{1-n})- puede estar sustituido ya sea en la porción de Het o en la porción de alquilo del mismo, o en ambas.

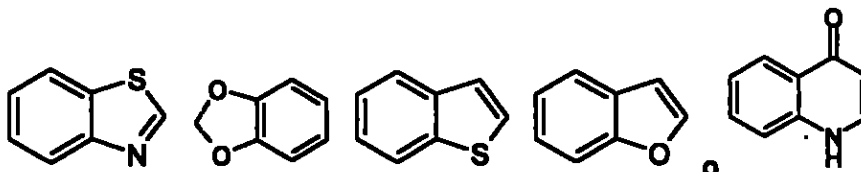
Tal como se utiliza en esta memoria, el término "heteroátomo" significa O, S o N.

145
146

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "heterociclo", ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un radical monovalente derivado por la separación de un hidrógeno de un heterociclo de tres a siete miembros, saturado o insaturado (incluido aromático) que contiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterociclos de este tipo incluyen, pero no se limitan a azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, tiofeno, hidantoina, diazepina, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, piperazina, homopiperidina, homopiperazina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, piridina-N-óxido o pirimidina, o los heterociclos siguientes:



Tal como se utiliza en esta memoria, el término "heteropoliciclo", ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un heterociclo como se ha definido antes, condensado a uno o más de otros ciclos, ya sea un heterociclo o cualquier otro ciclo. Ejemplos de heteropoliciclos de este tipo incluyen, pero no se limitan a indol, bencimidazol, tiazolo[4,5-b]piridina, quinolina, isoquinolina, o cumarina, o los siguientes:



Tal como se utiliza en esta memoria, el término "halo" significa un sustituyente halógeno e incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "OH" se refiere a un grupo hidroxilo. Es bien conocido por un experto en la técnica que los grupos hidroxilo pueden estar sustituidos con equivalentes de grupos funcionales. Ejemplos de equivalentes de grupos funcionales de este tipo que se contemplan por esta invención incluyen, pero no se limitan a éteres, sulfhidrilos y aminas primarias, secundarias o terciarias.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "SH" se refiere a un grupo

145
147

sulfhidrido. Se pretende, dentro del alcance de la presente invención, que cuando esté presente un grupo "SH" o "SR", éste puede estar también sustituido con cualquier otro estado de oxidación apropiado, tal como SOR, SO₂R, o SO₃R.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "-O-alquilo (C_{1-n})" o "alcoxi (C_{1-n})", utilizado de manera intercambiable, se refiere a un átomo de oxígeno adicionalmente unido a un radical alquilo que contiene de 1 a n átomos de carbono. Ejemplos de alcoxi (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a metoxi (CH₃O-), etoxi (CH₃CH₂O-), propoxi (CH₃CH₂CH₂O-), 1-metiletoxi (*isopropoxi*; (CH₃)₂CHO-), 1,1-dimetiletoxi (*terc.-butoxi*; (CH₃)₃CO-), etc.. Cuando un radical O-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en la porción de alquilo (C_{1-n}) del mismo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "-S-alquilo (C_{1-n})" o "alquiltio (C_{1-n})", utilizado de manera intercambiable, se refiere a un átomo de azufre adicionalmente unido a un radical alquilo que contiene de 1 a n átomos de carbono. Ejemplos de alquiltio (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a metiltio (CH₃S-), etiltio (CH₃CH₂S-), propiltio (CH₃CH₂CH₂S-), 1-metiletiltio (*isopropiltio*; (CH₃)₂CHS-), 1,1-dimetiletiltio (*terc.-butiltio*; (CH₃)₃CS-), etc.. Cuando un radical -S-alquilo (C_{1-n}), un radical -SO-alquilo (C_{1-n}) o un radical -SO₂-alquilo (C_{1-n}) están sustituidos, se entiende que cada uno está sustituido en la porción de alquilo (C_{1-n}) del mismo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "COOH" se refiere a un grupo ácido carboxílico. Es bien conocido por un experto en la técnica que los grupos ácido carboxílico pueden estar sustituidos con equivalentes de grupos funcionales. Ejemplos de equivalentes de grupos funcionales de este tipo que se contemplan por esta invención incluyen, pero no se limitan a ésteres, amidas, imidas, ácidos borónicos, ácidos fosfónicos, ácidos sulfónicos, tetrazoles, triazoles, N-acilsulfamidas (RCONHSO₂NR₂), y N-acilsulfonamidas (RCONHSO₂R).

Cuando está protegido, tal como durante una transformación sintética, por ejemplo, un grupo carboxilo está habitualmente protegido en forma de un éster que puede ser escindido para dar el ácido carboxílico. Grupos protectores que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a : 1) ésteres alquílicos, tales como metílicos, etílicos, trimetilsilietílicos y *terc.-butílicos*, 2) ésteres aralquílicos, tales como bencilícos y bencilícos sustituidos, ó 3) ésteres que pueden ser escindidos mediante tratamiento con una base suave o por medios reductores suaves, tales como ésteres tricloroetilíco y fenacílico.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "equivalente de grupo

147
148

funcional" pretende dar a entender un elemento o grupo o un derivado sustituido del mismo, el cual es reemplazable por otro elemento o grupo que tiene propiedades electrónicas, de hibridación o de unión similares.

Los siguientes símbolos ---- y ~~~~ se utilizan de manera
5 intercambiable en las subfórmulas para indicar el enlace o, en el caso de un grupo espirocíclico el átomo, que está unido al resto de la molécula según se define.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "derivado del mismo" significa un compuesto al que está enlazado al menos una marca detectable, una etiqueta de afinidad y un grupo fotorreactivo.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "marca detectable" significa cualquier grupo que puede estar enlazado a la polimerasa o a un compuesto de la presente invención, tal como cuando el compuesto está asociado con la diana de polimerasa, una marca de este tipo permite un reconocimiento, ya sea directa o indirectamente del compuesto, de modo que éste se puede detectar,
15 medir y cuantificar. Ejemplos de "marcas" de este tipo pretenden incluir, pero no se limitan a marcas fluorescentes, marcas quimioluminiscentes, marcas colorimétricas, marcadores enzimáticos, isótopos radiactivos y etiquetas de afinidad, tal como biotina. Marcas de este tipo son fijadas al compuesto o a la polimerasa por métodos bien conocidos.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "etiqueta de afinidad" significa un ligando (que puede estar enlazado a la polimerasa o a un compuesto de la presente invención), cuya fuerte afinidad por un receptor se puede utilizar para extraer de una solución la entidad a la que está fijado el ligando. Ejemplos de
ligandos de este tipo incluyen, pero no se limitan a biotina o un derivado de la
25 misma, un polipéptido histidina, una poliarginina, un resto azúcar amilosa o un epítipo definido, reconocible por un anticuerpo específico. Etiquetas de afinidad de este tipo son fijadas al compuesto o a la polimerasa por métodos bien conocidos.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "grupo fotorreactivo" significa un grupo que se transforma, tras la activación por la luz, de un grupo inerte
30 a una especie reactiva, tal como un radical libre. Un grupo de este tipo puede utilizarse, por ejemplo, como una marca de fotoafinidad. Ejemplos de grupos de este tipo incluyen, pero no se limitan a benzofenonas, azidas, y similares.

La expresión "sal del mismo" significa cualquier sal por adición de ácidos y/o bases de un compuesto de acuerdo con la invención; preferiblemente una sal

148
149

farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un compuesto de fórmula (I) que es, dentro del alcance del juicio médico, adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, proporcionada con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite, y eficaz para el uso pretendido. La expresión incluye sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales adecuadas se encuentra, p. ej. en S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, págs. 1-19.

La expresión "sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" significa las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenesulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfónico, ácido canfosulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfónico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxdetanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico, y similares.

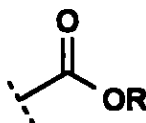
La expresión "sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres y que no son ni biológica ni de otro modo indeseables, formadas con bases inorgánicas tales como amoníaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión de metal, tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas

144
150

no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternarios, aminas sustituidas, que incluyen aminas sustituidas que se producen en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones de carácter básico, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betafina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina, y similares. Bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

La expresión "éster del mismo" significa cualquier éster de un compuesto en el cual cualquiera de las funciones carboxilo de la molécula está reemplazada por una función alcóxicarbonilo, que incluyen pero no se limitan a ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable del mismo", tal como se utiliza en esta memoria, ya sea sola o en combinación con otro sustituyente, significa ésteres del compuesto de fórmula (I) en los cuales cualquiera de las funciones carboxilo de la molécula, pero preferiblemente el extremo carboxi, está reemplazado por una función alcóxicarbonilo:



en la cual el resto R del éster se selecciona de alquilo (p. ej. metilo, etilo, *n*-propilo, *terc.*-butilo, *n*-butilo); alcóxilalquilo (p. ej. metoximetilo); alcóxiacilo (p. ej. acetoximetilo); aralquilo (p. ej. bencilo); ariloxialquilo (p. ej. fenoximetilo); arilo (p. ej. fenilo), opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcóxi (C₁₋₄). Otros ésteres adecuados se pueden encontrar en Design of prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985). Ésteres farmacéuticamente aceptables de este tipo se hidrolizan habitualmente *in vivo* cuando se administran a un mamífero y se transforman en la

151

forma ácida del compuesto de fórmula (I). Con respecto a los ésteres descritos anteriormente, a menos que se especifique de otro modo, cualquier resto alquilo presente contiene ventajosamente 1 a 16 átomos de carbono, en particular 1 a 8 átomos de carbono. Cualquier resto arilo presente en ésteres de este tipo comprende ventajosamente un grupo fenilo. En particular, los ésteres pueden ser un éster alquilico (C_{1-16}), un éster bencílico no sustituido o un éster bencílico sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), nitro o trifluorometilo.

La expresión "agente antiviral", tal como se utiliza en esta memoria, significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren o bien con el huésped o con los mecanismos víricos necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Agentes de este tipo incluyen, pero no se limitan a otro agente anti-HVC, un inhibidor del VIH, un inhibidor del VHA y un inhibidor del VHB. Agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a ribavirina, amantadina, levovirina y viramidina.

La expresión "otro agente anti-VHC", tal como se utiliza en esta memoria, significa los agentes que son eficaces para disminuir o prevenir el progreso de síntomas de enfermedad relacionados con la hepatitis C. Agentes de este tipo se pueden seleccionar de: agentes inmunomoduladores, inhibidores de la proteasa NE3 del VHC, otros inhibidores de polimerasa del VHC o inhibidores de otra diana en el ciclo vital del VHC.

La expresión "agente inmunomodulador", tal como se utiliza en esta memoria, significa los agentes (compuestos o biológicos) que son eficaces para reforzar o potenciar la respuesta al sistema inmune en un mamífero. Agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a inhibidores de inosina monofosfato (tales como VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals)), interferones de clase I (tales como α -, β -, δ - y ω interferones, τ -interferones, interferones consenso y asialo-interferones), interferones de clase II (tales como γ -interferones), interferones de liberación e interferones conjugados, los cuales incluyen, pero no se limitan a interferones conjugados con otras proteínas, que incluyen pero no se limitan a albúmina humana.

La expresión "inhibidor de la proteasa NE3 del VHC", tal como se utiliza en la presente memoria, significa un agente (compuesto o biológico) eficaz para inhibir

187
152

la función de la proteasa NE3 del VHC en un mamífero. Inhibidores de la proteasa NE3 del VHC incluyen, pero no se limitan a los compuestos descritos en los documentos WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 02/080928, US 2002/0177725, WO 03/053349, WO 03/062265, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 03/099316, WO 03/099274, WO 2004/030670, WO 2004/032827, WO 2004/037855, WO 2004/039833, WO 2004/043339, WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/094452, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996, WO 2004/113365, el candidato clínico de Boehringer Ingelheim identificado como BILN 2061 y el candidato de Vertex identificado como VX-950.

La expresión "inhibidor de la polimerasa del VHC", tal como se utiliza en esta memoria, significa un agente (compuesto o biológico) eficaz para inhibir la función de la polimerasa del VHC en un mamífero. Esto incluye, pero no se limita a inhibidores no nucleósidos y nucleósidos de la polimerasa NE5B del VHC. Ejemplos de inhibidores de la polimerasa del VHC incluyen, pero no se limitan a los compuestos descritos en: documentos WO 02/04425, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/010141, WO 2004/064925, WO 2004/065367 y solicitud de EE.UU. 11/062,305, incorporados en esta memoria como referencia (todos de Boehringer Ingelheim), documentos WO 2005/012288 (Genelabs), WO 2004/087714 (IRBM), WO 03/101993 (Neogenes), WO 03/026587 (BMS), WO 03/000254 (Japan Tobacco) y WO 01/47883 (Japan Tobacco), y los candidatos clínicos JTK-003 (Japan Tobacco), HCV 796 (ViroPharma/Wyeth), R-1626 (Roche) y NM 283 (Idenix/Novartis).

La expresión "inhibidor de otra diana en el ciclo vital del VHC", tal como se utiliza en esta memoria, significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VHC en un mamífero de una manera que no sea inhibiendo la función de la proteasa NE3 del VHC. Esto incluye agentes que interfieren o bien con el hospedante o con los mecanismos víricos del VHC necesarios para la formación y/o replicación del VHC en un mamífero. Inhibidores de otra diana en el ciclo vital de VHC incluyen, pero no se limitan a agentes que inhiben una diana seleccionada de una helicasa, una proteasa NE2/3 y un sitio de entrada al ribosoma interno (SERI) y agentes que interfieren con la función de otras dianas virales, que incluyen, pero no se limitan a una proteína NE5A.

152
153

La expresión "inhibidor del VHC", tal como se utiliza en esta memoria, significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VHC en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren o bien con el huésped o con los mecanismos víricos necesarios para la formación y/o replicación del VIH en un mamífero. Inhibidores del VIH incluyen, pero no se limitan a inhibidores de nucleósidos, inhibidores no nucleósidos, inhibidores de proteasa, inhibidores de la fusión e inhibidores de integrasa.

La expresión "inhibidores del VAH", tal como se utiliza en esta memoria, significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VAH en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren o bien con el huésped o con los mecanismos víricos necesarios para la formación y/o replicación del VHA en un mamífero. Inhibidores del VHA incluyen, pero no se limitan a vacunas de Hepatitis A, por ejemplo, Havrix® (GlaxoSmithKline), VAQTA® (Merck) y Avaxim® (Aventis Pasteur).

La expresión "inhibidores del VHB", tal como se utiliza en esta memoria, significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación del VHB en un mamífero. Esto incluye agentes que interfieren o bien con el huésped o con los mecanismos víricos necesarios para la formación y/o replicación del VHB en un mamífero. Inhibidores del VHB incluyen agentes que inhiben la ADN polimerasa viral del VHB o vacunas de VHB. Ejemplos específicos de inhibidores del VHB incluyen, pero no se limitan a Lamivudina (Epivir-HBV®), Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil®), DAPD (DXG), L-FMAU (Clevudine®), AM365 (Amrad), Ldt (Telbivudine), monoval-LdC (Valtorcitabine), ACH-128,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), Fluoro-L y D nucleósidos, Robustaflovona, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), iminoazúcares (Nonyl-DNJ) (Synergy), HepBzyme; y productos inmunomoduladores tales como: interferón alfa 2b, HE2000 (Hollis-Eden), theradigm (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), timosina alfa-1 (Zadaxin®), vacuna de ADN del VHB (PowderJect), vacuna de ADN del VHB (Jefferson Center), antígeno del VHB (OraGen), BayHep B® (Bayer), Nabi-HB® (Nabi) y anti-hepatitis B (Cangene); y productos de vacunas contra el VHB tales como los siguientes: Engerix B, Recombivax HB, GenHevac B, Hepacare, Bio-Hep B, TwinRix, Comvax, Hexavac.

La expresión "interferón de clase I", tal como se utiliza en esta memoria, significa un interferón seleccionado de un grupo de interferones que todos se unen

153
154

al receptor de tipo I. Esto incluye tanto interferones de clase I naturales como producidos sintéticamente. Ejemplos de interferones de clase I incluyen, pero no se limitan a α -, β -, δ -, ω -interferones, τ -interferones, interferones consenso, asialo-interferones y formas de liberación de los mismos.

- 5 La expresión "interferón de clase II", tal como se utiliza en esta memoria, significa un interferón seleccionado de un grupo de interferones que todos se unen al receptor de tipo II. Ejemplos de Interferones de clase II incluyen, pero no se limitan a γ -interferones.

- 10 Como se ha comentado anteriormente, se contempla una terapia de combinación en donde un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo se co-administra con al menos un agente adicional, seleccionado de: un agente antiviral, un agente inmunomodulador, un inhibidor de la proteasa NE3 del VHC, otro inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del VHC, un inhibidor del VIH, un inhibidor del
- 15 VHA y un inhibidor del VHB. Ejemplos de dichos agentes se proporcionan en la sección de Definiciones anteriormente expuesta. Ejemplos específicos preferidos de agentes de este tipo se listan seguidamente:

- agentes antivirales: ribavirina o amantadina;
- agentes Inmunomoduladores: inhibidores de inosina monofosfato, interferones de clase I, interferones de clase II, Interferones de liberación e interferones conjugados.
- inhibidores de la proteasa NE3 del VHC;
- otros inhibidores de la polimerasa del VHC: inhibidores nucleósidos o no nucleósidos;
- 25 ▪ un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del VHC: agentes que inhiben una diana seleccionada de una helicasa, una proteasa NE2/3 y un sitio de entrada al ribosoma interno (SERI) y agentes que interfieren con la función de otras dianas virales, que incluyen, pero no se limitan a una proteína NE5A;
- inhibidores del VIH: Inhibidores de nucleósidos, inhibidores de no nucleósidos,
- 30 inhibidores de proteasa, Inhibidores de fusión o inhibidores de Integrasa; o
- inhibidores del VHB: agentes que Inhiben la polimerasa del ADN viral del VHB o un agente que es una vacuna del VHB.

Estos agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de esta invención para crear una forma de dosificación farmacéutica sencilla.

184
155

Alternativamente, estos agentes adicionales se pueden administrar por separado al paciente como parte de una forma de dosificación múltiple, por ejemplo utilizando un kit. Agentes adicionales de este tipo se pueden administrar al paciente antes de, junto con o después de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratamiento" significa la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de una enfermedad de hepatitis C y/o para reducir la carga viral en un paciente.

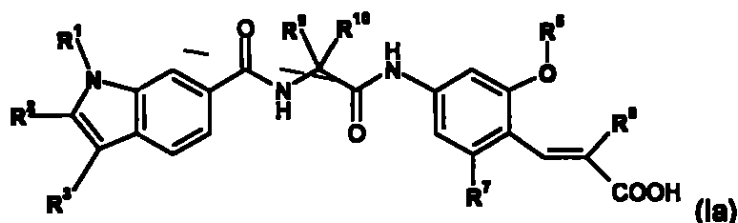
Tal como se utiliza en esta memoria, el término "prevención" significa la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención post-exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

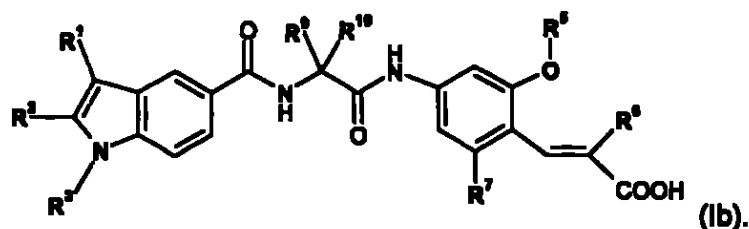
Realizaciones preferidas

A menos que se establezca de otro modo, todos los grupos y sustituyentes, que incluyen pero no se limitan a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , A, B y Het, tienen las definiciones según se definen aquí en lo que antecede y en lo que sigue. En lo que sigue, se describen las realizaciones, los grupos y sustituyentes preferidos de acuerdo con esta invención.

Núcleo:

Esta invención proporciona compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib) que figuran más abajo:



155
156

Cualquiera y cada definición individual de Núcleo, tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de R¹,
 5 R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ según se recoge en esta memoria.

R¹:

De acuerdo con una realización preferida de esta invención, R¹ se selecciona del grupo consistente en H y metilo. Lo más preferiblemente, R¹ es metilo.
 10 metilo.

Cualquiera y cada definición individual de R¹, tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ según se recoge en esta memoria.

15 R²:

En una realización preferida, R² es alquilo (C₁₋₄).

Más preferiblemente dentro de esta realización, R² es metilo.

En una realización preferida alternativa, R² es alquilo (C₂₋₄).

Más preferiblemente dentro de esta realización, R² es etilo.

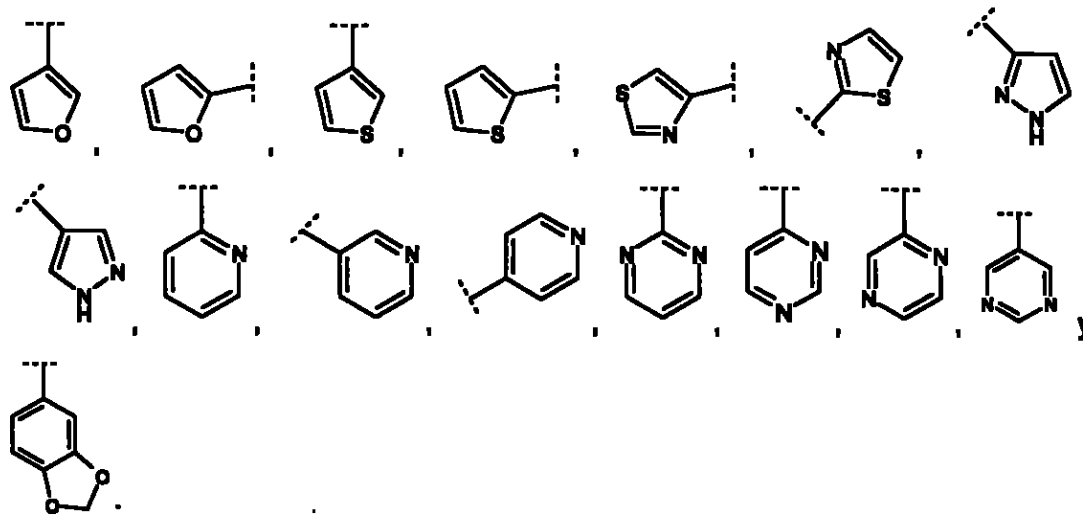
20 En otra realización preferida alternativa, R² es -C(=O)-alquilo (C₁₋₄).

Más preferiblemente dentro de esta realización, R² es etanoilo.

Todavía en otra realización preferida alternativa, R² es arilo o Het, en donde Het es un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, que está
 25 opcionalmente condensado a otro ciclo para formar un heteropoliciclo aromático de 8 a 11 miembros que tiene, siempre que sea posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S;

en donde R² está no sustituido o está sustituido con R²¹, en donde R²¹ es como se define en esta memoria.

30 Más preferiblemente, R² es fenilo o Het, en donde Het se selecciona de

156
157

y en donde R^2 está no sustituido o está sustituido con R^{21} , en donde R^{21} es como se define en esta memoria.

Preferiblemente, R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado

independientemente de alquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-6}), $-CN$, $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_{1-3}), $-N$ (alquilo (C_{1-3}))₂, halo, $-O$ -alquilo (C_{1-3}), $-S$ -alquilo (C_{1-3}), $-SO$ -alquilo (C_{1-3}) y $-SO_2$ -alquilo (C_{1-3});

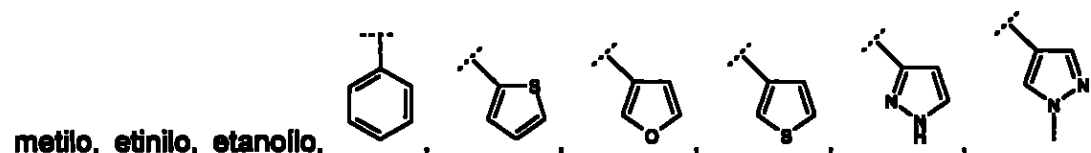
en donde el alquilo (C_{1-3}), $-O$ -alquilo (C_{1-3}), $-S$ -alquilo (C_{1-3}), $-SO$ -alquilo (C_{1-3}) y $-SO_2$ -alquilo (C_{1-3}) está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo.

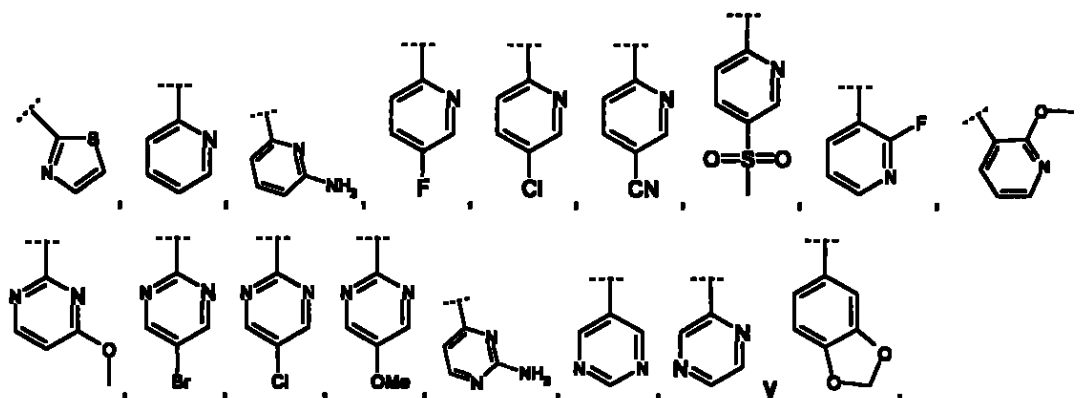
Más preferiblemente, R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno

independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxí, metiltio, etiltio, propltio, 1-metileltio, amino, N -metilamino, N,N -dimetilamino, $-SO_2CH_3$ y ciano.

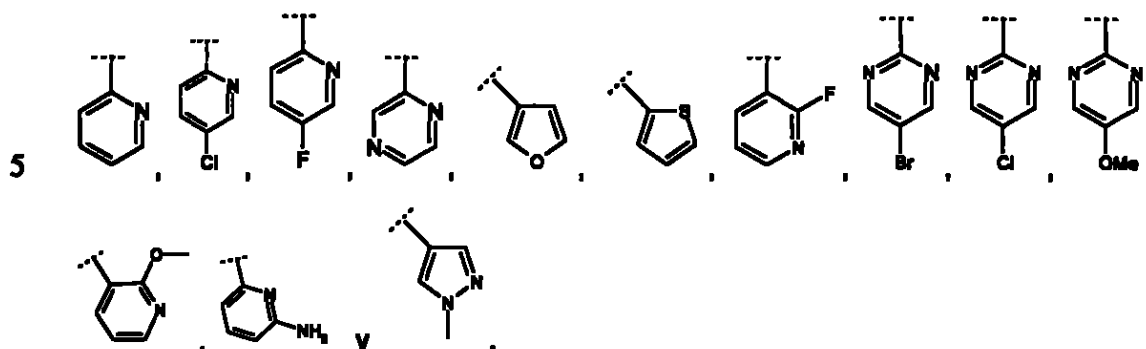
Lo más preferiblemente, R^{21} es uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino, $-SO_2CH_3$ y ciano.

Por lo tanto, preferiblemente R^2 se selecciona de:

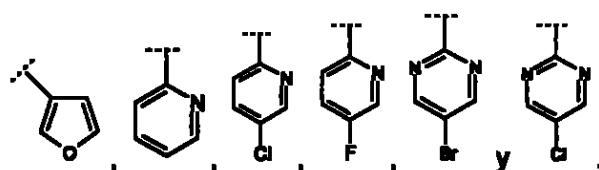




Más preferiblemente, R^2 se selecciona de:



Lo más preferiblemente, R^2 se selecciona de:



- 10 Cualquiera y cada definición individual de R^2 , tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} según se recoge en esta memoria.

R^3 :

- 15 Preferiblemente, R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro.

Más preferiblemente, R^3 es ciclopentilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro. Alternativamente, de modo más preferible, R^3 es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro.

- 20 Lo más preferiblemente, R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo.

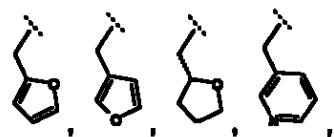
158
159

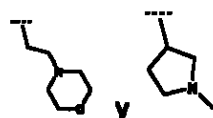
Cualquiera y cada definición individual de R^3 , tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 y R^{10} según se recoge en esta memoria.

5 R^5 :

En una realización preferida, R^5 se selecciona de alquilo (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}), alquino (C_{3-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-8})-, Het y Het-alquilo (C_{1-8}); en donde Het y la porción de Het del Het-alquilo (C_{1-8})- se selecciona cada uno de un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, que tiene uno a tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; y en donde el alquilo (C_{1-8}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alcoxi (C_{1-8}), -NHalquilo (C_{1-8}), -N(alquilo (C_{1-8}))₂ y -NHSO₂alquilo (C_{1-8}); y en donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-8})- está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-8}).

Más preferiblemente, R^5 se selecciona de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 2-propenilo, 2-propinilo,

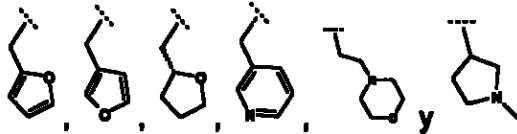
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 

; en donde el metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, metoxi, etoxi, -N(CH₃)₂ y -NHSO₂CH₃.

Incluso más preferiblemente, R^5 se selecciona de:

25 metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, difluorometilo, 2-metoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-etoxietilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-(N,N-

dimetilamino)propilo, 2-propenilo, 2-propinilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 

159
160

Todavía más preferiblemente, R^5 es metilo, etilo ó 2-metoxietilo.

Lo más preferiblemente, R^5 es etilo ó 2-metoxietilo.

- 5 Cualquiera y cada definición individual de R^5 , tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} según se recoge en esta memoria.

R^6 :

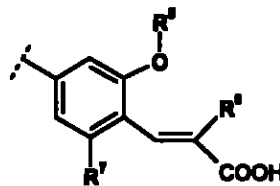
- 10 Preferiblemente, R^6 es H, metilo, etilo o fluoro.

Más preferiblemente, R^6 es H o metilo.

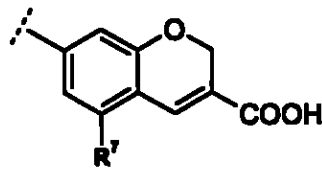
Lo más preferiblemente, R^6 es H.

- Cualquiera y cada definición individual de R^6 , tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} según se recoge en esta memoria.

En una realización preferida alternativa, R^5 y R^6 están enlazados de manera que el grupo de la subfórmula



es preferiblemente un grupo de fórmula



- 20 en donde R^7 es como se define en esta memoria.

Cualquiera y cada definición individual de R^5 y R^6 , tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 y R^{10} según se recoge en esta memoria.

25

R^7 :

160
161

Preferiblemente, R^7 es H, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

Más preferiblemente, R^7 es H o metoxi.

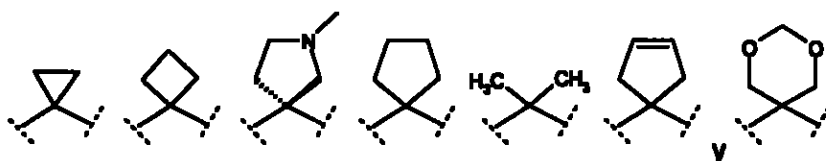
Lo más preferiblemente, R^7 es H.

- 5 Cualquiera y cada definición individual de R^7 , tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} según se recoge en esta memoria.

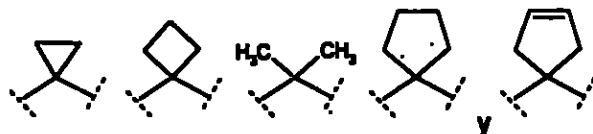
R^9 y R^{10} :

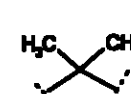
- 10 Preferiblemente, R^9 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo (C_{1-3}), o R^9 y R^{10} están covalentemente unidos entre sí para formar cicloalquilo (C_{3-6}), cicloalquenilo (C_{3-6}) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O y N; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo está, cada uno, opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}).

- 15 Más preferiblemente, el grupo  se selecciona de:



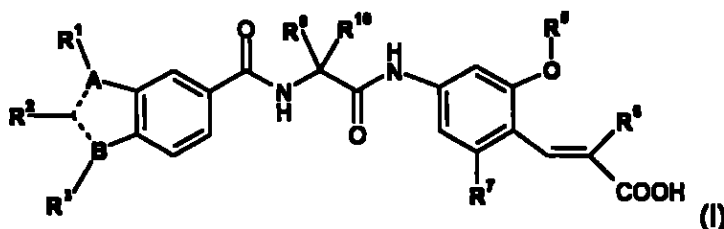
- Incluso más preferiblemente, el grupo  se selecciona de:



- 20 Lo más preferiblemente, el grupo  es  o .

- Cualquiera y cada definición individual de R^9 y R^{10} , tal como se recoge en esta memoria, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de Núcleo, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 según se recoge en esta memoria.

También abarcados dentro del alcance de la presente invención están compuestos de fórmula (I):

161
162

en donde:

uno cualquiera de A o B es N y el otro B o A es C, en donde — entre dos átomos de C representa un doble enlace y — entre un átomo de C y un átomo de N representa un enlace sencillo;

R¹ es H o alquilo (C₁₋₆);

R² es alquínilo (C₂₋₆), -C(=O)-alquilo (C₁₋₆), arilo o Het, estando arilo y Het opcionalmente sustituidos con R²¹;

en donde R²¹ es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), Het, -CN, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -N(alquilo (C₁₋₆))₂, halo, -O-alquilo (C₁₋₆), -S-alquilo (C₁₋₆), -SO-alquilo (C₁₋₆) y -SO₂-alquilo (C₁₋₆);

en donde el alquilo (C₁₋₆), -O-alquilo (C₁₋₆), -S-alquilo (C₁₋₆), -SO-alquilo (C₁₋₆) y -SO₂-alquilo (C₁₋₆) está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

R³ es cicloalquilo (C₃₋₆), opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes halo;

R⁴ se selecciona de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquínilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆);

en donde el alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano y alcoxi (C₁₋₆); y

R⁵ se selecciona de H, alquilo (C₁₋₆) y halo; o

R⁵ y R⁶ están enlazados, junto con los átomos a los que están fijados, para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

R⁷ se selecciona de H, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆), -N(alquilo (C₁₋₆))₂ y halo;

R⁸ y R¹⁰ se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo (C₁₋₆); o R⁸ y R¹⁰ están unidos covalentemente entre sí para formar cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquenilo (C₄₋₇) o un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S;

162
163

en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo está, cada uno, opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄).

5 en donde Het se define como un heterociclo de 3 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático, y que opcionalmente está condensado a al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo de 4 a 14 miembros que tiene, en la medida de lo posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, siendo el heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático;

10 o un enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo, incluida una sal del mismo.

Preferiblemente, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en particular de la fórmula (Ia) o (Ib), en donde:

R¹ es H o metilo;

15 R² es arilo o Het, en donde Het es un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, que está opcionalmente condensado a otro ciclo para formar un heteropoliciclo aromático de 8 a 11 miembros que tiene, siempre que sea posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente
20 seleccionado de O, N y S;

en donde el arilo y Het está cada uno opcionalmente sustituido con R²¹,

en donde R²¹ es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₆), -CN, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₃), -N(alquilo (C₁₋₃))₂, halo, -O-alquilo (C₁₋₃), -S-alquilo (C₁₋₃), -SO-alquilo
25 (C₁₋₃) y -SO₂-alquilo (C₁₋₃);

en donde el alquilo (C₁₋₃), -O-alquilo (C₁₋₃), -S-alquilo (C₁₋₃), -SO-alquilo (C₁₋₃) y -SO₂-alquilo (C₁₋₃) está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

30 R³ es ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro.

R⁴ se selecciona de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, Het y Het-alquilo (C₁₋₆)-; en donde Het y la porción de Het del Het-alquilo (C₁₋₆)- se selecciona cada uno de un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o

263
164

aromático, que tiene uno a tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; y

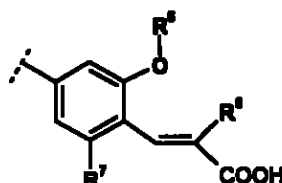
en donde el alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alcoxi (C_{1-6}), -NHalquilo (C_{1-6}), -N(alquilo (C_{1-6}))₂ y -NHSO₂alquilo (C_{1-6}); y en donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}); y

5

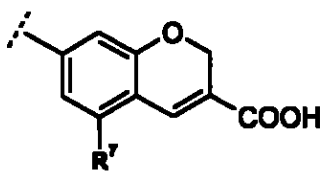
R^6 es H, metilo, etilo o fluoro. o

R^8 y R^9 están enlazados de tal manera que el grupo de la subfórmula

10



es preferiblemente un grupo de fórmula



R^7 es H, metilo, etilo, metoxi o etoxi; y

R^8 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo (C_{1-3}), o R^8 y R^{10} están covalentemente unidos entre sí para formar cicloalquilo (C_{3-6}), cicloalquenilo (C_{5-6}) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O y N; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo está, cada uno, opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}).

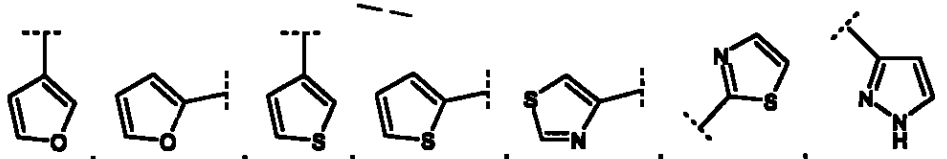
15

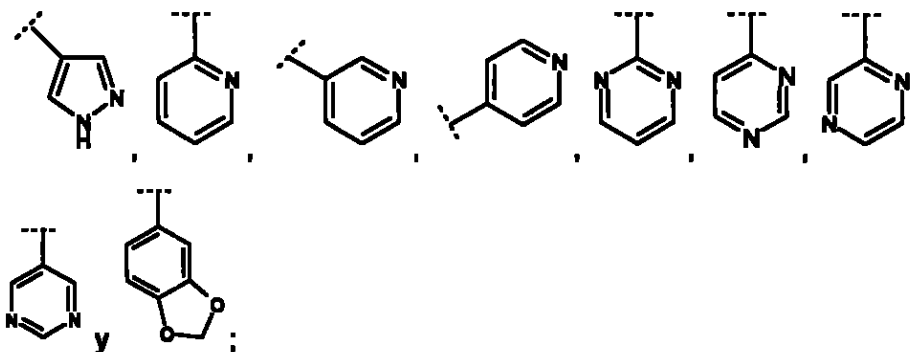
20

Más preferiblemente,

R^1 es H o metilo;

R^2 es fenilo o Het, en donde Het se selecciona de



169
165

- 5 **R²** está no sustituido o está sustituido con **R²¹**, en donde **R²¹** es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, -SO₂CH₃ y ciano.

R³ es ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro;

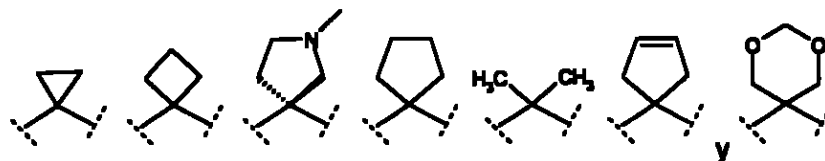
R⁴ se selecciona de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 2-propenilo, 2-propinilo, ciclopropilo, ciclobutilo,

- 15 **ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,** **y** en donde el metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, metoxi, etoxi, -N(CH₃)₂ y -NHSO₂CH₃;

- 20 **R⁶** es H, metilo, etilo o fluoro;

R⁷ es H o metoxi; y

el grupo se selecciona de:



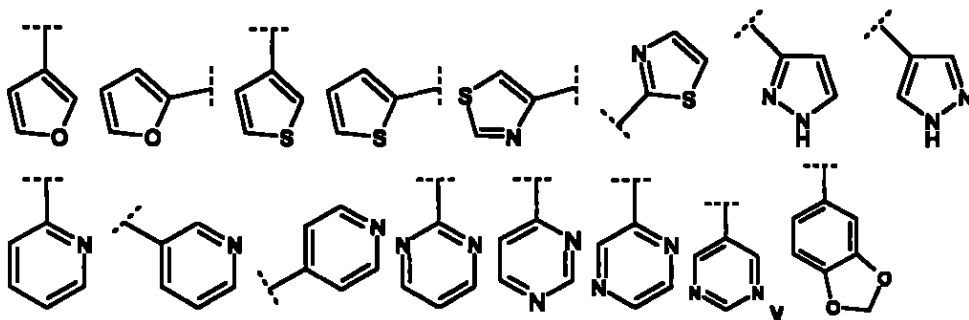
168
166

Alternativamente, de modo más preferible,

R^1 es H o metilo;

R^2 es fenilo o Het, en donde Het se selecciona de

5



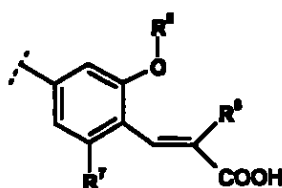
en donde R^2 está no sustituido o está sustituido con R^{21} , en donde

R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, $-SO_2CH_3$ y ciano;

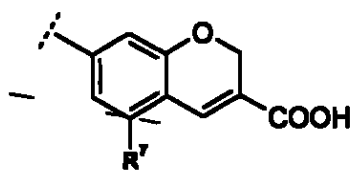
10

R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro;

15 R^5 y R^6 están enlazados, junto con los átomos a los que está unidos, para formar un anillo de 6 miembros, de modo que el grupo de la subfórmula



es un grupo de fórmula



20 R^7 es H o metoxi; y

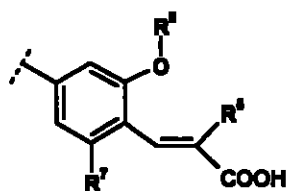


el grupo

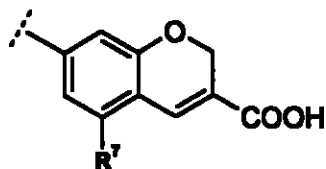
se selecciona de:

167
168

anillo de 6 miembros, de modo que el grupo de la subfórmula

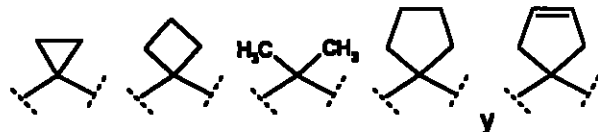


es un grupo de fórmula



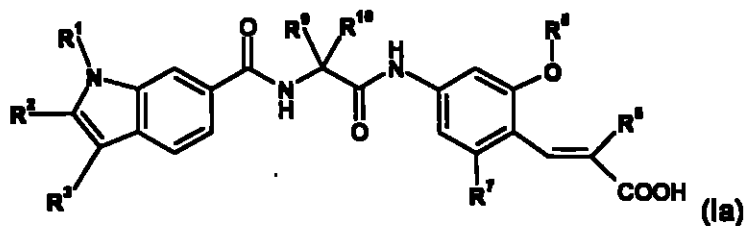
5 R⁷ es H o metoxi; y

el grupo se selecciona de:



En una realización lo más preferible, se proporcionan compuestos de fórmula

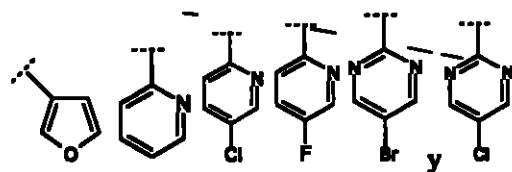
10 la:



en donde:

R¹ es metilo;

R² se selecciona de:



15

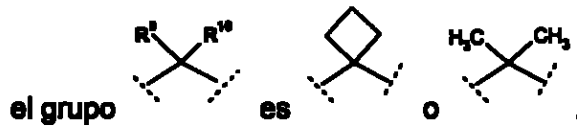
R³ es ciclopentilo;

R⁴ es etilo ó 2-metoxietilo;

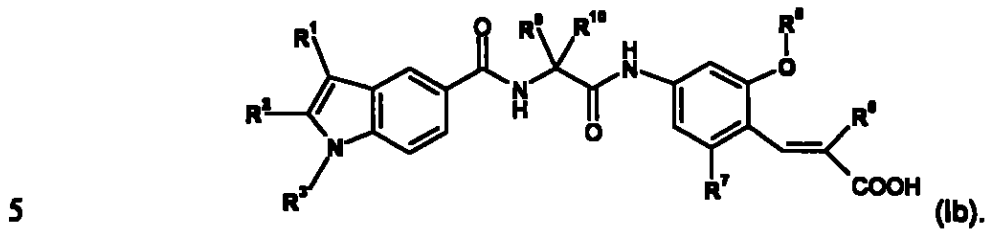
R⁵ es H;

R⁷ es H; y

168
169



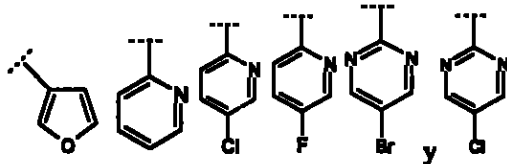
En una realización alternativa lo más preferible, se proporcionan compuestos de fórmula Ib:



en donde:

R¹ es metilo;

R² se selecciona de:

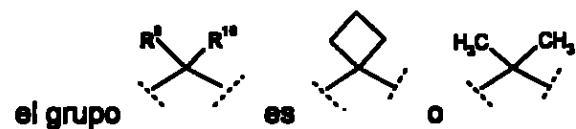


10 R³ es ciclohexilo;

R⁶ es etilo ó 2-metoxietilo;

R⁸ es H;

R⁷ es H; y



15

Incluido dentro del alcance de esta invención está todo compuesto sencillo de fórmula (I) según se presenta en las Tablas 1 a 5.

Actividad de polimerasa

20

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) de inhibir la síntesis de ARN mediante la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC se puede demostrar mediante cualquier ensayo capaz de medir la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC. En los ejemplos se describe un ensayo adecuado.

169
170**Especificidad de la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN**

Para demostrar que los compuestos de la invención actúan mediante la inhibición específica de la polimerasa del VHC, los compuestos se pueden ensayar en cuanto a la actividad inhibidora en un ensayo que mide la actividad de una ARN polimerasa dependiente de ARN distinta de VHC o en un ensayo de ARN polimerasa dependiente de ADN.

Actividad de replicación del ARN de VHC basada en células

La capacidad de los compuestos de la invención de inhibir la replicación de ARN de VHC en un cultivo de células se puede demostrar sometiendo a ensayo los compuestos en cuanto a la actividad inhibidora en un ensayo de replicación de VHC basado en células. En los ejemplos se describe un ensayo adecuado.

Cuando un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o ésteres terapéuticamente aceptables se emplea como un agente antiviral, éste se puede administrar por vía oral, tópica o sistémica a mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a seres humanos, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos, conejos o ratones, en un vehículo que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, cuya proporción se determina mediante la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, de la vía de administración elegida y de la práctica biológica convencional.

Para la administración por vía oral, el compuesto o una sal o éster terapéuticamente aceptable del mismo se puede formular en formas de dosificación unitaria, tales como cápsulas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, que oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para la administración por vía tópica, el compuesto se puede formular en vehículos farmacéuticamente aceptados que contienen aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 por ciento, de preferencia aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 por ciento del agente activo. Formulaciones de este tipo pueden estar en forma de una solución, crema o loción.

Para la administración por vía sistémica, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar por inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, en composiciones con vehículos o soportes farmacéuticamente aceptables. Para la administración por inyección, se prefiere utilizar compuestos en solución en un

120
171

vehículo acuoso estéril, que puede contener también otros solutos, tales como tampones o conservantes, así como cantidades suficientes de sales farmacéuticamente aceptables o de glucosa para hacer la solución isotónica.

Vehículos o soportes adecuados que pueden utilizarse para las formulaciones antes señaladas se describen en textos farmacéuticos, p. ej. en "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, o en "Pharmaceutical Dosage Forms And Drugs Delivery Systems", 6ª ed., H.C. Ansel et al., Eds., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.

La dosificación del compuesto variará con la forma de administración y el agente activo particular elegido. Además, variará con el huésped particular bajo tratamiento. Generalmente, el tratamiento se inicia con incrementos pequeños hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. En general, el compuesto de fórmula (I) se administra, de la manera más deseable, a un nivel de concentración que proporcionará, en general, resultados eficaces sin provocar efectos secundarios dañinos o perjudiciales.

Para la administración por vía oral, el compuesto o una sal o éster terapéuticamente aceptable se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal por día, con un intervalo preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg por kilogramo.

Para la administración por vía sistémica, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, a pesar de que se producirán las variaciones antes mencionadas. Un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día se emplea de la manera más deseable con el fin de alcanzar resultados eficaces.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente 10 y 100% y, de manera más preferible, entre aproximadamente 10 y 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

171
172

Cuando estos compuestos o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables se formulan junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, la composición resultante se puede administrar *in vivo* a mamíferos, tal como el hombre, para inhibir la polimerasa del VHC o para tratar o prevenir una infección por el virus VHC. Un tratamiento de este tipo también se puede conseguir utilizando los compuestos de esta invención en combinación con agentes que incluyen, pero no se limitan a : agentes inmunomoduladores, tales como α -, β - o γ -interferones o formas de liberación de los mismos; otros agentes antivirales, tales como ribavirina, amantadina; otros inhibidores de la polimerasa NE5B del VHC; inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del VHC que incluyen, pero no se limitan a agentes que inhiben una diana seleccionada de una helicasa, una proteasa NE2/3 y un sitio de entrada al ribosoma interno (SERI) y agentes que interfieren con la función de otras dianas virales, que incluyen, pero no se limitan a una proteína NE5A o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de esta invención para crear una forma de dosificación farmacéutica sencilla. Alternativamente, estos agentes adicionales se pueden administrar por separado a un mamífero como parte de una forma de dosificación múltiple.

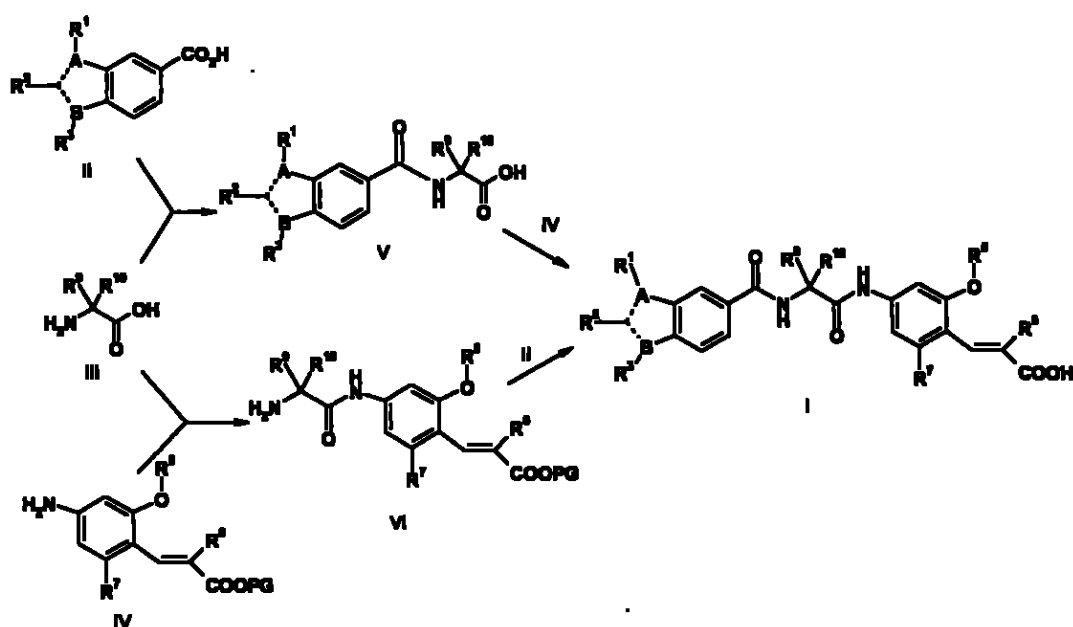
METODOLOGÍA Y SÍNTESIS

20

La síntesis de compuestos de acuerdo con esta invención se logra, preferiblemente, siguiendo el proceso general esbozado en el Esquema 1 que figura seguidamente.

172
173

Esquema 1



- Compuestos de fórmula I, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 y R^{10} se
- 5 definen como antes en esta memoria, se preparan preferiblemente acoplando ácidos carboxílicos de fórmula general II, aminoácidos disustituídos de fórmula general III y anilinas de fórmula general IV, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 y R^{10} se definen como antes en esta memoria y PG es H o un grupo protector de un éster, tal como se ilustra en el Esquema 1 anterior. Los fragmentos II, III y IV se
- 10 pueden acoplar de modo que los fragmentos III y IV se acoplan para dar una amina de fórmula VI, que subsiguientemente se acopla al fragmento de ácido II para dar un producto de fórmula I. Alternativamente, los fragmentos II y III se pueden acoplar para dar un ácido carboxílico de fórmula V, que luego se puede acoplar al fragmento IV. Resultará evidente para un experto en la técnica que en el caso
- 15 cuando el grupo amino del fragmento III se acopla al grupo carboxilo del fragmento II, el grupo carboxilo del fragmento III se puede proteger antes del acoplamiento con un grupo protector de carboxilo adecuado el cual será subsiguientemente separado, utilizando procesos convencionales, para dar el fragmento V. Grupos protectores de carboxilo adecuados son bien conocidos e incluyen, pero no se limitan a grupos
- 20 protectores de ésteres, tales como ésteres metílico y etílico. Asimismo, en el caso cuando el grupo amino del fragmento IV se acopla al grupo carboxilo del fragmento III, el grupo amino del fragmento III se puede proteger antes del acoplamiento con un grupo protector de amino adecuado, el cual será subsiguientemente separado,

123
174

utilizando procesos convencionales, para dar el fragmento VI. Grupos protectores amino adecuados son también bien conocidos e incluyen, pero no se limitan al grupo *terc.*-butiloxycarbonilo (BOC).

El acoplamiento se efectúa generalmente utilizando reactivos activantes de carboxilo bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a TBTU, HATU, BOP, BrOP, EDAC, DCC, cloroforniato de isobutilo y similares. Alternativamente, ácidos carboxílicos de la fórmula general II se pueden convertir en los correspondientes cloruros de ácido utilizando reactivos convencionales y luego se acoplan con derivados de amina de la fórmula general VI. Asimismo, ácidos carboxílicos de fórmula V se pueden tratar con un reactivo tal como anhídrido acético, para formar un compuesto intermedio de azalactona, el cual reacciona con una anilina de fórmula IV para formar un inhibidor de fórmula I. En los casos en los que PG es un grupo protector de éster, se lleva a cabo una reacción de saponificación (utilizando protocolos bien conocidos por los expertos en la técnica) para obtener el producto inhibidor final de fórmula I en forma del ácido carboxílico libre.

Ácidos carboxílicos intermedios de fórmula II se pueden preparar por procesos descritos en el documento WO 03/010141, o por procesos descritos en los ejemplos que figuran a continuación.

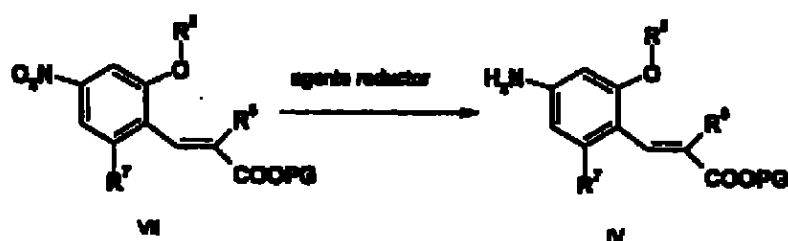
Aminas intermedias de fórmula VI se pueden preparar acoplando aminoácidos de fórmula III o derivados adecuados de los mismos con derivados de anilina de la fórmula general IV por procesos descritos en el documento WO 03/010141, o por procesos descritos en los ejemplos que figuran a continuación. Por ejemplo, la funcionalidad nitrógeno de aminoácidos de fórmula III se puede proteger utilizando grupos N-protectores adecuados bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como Boc, CBz, Fmoc u otros tipos de carbamatos, y el grupo ácido carboxílico se puede activar luego para acoplar a las anilinas de fórmula IV. Procesos activantes de este tipo son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden incluir, pero no se limitan a reactivos tales como TBTU, HATU, BOP, BrOP, EDAC, DCC, cloroforniato de isobutilo y similares. Alternativamente, aminoácidos de fórmula III se pueden convertir en cloruro-hidroclouros de aminoácidos y se pueden acoplar a anilinas de fórmula IV siguiendo procesos tales como los descritos en el documento WO 03/010141.

Anilinas de fórmula general IV se pueden preparar a partir del

(24)
173

correspondiente derivado de nitroarilo de fórmula VII utilizando agentes reductores y procesos bien conocidos por los expertos en la técnica (Esquema 2). Estos incluyen, pero no se limitan a metales, tales como Fe, Sn, Zn y similares, sales de metales, tales como SnCl_2 , reactivos de hidruro basados en metales y agentes reductores basados en azufre, tal como hidrosulfito de sodio y similares. Procesos representativos para la preparación de anilinas de fórmula general IV o precursores nitro de fórmula general VII se describen en los ejemplos que figuran a continuación; para los expertos en la técnica resultarán evidentes modificaciones de los mismos para producir otros productos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de fórmula I.

Esquema 2



EJEMPLOS

La presente invención se ilustra con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Como es bien conocido por una persona experta en la técnica, las reacciones se efectúan en una atmósfera de nitrógeno o argón en caso necesario para proteger componentes de la reacción frente al aire o la humedad. Las temperaturas se dan en grados Celsius. La cromatografía de resolución rápida se realiza sobre gel de sílice. Los porcentajes o las relaciones en solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se especifique de otra manera. Los análisis espectrales de masas se registran utilizando espectrometría de masas por electroyección. La HPEC analítica se llevó a cabo bajo condiciones convencionales, utilizando una columna de fase inversa Combiscreen ODS-AQ C18, YMC, 50 x 4,6 mm d. i., 5 μM , 120 Å a 220 nm, elución con un gradiente lineal, según se describe en la siguiente tabla (disolvente A es TFA al 0,06% en H_2O ; disolvente B es TFA al 0,06% en CH_3CN):

178
176

Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

Antes y en lo que sigue en esta memoria se utilizan las siguientes abreviaturas o símbolos:

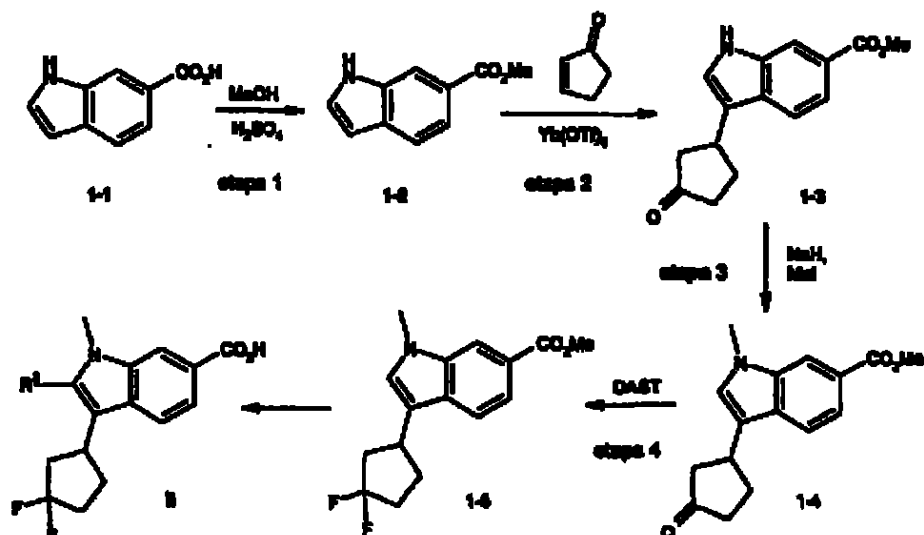
- 5 AcOH: ácido acético;
 Ac₂O: anhídrido acético;
 BOC o Boc: *terc.*-butiloxycarbonilo;
 BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio;
 BroP: hexafluorofosfato de bromo tris(dimetilamino)fosfonio;
- 10 Bu: butilo;
 CPS: recuentos por segundo;
 DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre;
 DCC: 1,3-diciclohexil-carbodiimida;
 DCM: diclorometano;
- 15 DIBAL-H: hidruro de di-/so-butilaluminio
 DMEM: Medio de Earl Modificado por Dulbecco;
 DMF: *N,N*-dimetilformamida;
 DMSO: dimetilsulfóxido;
 CE₅₀: concentración eficaz al 50%;
- 20 EDAC: véase EDC;
 EDC: hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida;
 ES⁻: electroyección (ionización negativa);
 ES⁺: electroyección (ionización positiva);
 Et: etilo;
- 25 Et₂O: dietil-éter;
 EtOAc: acetato de etilo;
 EtOH: etanol;
 FBS: suero de bovino fetal;

126
177

- Fmoc: 9-fluorenilmetoxycarbonilo;
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
5 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol;
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento;
i-Pr o i-Pr: iso-propilo;
Me: metilo;
MeCN: acetonitrilo;
10 MeOH: metanol;
MS (ES): espectrometría de masas por electroyección;
NMP: N-metil-2-pirrolidinona;
RMN: espectroscopía por resonancia magnética nuclear;
PBS: solución salina tamponada con fosfato;
15 Ph: fenilo;
GP: grupo protector;
Pr: propilo;
PVDF: poli(fluoruro de vinilideno);
TA temperatura ambiente (aproximadamente 25°C);
20 TBME: terc.-butilmetil-éter;
TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
tBu: terc.-butilo;
Tf: trifluorometilsulfonilo;
TfO: trifluorometilsulfonato;
25 TFA: ácido trifluoroacético;
THF: tetrahidrofurano;
CCD: cromatografía en capa delgada;
TMS: trimetilsililo;—
Troc: tricloroetoxycarbonilo. — —

277
178**EJEMPLO 1**

Éster metílico de ácido 3-(3,3-difluorociclopentil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico:



5

Etapas 1:

Ácido indol-6-carboxílico 1-1 (5,0 g, 31,0 mmol) se disolvió en MeOH (100 mL), se añadió una cantidad catalítica de H_2SO_4 (1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. Se añadió una pequeña cantidad de K_2CO_3 sólido, con el fin de neutralizar el H_2SO_4 en exceso, y se continuó la agitación a TA durante 1h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para separar el MeOH, se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (~50 mL) y se extrajo con EtOAc (~200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida utilizando EtOAc al 30% en hexano como eluyente, para obtener el éster metílico puro 1-2 (4,78 g, 88% de rendimiento).

10

15

Etapas 2:

El éster metílico 1-2 procedente de la etapa 1 (3,31 g, 18,9 mmol) se disolvió en MeCN (50 mL) y se añadió una cantidad catalítica de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (586 mg, 0,95 mmol). Se añadió 2-ciclopenten-1-ona (7,76 mL, 94,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. El disolvente MeCN se separó en vacío, y el residuo se re-disolvió en EtOAc (~200 mL) y se extrajo con NaHCO_3 acuoso saturado (~100 mL), H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó

20

178
179

sobre MgSO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad en vacío. Después de la purificación del residuo mediante cromatografía de resolución rápida, utilizando EtPOAc al 40% en hexano como el gradiente de disolvente, se aisló el aducto de ciclopentanona 1-3 deseado en forma de un polvo de color beis (3,4 g, 70% de rendimiento).

Etapla 3:

A una solución del compuesto intermedio aducto de ciclopentanona 1-3 procedente de la etapa 2 (3,81 g, 14,8 mmol) en DMF anhidra (150 mL) a 0°C , se añadió lentamente NaH (al 60% en aceite, 770 mg, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, luego se añadió gota a gota MeI (1,2 mL, 19,2 mmol) y se continuó con la agitación a 0°C durante 3 h. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se enfrió bruscamente mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 500 mL) y la capa orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (2x 200 mL), H_2O (200 mL) y salmuera (200 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (utilizando EtOAc al 30% en hexano como eluyente) para aislar el compuesto intermedio *N*-metilindol 1-4 en forma de un sólido de color beis (3,1 g, 77% de rendimiento).

Etapla 4:

En un tubo herméticamente cerrado, el compuesto intermedio *N*-metilindol 1-4 procedente de la etapa 3 (1,4 g, 5,16 mmol) y DAST (2,7 mL, 20,6 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (50 mL) y se agitaron a reflujo durante 3 días. La mezcla se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (~50 mL) y, una vez que se detuvo el desprendimiento de CO_2 , la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2x 100 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (utilizando un gradiente de disolvente de EtOAc al 10% hasta 20% en hexano) para aislar éster metílico de ácido 3-(3,3-difluorociclopentil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico 1-5 (750 mg, 50% de rendimiento).

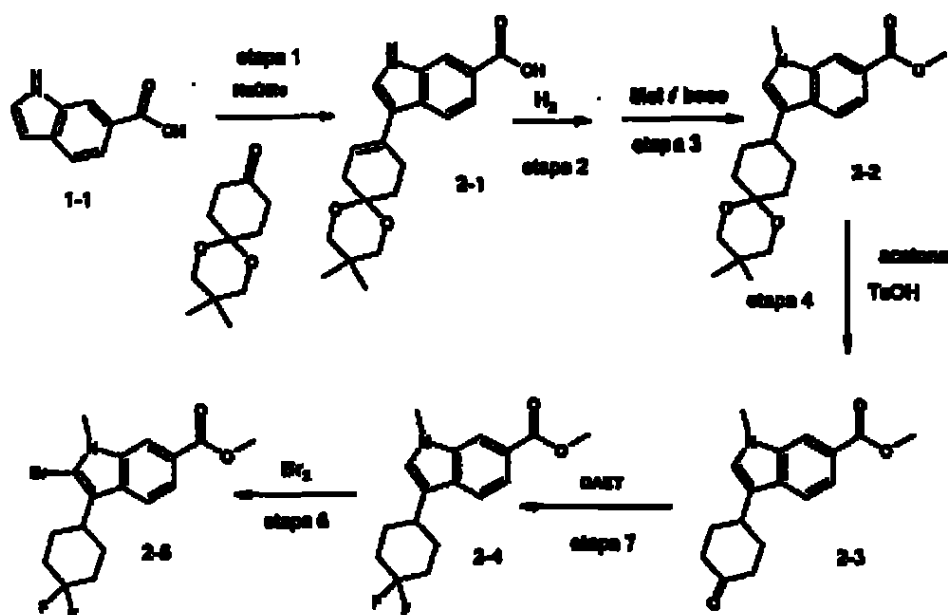
El éster metílico de ácido 3-(3,3-difluorociclopentil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico 1-5 se convierte en compuestos intermedios de ácido carboxílico de fórmula II, en donde R^1 es metilo, R^2 se define como antes en esta memoria y R^3 es 3,3-difluorociclopentilo, utilizando procesos descritos en el documento WO

179
180

03/010141. Estos compuestos intermedios se pueden convertir en compuestos de la fórmula general I utilizando procesos ilustrados en el Esquema 1 anterior y descritos en el documento WO 03/010141.

5 EJEMPLO 2

Éster metílico de ácido 2-bromo-3-(4,4-difluorociclohexil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico:



Etapa 1:

- 10 Ácido indol 6-carboxílico 1-1 (10,0 g, 62 mmol) se disolvió en MeOH seco (200 mL) y se añadió 1,4-ciclohexanodiona-mono-2,2-dimetiltrimetilen-cetal (16,4 g, 81 mmol, 1,3 equivalentes). Se añadió NaOMe (0,25 M en MeOH, 110 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y el MeOH se separó bajo presión reducida. Se añadió agua
- 15 adicional (200 mL) al residuo y la mezcla se agitó a 45°C durante 30 min para disolver la mayoría de los sólidos. La solución se filtró para separar algo del material insoluble y el filtrado se acidificó con ácido fórmico hasta pH neutro (~10 mL). El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (500 mL) y hexano (200 mL) y se secó en vacío para dar el indol alquilado 2-1 deseado en
- 20 forma de un sólido blancuzco (23 g).

180
181**Etapla 2:**

El indol 2-1 procedente de la Etapa 1 (35,5 g) se suspendió en una mezcla de THF (300 mL) y MeOH (300 mL) y se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ al 20% / C (0,76 g) a 3,85 kg/cm² durante 5 h. Se añadió catalizador adicional (0,56 g) y la
5 hidrogenación se reanudó durante la noche. Hubo de añadirse una tercera parte de catalizador (0,36 g) para completar la reacción (3-4 h). Después, el catalizador se separó mediante filtración utilizando 1:1 MeOH-THF (1,3 L) para los aclarados y el filtrado se evaporó bajo presión reducida (34 g, 96% de rendimiento).

Etapla 3:

10 El derivado de ácido indol-carboxílico procedente de la etapa 2 (34,3 g, 0,1 mol) se disolvió en NMP seco (300 mL) y se añadió K₂CO₃ (30,4 g, 0,22 mol, 2,2 equivalentes). Se añadió carbonato de dimetilo (42 mL, 0,5 mol, 5 equivalentes) y la mezcla se calentó hasta 140°C durante una noche. La mezcla negra se enfrió hasta la temperatura ambiente y luego en un baño de hielo y se enfrió bruscamente
15 mediante la adición gota a gota de agua (250 mL), manteniendo una temperatura interna de < 10°C. Luego se añadió gota a gota H₃PO₄ en frío para acidificar la mezcla hasta pH 4 (~40 mL). Después de agitar durante 1 h adicional en frío, el sólido pardo se recogió mediante filtración, se lavó con agua (~ 500 mL) y luego con hexano (3 x 30 mL). El material se purificó mediante cromatografía de
20 resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 5% hasta 40% en hexano como eluyente. El producto 2-2 deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (23 g).

Etapla 4:

El cetol 2-2 procedente de la Etapa 3 (17 g, 46 mmol) se disolvió en acetona
25 (1,5 L) y se añadió ácido *para*-toluenosulfónico (0,87 g). La solución amarilla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante 10 h para completar la hidrólisis. Los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 0% hasta 30% en hexano. La cetona
30 2-3 deseada se obtuvo en forma de un sólido blanco (11,5 g).

Etapla 5:

La cetona 2-4 procedente de la Etapa 4 (5,75 g, 20,2 mmol) se disolvió en DCM seco (115 mL) en un tubo a presión de 200 mL. El sistema se purgó con argón y se añadió DAST (9,05 mL, 68,5 mmol, 3,4 equivalentes). El tubo se cerró

181
180

herméticamente y se calentó hasta 50°C durante 50 h. Después de enfriar en un baño de hielo, la reacción se enfrió bruscamente mediante la adición, gota a gota, de solución de NaHCO₃ (~ 1 L) y el producto se extrajo con EtOAc (1 L). El extracto se lavó con agua (500 mL) y salmuera (300 mL) y se secó (Na₂SO₄). La separación de disolvente dio un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 0% hasta 40% en hexano. El producto 2-4 se obtuvo en forma de un sólido blanco después de la trituración con hexano (12,2 g durante dos pasos).

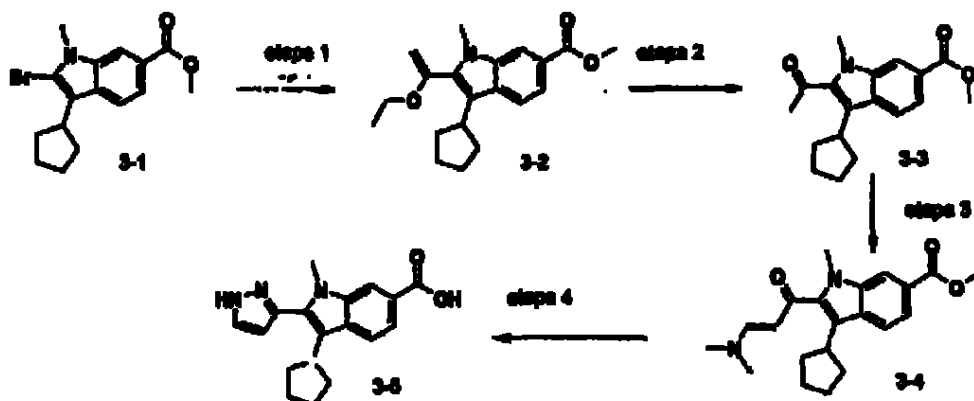
Etapas 6:

10 El indol 2-4 procedente de la Etapa 5 (10,00 g, 33 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (100 mL) y CHCl₃ (100 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal hasta 0°C y se añadió tribromuro de piridinio (14,26 g, 45 mmol, 1,37 equivalentes). Después de agitar durante 3 h en frío, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente mediante la adición de agua (50 mL) y los disolventes se separaron bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (200 mL) y NaHCO₃ acuoso (200 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x 100 mL) y salmuera (100 mL) y la fase acuosa se volvió a extraer con otra porción de EtOAc (3x 50 mL). Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 0% hasta 10% en hexano. Se requirió una segunda columna utilizando EtOAc al 1-3% en hexano, seguido de DCM para purificar adicionalmente el producto. El material (11 g) se trituró luego dos veces con éter al 10% en hexano (600 mL). El bromoindol 2-5 (7,9 g) deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco.

25

El éster metílico de ácido 2-bromo-3-(4,4-difluorociclohexil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico 2-5 se convierte en compuestos intermedios de ácido carboxílico de fórmula II, en donde R¹ es metilo, R² se define como antes en esta memoria y R³ es 3,3-difluorociclohexilo, utilizando procesos descritos en el documento WO 03/010141. Estos compuestos intermedios se pueden convertir en compuestos de la fórmula general I utilizando procesos ilustrados en el Esquema 1 anterior y descritos en el documento WO 03/010141.

30

182
183**EJEMPLO 3****Ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-(1H-pirazol-3-Il)-1H-Indol-6-carboxílico:****Etapas 1:**

- 5 El bromoindol 3-1, preparado según se describe en el documento WO 03/010141 (3,00 g, 8,9 mmol) se disolvió en dioxano (40 mL) y se añadió 1-(etoxivinil)tributylestaño (3,6 mL, 10,7 mmol, 1,2 equivalentes). La solución se desgasificó con argón y se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,376 g, 0,5 mmol, 0,06 equivalentes). La mezcla se agitó a 120°C durante una noche. La
- 10 mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se concentró bajo presión reducida para separar dioxano. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 0% hasta 2% en hexano como eluyente. El etoxivinilindol 3-2 se obtuvo en forma de un aceite amarillo (2,50 g, 86% de rendimiento).

Etapas 2:

- El derivado 3-2 procedente de la Etapa 1 (2,50 g, 7,6 mmol) se disolvió en EtOAc (80 mL) y se añadió HCl 2N (50 mL). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 2,5 h, punto en el cual la CCD indicó una conversión completa en el 2-acetilindol. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ (100 mL) y salmuera (30 mL). La solución se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un sólido amarillo. La trituración con hexano dio el producto 3-3 deseado en forma de un sólido blancuzco (1,50 g, 65% de rendimiento).
- 20

Etapas 3:

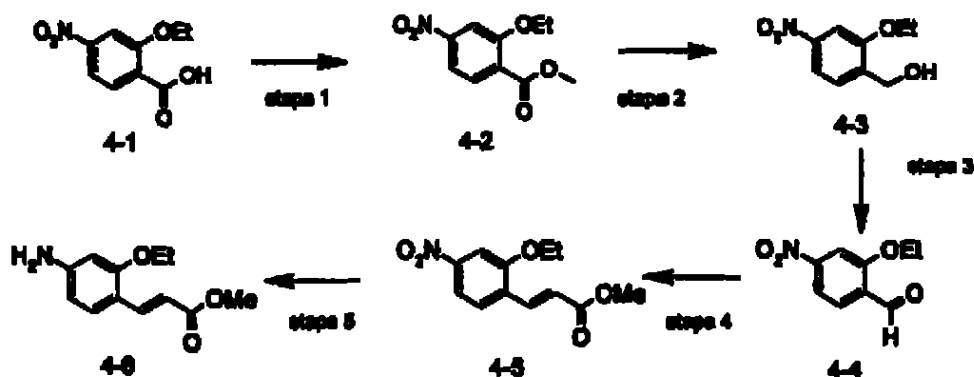
- El derivado de acetilindol 3-3 procedente de la etapa 2 (0,45 g, 1,5 mmol) se
- 25 disolvió en tolueno (15 mL) y se añadió N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (0,60

mL, 4,5 mmol, 3 equivalentes). La mezcla se calentó hasta 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 h. Se añadió otra porción de *N,N*-dimetilformamida-dimetil-acetal (0,60 mL, 4,5 mmol, 3 equivalentes) y el calentamiento se reanudó durante otras 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y los componentes volátiles se separaron en vacío. El residuo se co-evaporó con éter, proporcionando una espuma beis 3-4 (0,55 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 4:

Siguiendo el proceso de Kikalj et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 789), el material bruto 3-4 procedente de la Etapa 3 (106 mg, 0,30 mmol) se disolvió en EtOH (4 mL) y se añadió monohidrato de hidrazina (47 µL, 1,5 mmol, 5 equivalentes). La mezcla se agitó luego durante una noche a la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con THF (4 mL) y se añadió LiOH 5N (0,3 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 h, después de lo cual se completó la saponificación del éster metílico. Los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1N. El derivado de Indol se extrajo en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron para dar el pirazol-indol 3-5 (75 mg) deseado en forma de un aceite.

Ácido 3-ciclopentil-1-metil-2-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-6-carboxílico 3-5 se convierte en inhibidores de fórmula I, en donde R¹ es metilo, R² es 1*H*-pirazolil-3-ilo y R³ es ciclopentilo, utilizando procesos ilustrados en el Esquema 1 anterior y descritos en el documento WO 03/010141.

184
185**EJEMPLO 4****Éster metílico de ácido 3-(4-amino-2-etoxifenil)acrílico:****5 Etapa 1:**

Ácido 2-etoxi-4-nitrobenzoico 4-1 (1,56 g; 7,38 mmol) se disolvió en metanol (15 mL) y la solución resultante se agitó a 0°C. Una solución de diazometano en etil-éter se añadió lentamente hasta que persistía el color amarillo y la mezcla se agitó durante 20 min adicionales. Los disolventes se evaporaron para proporcionar el éster metílico 4-2 en forma de un sólido amarillo pálido (1,66 g, cuant.) el cual se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2:

El éster 4-2 de antes (1,60 g; 7,10 mmol) se disolvió en tolueno seco y la solución se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano (1M; 8 mL; 8 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. De esta manera se añadieron dos porciones adicionales de DIBAL-H (7 y 10 mL) después de 1 h y otras 1,5 h. 0,5 h después de la última adición, la reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente HCl 1N (25 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 0,5 h. Luego, los disolventes orgánicos se evaporaron y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50-mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Los extractos reunidos se secaron luego sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar el alcohol 4-3 en forma de un sólido fibroso, amarillo pálido (1,40 g; cuant.) el cual se utilizó como tal.

25 Etapa 3:

Una solución turbia de 1,1,1-tris(acetiloxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-

185
186

ona (periyodinano de Dess-Martin) (2,32 g; 5,47 mmol) en diclorometano (aclarado de 40 mL + 5 mL) se añadió a una solución agitada del alcohol 4-3 anterior (0,98 g; 4,97 mmol) en DCM (40 mL) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 4 h, se añadió NaHCO_3 saturado / $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (1:1, 160 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente hasta que las fases eran transparentes (aprox. 0,5 h). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x 150 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron luego sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar el aldehído 4-4 en forma de un sólido amarillo pálido (980 mg; 99%) el cual se utilizó como tal.

Etapas 4:

Hidruro de sodio (95% de polvo seco; 158 mg; 6,25 mmol) se suspendió en THF anhidro (10 mL) y se añadió gota a gota fosfonoacetato de trimetilo (0,945 mL; 5,84 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, dando como resultado una masa blanca sólida que no se podía agitar. Después, una solución del aldehído 4-4 de antes (950 mg; 4,87 mmol) en THF (aclarado de 7 mL + 3 mL) se añadió gota a gota, dando como resultado un color amarillo y una lenta disolución de la masa sólida blanca. Después de la adición se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Al cabo de 15 h, la mezcla de reacción turbia se evaporó para dar un sólido amarillo pálido el cual se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado (3 x 75 mL). Los extractos reunidos se secaron luego sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar el éster cinamato 4-5 en forma de un sólido amarillo pálido (1,212 g; 99 %) el cual se utilizó sin purificación adicional.

Etapas 5:

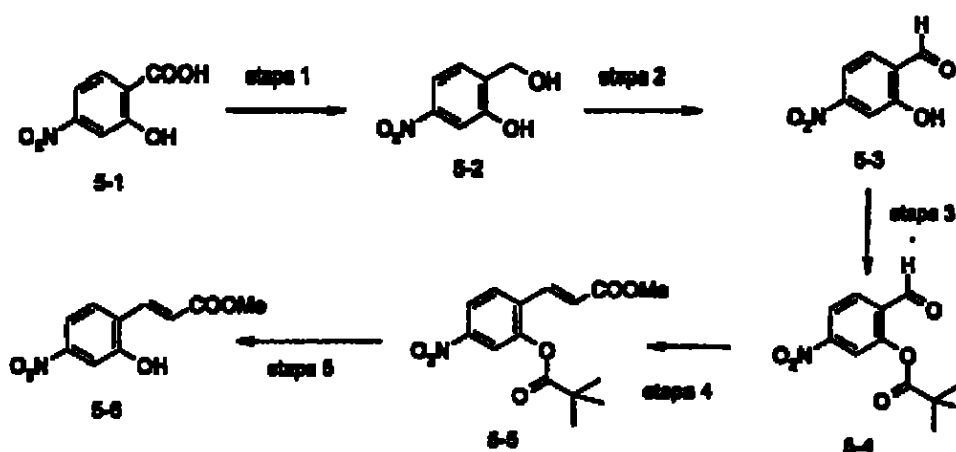
El nitro-cinamato 4-5 de antes (0,300 g, 1,2 mmol) se suspendió en EtOH (12 mL) y se añadieron sucesivamente agua (7.5 mL) y K_2CO_3 (0,990 g, 7,16 mmol) e hidrosulfito de sodio al 85% (1,247 g, 7,16 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se diluyó con agua (10 mL) y el etanol se separó bajo presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO_4). La separación del disolvente bajo presión reducida dio la anilina deseada 4-6 en forma de un sólido amarillo.

186
187

Nota: el derivado de metoxi análogo se preparó de la misma manera utilizando ácido 2-metoxi-4-nitrobenzoico comercialmente disponible como material de partida. Además, utilizando el reactivo de fosfonato apropiado y siguiendo procesos similares a los descritos antes se pueden incorporar grupos, tales como alquilo inferior (p. ej. Me, Et) o halógenos (p. ej. F) en el átomo de carbono α del cinamato olefínico con respecto a la función ácido carboxílico.

EJEMPLO 5

Éster metílico de ácido (Z)-3-(2-hidroxi-4-nitrofenil)acrilico:



10

Etapa 1:

Ácido 2-hidroxi-4-nitrobenzoico 5-1 (25,74 g, 0,140 mol) se cargó en un matraz de 3 bocas de 1 L equipado con un termómetro y un embudo de adición. THF seco (400 mL) se transfirió al matraz y la solución se enfrió hasta -2°C en un baño de hielo-sal. A lo largo de 20 min se añadió gota a gota un complejo de borano y sulfuro de dimetilo (10 M, 30,9 mL, 0,309 mole, 2,2 equivalentes). Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo en un baño de hielo-agua y se enfrió bruscamente mediante la adición cuidadosa, gota a gota, de agua (90 mL) a lo largo de 30 min. THF se separó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). El extracto se lavó con agua (400 mL), HCl 1 N (2 x 400 mL) y salmuera (300 mL). Después de secar (Na_2SO_4), los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó con hexano (3 x 50 mL) y se secó en vacío. El derivado de alcohol

20

187
188

bencílico 5-2 se obtuvo en forma de un sólido amarillo (22,5 g, 95% de rendimiento).

Etapla 2:

El alcohol 5-2 procedente de la etapa 1 (89,6 g, 0,41 moles) se cargó en un
5 matraz de 3 bocas de 5 L equipado con un condensador a reflujo y un agitador
mecánico. Se añadió cloroformo (2,5 L) y la mezcla se calentó lentamente. Se
añadió MnO_2 activado (85%, 252 g, 2,46 moles, 6 equivalentes) en pequeñas
porciones a lo largo de 15 min, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó 55-
58°C. El reflujo se mantuvo durante 1 h, después de lo cual el análisis por CCD
10 indicó una conversión completa en el aldehído. La mezcla de reacción se enfrió
hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de celite utilizando CHCl_3 para los
lavados. El filtrado amarillo se concentró bajo presión reducida para dar el aldehído
5-3 en forma de un sólido amarillo el cual se secó en vacío (52,11 g, 75% de
rendimiento).

15 **Etapla 3:**

El aldehído 5-3 procedente de la etapa 2 (52,0 g, 0,31 moles) se disolvió en
DCM (1 L) bajo una atmósfera de argón. A la mezcla se añadió trietilamina (95 mL,
0,68 moles, 2,2 equivalentes), produciendo una coloración roja oscura. Luego se
añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (40,0 mL, 0,32 moles, 1,05
20 equivalentes) a lo largo de 25 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a la
temperatura ambiente hasta que se completó. La mezcla se filtró para separar
sólidos (aclarados con DCM) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El
residuo se diluyó con EtOAc y la solución se lavó con ácido cítrico 0,5 M (500 mL),
agua (500 mL), NaHCO_3 (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL). Después de secar
25 (Na_2SO_4), los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida para
proporcionar el pivalato 5-4 deseado en forma de un sólido blancuzco (104,2 g).

Etapla 4:

Un matraz de 3 bocas de 5 L, equipado con un agitador mecánico y un
embudo de adición, se cargó con NaH (dispersión en aceite al 60%, 19,1 g, 0,478
30 moles, 1,5 equivalentes) bajo una atmósfera de argón. Se añadió THF seco (1 L) y
la mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal hasta -2°C. Se añadió gota a gota
trimetilfosfonoacetato (69,5 g, 0,382 moles, 1,2 equivalentes) a lo largo de 35 min.
La suspensión espesa se agitó durante 20 min adicionales y el aldehído 5-4
procedente de la etapa 3 (80,0 g, 0,318 moles) en THF (600 mL) se añadió a lo

189
189

largo de 30 min, seguido de un aclarado con THF (400 mL). La suspensión naranja se agitó luego durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua (50 mL) y THF se separó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (800 mL) y agua (800 mL) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 L) y los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con NaHCO₃ (2 x 1 L) y salmuera (1 L). Después de secar (Na₂SO₄), los disolventes se separaron bajo presión reducida hasta la cristalización del producto. Después del enfriamiento, el material cristalizado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOAc frío y hexano. Después de secar, se obtuvo una primera cosecha de producto 5-5 (40 g) en forma de un sólido amarillo claro. Los filtrados y los líquidos de lavado se reunieron y concentraron para dar 10 g adicionales de producto (rendimiento total: 50 g).

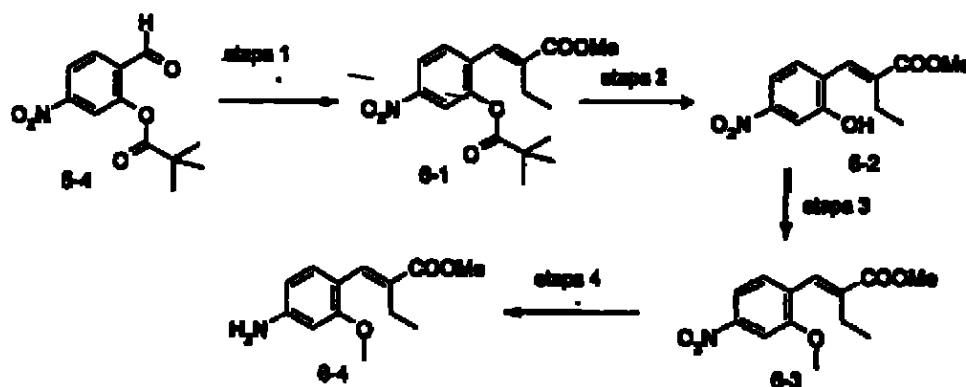
Etapa 5:

El derivado de cinamato 5-5 procedente de la etapa 4 (50,0 g, 0,162 moles) se cargó en un matraz que se sumergió en un baño de hielo. Se añadió H₂SO₄ conc. pre-enfriado (350 mL), produciendo una solución roja oscura. Después de agitar en hielo durante 30 min, la solución transparente se vertió sobre hielo (2,5 kg) para dar un sólido amarillo. El material 5-6 se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó (43,6 g).

Nota: éster etílico de ácido (E)-3-(2-hidroxi-4-nitro-fenil)-2-metil-acrílico (R = Me) se preparó de una manera similar, reemplazando el trimetilfosfonoacetato por 2-fosfonopropionato de trietilo.

25 EJEMPLO 6

Éster metílico de ácido 2-[1-(4-amino-2-metoxi-fenil)-met-(Z)-iliden]-butírico:



Etapas 1:

2-fosfonobutirato de trietilo (10,16 g, 40,3 mmol, 1,2 equivalentes) se cargó en un matraz bajo una atmósfera de argón y se disolvió en THF seco (200 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaH (dispersión al 60%, 1,764 g, 44 mmol, 1,3 equivalentes) en pequeñas porciones a lo largo de 10 min. La mezcla se agitó durante 1 h adicional a 0°C y una solución del aldehído 5-4 procedente de la etapa 3 del Ejemplo 5 (8,44 g, 33,6 mmol) en THF (40 mL) se añadió gota a gota a lo largo de 15 min. El baño de hielo se separó y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 70 min, después de lo cual se juzgó por CCD que la reacción era completa. THF se separó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (300 mL). La solución se lavó con NaHCO₃ (2x 140 mL), HCl acuoso al 10 % (60 mL) y salmuera (60 mL). Después de secar (Na₂SO₄), los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida para dar el producto bruto 6-1 (14,0 g).

Etapas 2:

El material bruto 6-1 procedente de la etapa 1 (14,0 g, asúmanse 40 mmol) se trató con H₂SO₄ conc. (90 mL) según se describe en la etapa 5 del Ejemplo 5. Después de completarse, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, resultando la formación de un aceite. El material se extrajo en EtOAc y se lavó con agua (3 x 125 mL) y salmuera (90 mL). Después de secar (Na₂SO₄), el disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice para dar el compuesto 6-2.

Etapas 3:

El material 6-2 procedente de antes (1,20 g, 4,53 mmol) se disolvió en DMF (24 mL) y se añadió Cs₂CO₃ (2,95 g, 9,05 mmol, 2 equivalentes). Después de agitar durante 15 min, se añadió MeI (0,95 g, 6,73 mmol, 1,5 equivalentes) a la solución roja y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (80 mL) a la mezcla de reacción, produciendo un precipitado. El material se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 6-3 (1,01 g, 80% de rendimiento).

Etapas 4:

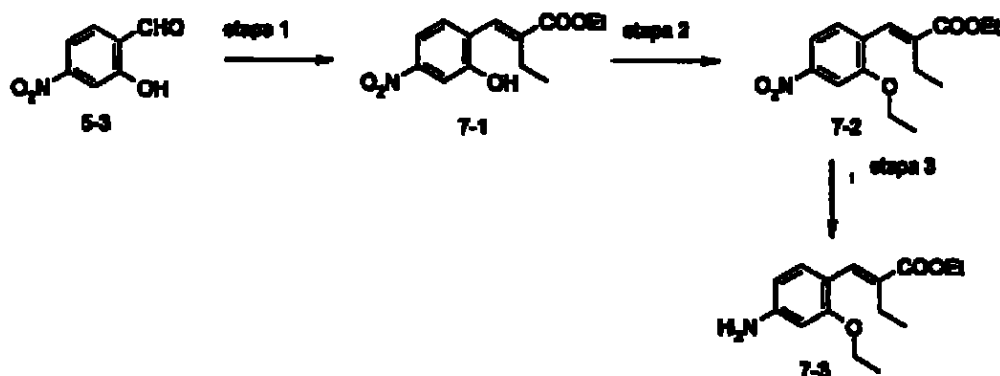
El derivado de nitró 6-3 procedente de la Etapa 3 (1,00 g, 3,58 mmol) se suspendió en una mezcla de EtOH (15 mL) y agua (4 mL). Se añadieron polvo de hierro (0,61 g, 10,8 mmol, 3 equivalentes) y NH₄Cl (0,102 g, 1,91 mmol, 0,52 equivalentes) y la mezcla se agitó a 85°C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita

290
P1

utilizando 1:1 EtOH-DCM (100 mL) para los lavados. Los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (4 mL). La solución se lavó con agua (2 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto bruto 6-4 se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 20% en hexano como eluyente (0,89 g, 90% de rendimiento).

EJEMPLO 7

Éster etílico de ácido 2-[1-(4-amino-2-etoxi-fenil)-met-(E)-iliden]-etilico:



10 Etapa 1:

2-fosfonobutirato de trietilo (2,52 g, 9,99 mmol, 2 equivalentes) se disolvió en THF seco (15 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaH (dispersión al 60%, 0,41 g, 10,2 mmol, 2,0 equivalentes) en pequeñas porciones y la suspensión blanca se agitó en el baño de hielo durante 1 h. El hidroxialdehído 5-3 procedente de la etapa 2 del Ejemplo 5 (0,832 g, 5,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota a lo largo de 5 min y el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó durante 20 h a la temperatura ambiente, después de lo cual se juzgó que estaba completa en ~60%. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con NaHCO_3 (2 x 20 mL), HCl al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida para dar el éster de nitrocinamato deseado (0,385 g, 41% de rendimiento).

Nota: El éster etílico de ácido 2-[1-(2-hidroxil-4-nitro-fenil)-met-(Z)-iliden]-butírico se preparó de una manera similar, reemplazando 2-fosfonobutirato de trietilo por 2-

191
192

fosfonopropionato de trietilo.

Etapas 2:

- El derivado de fenol 7-1 procedente de antes (1,01 g, 3,81 mmol) se disolvió en DMF seca (20 mL) y se añadió Cs_2CO_3 (2,48 g, 7,62 mmol, 2 equivalentes). Después de agitar durante 15 min, se añadió yodoetano (0,89 g, 5,66 mmol, 1,5 equivalentes) a través de una jeringa y la mezcla se agitó durante 1,25 h a la temperatura ambiente, punto en el cual se juzgó que estaba completa (CCD). Se añadió agua (70 mL) a la mezcla de reacción, produciendo un precipitado blanco. El material se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 7-2 (1,11 g, 88% de rendimiento).

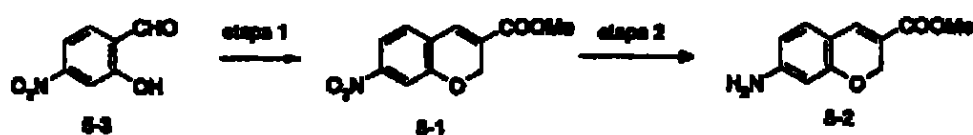
Nota: el reemplazo de yodoetano por yodometano dio el análogo metoxi correspondiente.

Etapas 3:

- El derivado de nitrocinamato 7-2 de la etapa 2 se redujo en la correspondiente anilina 7-3 utilizando $\text{Fe} / \text{NH}_4\text{Cl}$ en EtOH acuoso a reflujo según se describe en el Ejemplo 6 (etapa 4).

EJEMPLO 8

- Éster metílico de ácido 7-amino-2H-1-benzopirán-3-carboxílico:**



Etapas 1:

- El hidroxinitroaldehído 5-3 procedente de la etapa 2 del Ejemplo 5 (2,50 g, 14,96 mmol) se suspendió en acrilato de metilo (13,5 mL, 150 mmol, 10 equivalentes) y la mezcla se calentó hasta 50°C para producir una solución amarilla. Se añadió DABCO (0,42 g, 3,74 mmol, 0,25 equivalentes) y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 2,5 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con éter (150 mL). La solución se lavó con NaOH 1N (2 x 100 mL), HCl 1 N (100 mL) y salmuera (100 mL). Después de secar (Na_2SO_4), la separación de los componentes volátiles dio un sólido naranja (0,5 g). Las fases acuosas reunidas se re-extrajeron con EtOAc (2 x 300 mL) para dar 2 g

192
193

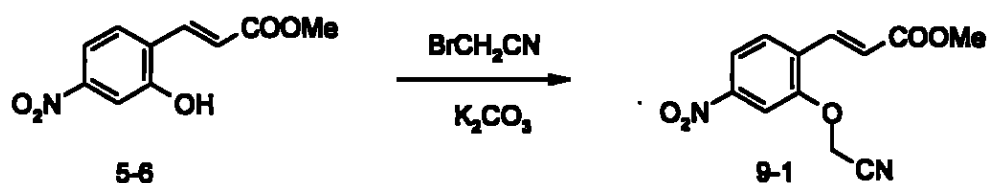
de un sólido que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 15% en hexano como eluyente. El nitrobenzopirano 8-1 deseado se obtuvo en forma de un sólido naranja (0,47 g, 15% de rendimiento).

Etapa 2:

- 5 El derivado de nitro 8-1 procedente de la etapa anterior (0,41 g) se redujo en la correspondiente anilina 8-2 utilizando Fe / NH₄Cl en EtOH acuoso a reflujo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 (etapa 4).

EJEMPLO 9

- 10 **Proceso general para la alquilación de ésteres de 2-hidroxi-4-nitrocinnamato utilizando haluros como electrófilos:**

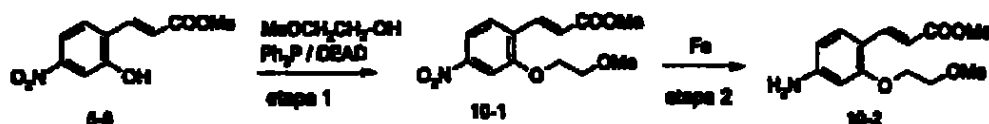


- 15 La preparación del éster metílico del ácido (E)-3-(2-cianometoxi-4-nitrofenil)acrílico es ilustrativa: 2-hidroxi-4-nitrocinnamato de metilo (compuesto 5-6; procedente del Ejemplo 5, etapa 6) (2,49 g, 11 mmol) se reunió con carbonato de potasio (1,70 g, 12 mmol) en DMF anhidra (20 mL). Se añadió bromoacetonitrilo (1,17 mL, 17 mmol) y la mezcla roja se agitó a la temperatura ambiente durante 3
- 20 horas, momento en el que se observó una mezcla heterogénea amarillo/naranja. La mezcla se diluyó en EtOAc y se lavó con KHSO₄ 0,5 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se trituró con éter/DCM y se recogió mediante filtración. El éter 9-1 deseado se recuperó en un rendimiento del 91%
- 25 (2,67 g) en forma de un polvo amarillo.

- Resultará evidente para un experto en la técnica que el proceso general del Ejemplo 9 se puede utilizar para preparar compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (I) reemplazando bromoacetonitrilo por un
- 30 apropiado reactivo de la fórmula R⁶-X, en donde R⁶ es como se define en esta memoria, y en donde X es un grupo lábil, tal como halógeno, éster sulfonato o similares.

EJEMPLO 10

Proceso general para la alquilación de ésteres de 2-hidroxi-4-nitrocinnamato utilizando el protocolo de esterificación de Mitsunobu:

**5 Etapa 1:**

La preparación del éster metílico del ácido (E)-3-[2-(2-metoxietoxi)-4-nitrofenil]acrilico 10-1 es ilustrativa: 2-hidroxi-4-nitrocinnamato de metilo (compuesto 5-6; procedente del Ejemplo 5, etapa 6) (1,01 g, 4,5 mmol) se combinó con 2-metoxietan-1-ol (0,53 mL, 6,8 mmol) y dietilazodicarboxilato (1,07 mL, 6,8 mmol) en THF (20 mL). Se añadió trifenilfosfina (1,78 g, 6,8 mmol) y la solución se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se sometió a cromatografía de resolución rápida (1:9 EtOAc/Hex; 1:4; 1:3). El producto 10-1 deseado se recuperó en forma de un polvo amarillo claro en un rendimiento del 80% (1,01 g).

Etapa 2:

El éster de nitrocinnamato 10-1 (353 mg, 1,3 mmol) se reunió con polvo de hierro (209 mg, 3,8 mmol) en etanol absoluto (5 mL). Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (1 mL) y agua destilada (1 mL) y la mezcla heterogénea se calentó a 80°C con agitación. Al cabo de dos horas, la mezcla de color herrumbre se diluyó en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de resolución rápida (1:2→1:1 EtOAc/Hex) para proporcionar 223 mg (71%) de la anilina 10-2 deseada en forma de un sólido amarillo. FIA-MS $m/z = 252.1(\text{MH}^+)$.

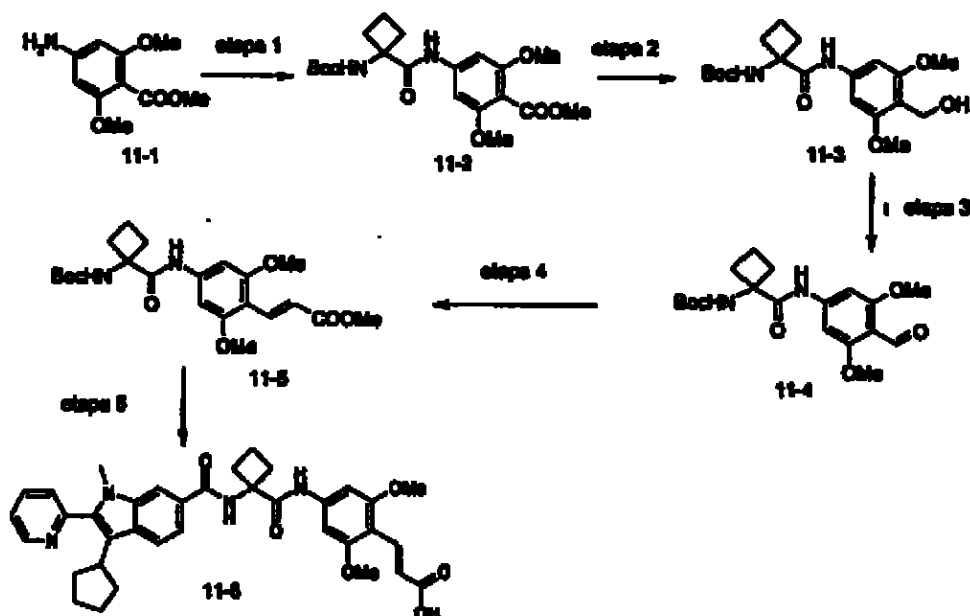
Resultará evidente para un experto en la técnica que el proceso general del Ejemplo 10 se puede utilizar para preparar compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I), reemplazando 2-metoxietan-1-ol en la Etapa 1 por un apropiado reactivo de la fórmula $\text{R}^5\text{-OH}$, en donde R^5 es como se define en esta memoria.

199
195

EJEMPLO 11

Ácido (E)-3-[4-({1-[(3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carbonil)-amino]ciclobutanocarbonil}amino)-2,6-dimetoxifenil]acrílico (Compuesto 2005, Tabla 2):

5



Etapa 1:

4-amino-2,6-dimetoxibenzoato de metilo 11-1 (2,00 g, 9,5 mmol), preparado por el método de Broadhurst et al. (J. Chem. Soc. 1977, 2502), se disolvió en DMSO (20 mL). Se añadió ácido N-Boc-1-aminociclobutano-1-carboxílico (2,07 g, 9,6 mmol), seguido de trietilamina (4,18 mL, 30 mmol, 3,2 equivalentes) y TBTU (3,69 g, 11,5 mmol, 1,2 equivalentes). La mezcla se agitó durante 24 h a la temperatura ambiente, después de lo cual se añadió gota a gota a una solución de AcOH (15 mL) en agua (150 mL). El precipitado blanco 11-2 se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío (3,50 g, 71% de rendimiento). MS m/z 409,3 (MH⁺).

Etapa 2:

El éster metílico 11-2 de antes (1,84 g, 4,5 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y la solución se enfrió en hielo bajo una atmósfera inerte. Se añadió gota a gota LiAlH₄ (1M en éter, 27 mL, 27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3,5 h, la reacción se juzgó

198
196

completa (análisis por HPLC). Ésta se enfrió bruscamente mediante la adición cuidadosa de AcOH, se diluyó con DCM (250 mL) y se añadieron 150 mL de solución de tartrato de sodio-potasio 1M (sal de Rochelle). Después de agitar vigorosamente durante 90 min, la mezcla se filtró para separar los sólidos, la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para formar un sólido blanco. 5 El residuo se trituró con TBME (25 mL) y el sólido blanco se recogió y se secó al aire para dar el compuesto 11-3 (0,65 g, 38% de rendimiento): MS m/z 379,2 (M-H).

Etapas 3:

El alcohol bencílico 11-3 de antes (656 mg, 1,72 mmol) se suspendió en 10 THF (50 mL) y se añadió MnO_2 activado (85%, 2,12 g, 20,7 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h, se enfrió y se diluyó con THF adicional (50 mL). La mezcla se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice utilizando THF para los lavados y el filtrado se concentró para dar un sólido pardo. El sólido se suspendió en TBME (10 mL), se filtró, se lavó con TBME reciente y se secó al aire 15 para dar el compuesto 11-4 (450 mg, 69% de rendimiento): MS m/z 379,2 (MH^+).

Etapas 4:

Fosfonoacetato de trietilo (0,92 mL, 5,68 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH (al 60% en aceite, 0,227 g, 5,68 mmol) en THF seco (25 mL). La suspensión blanca espesa resultante se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente y se añadió una solución del derivado de aldehído 11-4 de antes (0,43 g, 1,14 mmol) en THF (aclarado de 5 mL + 2 mL). La mezcla de reacción se agitó 20 durante 30 min adicionales a la temperatura ambiente y luego se enfrió bruscamente mediante la adición de AcOH (0,5 mL). THF se separó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL). La solución se lavó con 25 NaHCO_3 al 10% (20 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 0-20% en CHCl_3 como eluyente. El derivado de cinamato 11-5 deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (452 mg, 91% de rendimiento). MS m/z 435,2 (MH^+).

Etapas 5:

30 El derivado Boc-protégido 11-5 procedente de la etapa 4 (120 mg) se suspendió en HCl 4M en dioxano (4 mL) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante unos pocos minutos hasta que se volvió homogénea. El análisis por HPLC de fase Inversa indicó una conversión completa en el hidrocioruro de amina junto con alguna descomposición. Los componentes volátiles se separaron

198
197

bajo presión reducida y el residuo se disolvió en CHCl_3 (2 mL). Al tiempo que se agitaba, se añadió lentamente TBME (10 mL) para producir un precipitado blanco que se agitó durante una noche. El sólido se recogió, se lavó con TBME y se secó (92 mg de material impuro).

- 5 El hidrocloreuro de amina bruto de antes (57 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DMSO (1 mL) y se añadió el derivado de indol (preparado como en el documento WO 03/010141) (50 mg, 0,16 mmol), seguido de trietilamina (0,1 mL, 0,7 mmol) y TBTU (60 mg, 0,185 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Después se añadió NaOH (2,5 M, 0,5 mL), seguido de DMSO adicional
- 10 (0,75 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h, después de lo cual se completó la saponificación del éster metílico (HPLC). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se acidificó mediante la adición de TFA (0,15 mL). El producto final 11-6 (Compuesto 2005, Tabla 2) se aisló mediante HPLC de fase inversa preparativa (31 mg, 27% de rendimiento): MS m/z 623,2 (MH^+). ^1H RMN
- 15 ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, parte de AB), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, parte de AB), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,4, 5,7$ Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,04–1,82 (m, 8H), 1,61 (m, 2H).

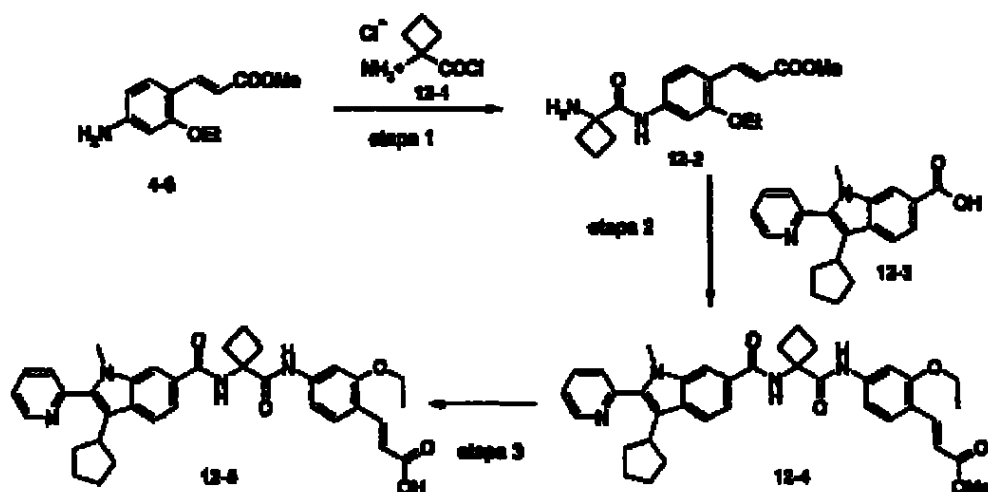
20

Nota: se puede utilizar un proceso similar con otros ácidos carboxílicos de fórmula general II para preparar derivados de dimetoxi-cinamato análogos. Además, fosfonoacetato de trietilo se puede reemplazar por otros derivados de fosfonato para introducir sustituyentes en el doble enlace α con respecto a la función ácido

25 carboxílico (p. ej. Me, Et, F).

198
198**EJEMPLO 12**

Ácido (E)-3-[4-((1-((3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carbonil)-amino)ciclobutanocarbonil)amino)-2-etoxifenil]acrílico (**Compuesto 1005**, **Tabla 1**):



5

Etapas 1:

La anilina 4-6 (Ejemplo 4) (7,64 g, 34,5 mmol) se añadió en porciones a lo largo de 3 min a una suspensión del cloruro-hidroclicloruro de aminoácido 12-1 (preparado como se describe en el documento WO 03/010141; 6,80 g, 40 mmol) en MeCN (150 mL). La suspensión se agitó durante 20 h a la temperatura ambiente. Se añadió K₃PO₄ sólido (18,50 g, 87 mmol) y, después de 15 min, la suspensión se vertió en agua. El producto oleoso se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera y la solución se secó (Na₂SO₄). El material se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 90% en hexano como eluyente. El producto 12-2 se obtuvo en forma de un sólido blanco: MS m/z 319,1 (MH⁺).

Etapas 2:

La amina 12-2 procedente de la etapa 1 (0,238 g, 0,75 mmol) y ácido indolcarboxílico 12-3 (preparado según se describe en el documento WO 03/010141; 0,200 g, 0,62 mmol) se disolvieron en DMF (6 mL) y se añadió trietilamina (0,285 mL, 1,9 mmol), seguido de TBTU (0,260 g, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se diluyó luego con EtOAc y la solución se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso (2 x),

20

198
199

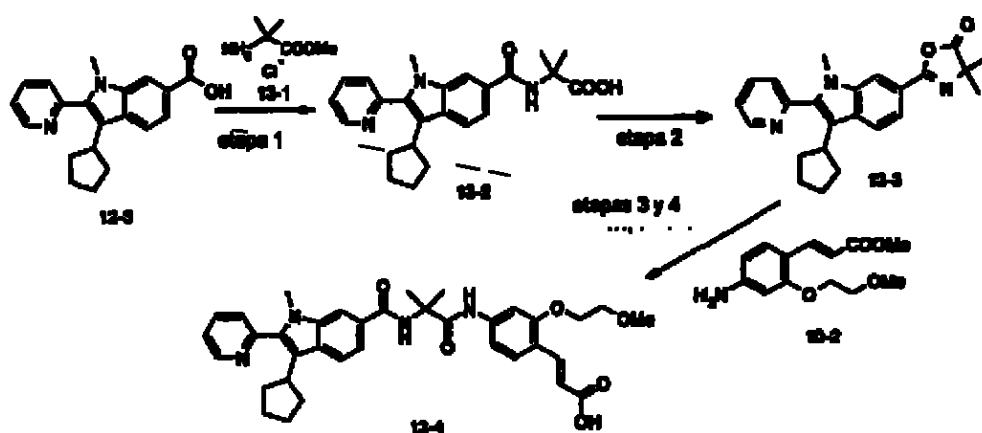
agua (2 x) y salmuera. Después de secar (MgSO_4), la separación de los componentes volátiles bajo presión reducida dio un sólido que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 75% en hexano como eluyente. El producto 12-4 deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,345 g, 89% de rendimiento).

Etapa 3:

El éster 12-4 procedente de la etapa 2 (0,200 g, 0,32 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3 mL), MeOH (2 mL) y agua (1 mL). Se añadió NaOH 10N (0,20 mL) y la mezcla se agitó durante 17 h a la temperatura ambiente y luego durante 1,5 h a 50 °C para completar la conversión. THF y MeOH se separaron bajo presión reducida y el sólido remanente se suspendió en agua. La mezcla se acidificó hasta pH 3,5 con HCl 1N y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido blanco se lavó con agua y se secó. El producto 12-5 (compuesto 1005, Tabla 1) se trituró con EtOAc para separar impurezas (46 mg): ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,12 (s ancho, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 8H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

EJEMPLO 13

Ácido (E)-3-[4-{2-[(3-ciclopentil-1-metil-2-piridin-2-il-1H-indol-6-carbonil)-amino]-2-metilpropiolamino}-2-(metoxietoxi)fenil]acrílico (Compuesto 1078, Tabla 1):



197
200**Etapas 1:**

El ácido indolcarboxílico 12-3 (preparado según se describe en el documento WO 03/010141: 1,04 g, 3,3 mmol), sal hidrocioruro de éster de aminoácido 13-1 (0,45 g, 2,9 mmol) y TBTU (1,12 g, 3,5 mmol) se disolvieron en DMF (15 mL). Se añadió trietilamina (2,04 mL, 14,7 mmol) y la solución se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, NaOH 1N y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró en Et₂O/Hex (1:4), se filtró y se lavó con hexanos. El sólido se secó en vacío para proporcionar 1,08 g del éster metílico en forma de un polvo blancuzco. MS m/z 419,2 (MH⁺). RP HPLC: t_R=4,96 min., >99% de homogeneidad a 220 nm. El éster metílico (1,08 g, 2,6 mmol) se disolvió en THF (45 mL), MeOH (10 mL) y agua (3 mL). Se añadió hidróxido de sodio (1N, 12,8 mL) y la solución se calentó hasta 80°C y se agitó durante 1 hora. Los disolventes orgánicos se separaron luego bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa resultante se ajustó a 3 con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y luego se secaron con MgSO₄ y se filtraron. La concentración en vacío proporcionó 1,01 g (78%, 2 etapas) del ácido carboxílico 13-2 en forma de un sólido amarillo. MS m/z 405,2 (MH⁺). RP HPLC: t_R=4,45 min., >99% de homogeneidad a 220 nm.

Etapas 2:

El ácido carboxílico 13-2 procedente de la etapa 1 (800 mg, 1,8 mmol) se suspendió en anhídrido acético (24 mL). El calentamiento de la mezcla hasta 100°C dio como resultado la formación de una solución amarilla. El análisis por CCD indicó una conversión completa en la azalactona. La mezcla bruta se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo se disolvió en tolueno y se concentró en vacío (repetido 3 veces) para separar anhídrido acético residual. Recuperados 745 mg (97%) de la azalactona 13-3 en forma de un aceite ámbar. MS m/z 388,1 (MH⁺).

Etapas 3:

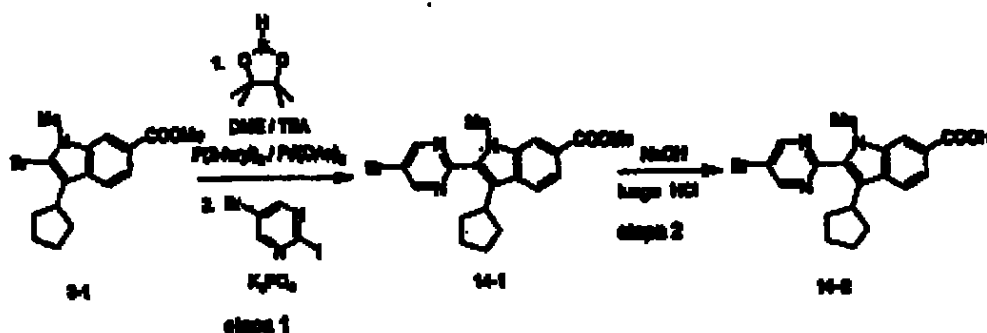
La azalactona 13-3 procedente de la etapa 2 (39 mg, 0,10 mmol) y anilina 10-2 (Ejemplo 10) (23 mg, 0,09 mmol) se suspendieron en una mezcla de tolueno (1,5 mL) y ácido acético (0,15 mL). La mezcla se calentó hasta 85°C, punto en el cual se observó una solución amarilla. Al cabo de dos horas la solución se diluyó en EtOAc y se lavó con NaOH 1N (x 2), agua y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

200
201**Etapla 4:**

El residuo bruto procedente de la etapa 3 se disolvió en DMSO (2 mL) y se añadió hidróxido de sodio (1 N, 0,3 mL). La solución amarilla resultante se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió bruscamente con TFA (0,04 mL, 0,5 mmol) y se inyectó directamente en una HPLC de fase Inversa preparativa para la purificación. 27 mg (46%) del compuesto 13-4 deseado (compuesto 1078, Tabla 1) se aislaron en forma de una espuma hidrolizada amarilla. RP HPLC analítica: $t_R=5,70$ min., >98% de homogeneidad a 220 nm. MS m/z 625,4 (MH^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,62 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, $J=4,3$ Hz), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (dt, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,75-7,45 (m, 7 H), 7,28 (dd, 1H, $J=8,6, 1,3$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J=16,0$ Hz), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 5 H), 3,14 (tt, 1H, $J=8,9$ Hz), 1,94-1,80 (m, 6H), 1,65-1,54 (m, 8H).

EJEMPLO 14

15 **Ácido 2-(5-bromopiridin-2-yl)-3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-6-carboxílico:**

**Etapla 1:**

El bromoindol 3-1 (Ejemplo 3; preparado según se describe in el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141) (3,0 g, 8,9 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DME anhidro (20 mL) y a esta solución se añadió tri-(2-furil)fosfina (260 mg, 1,1 mmol, 0,12 equiv.), trietilamina (3,0 mL, 21,5 mmol, 2,4 equiv.) y $Pd(OAc)_2$ (65 mg, 0,28 mmol, 0,03 equiv.). La mezcla se purgó burbujando Ar a través de ella durante 10 min y, mediante una jeringa, se añadió pinacolborano (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; 3,0 mL, 20 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla parda oscura resultante se agitó a 68°C durante 16 h bajo una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se añadió 5-bromo-2-yodopirimidina (3,0 g, 10,5 mmol, 1,18 equiv.) en forma de un sólido mediante la adición lenta y cuidadosa de

2A
202

una suspensión enfriada K_3PO_4 (10,5 g, 47,1 mmol, 5,4 equiv.) en agua (7 mL). Alternativamente, la adición de K_3PO_4 puede preceder a la adición de 5-bromo-2-yodopirimidina. La mezcla de reacción parda oscura se calentó luego hasta 80°C bajo argón durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se vertió en

5 NaCl acuoso al 10% (100 mL). La suspensión parda se extrajo con EtOAc (150 mL). El extracto se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (100 mL), se secó y se concentró hasta un volumen de 50 mL. El enfriamiento durante 2 h en el refrigerador dio un precipitado beis que se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc y se secó. El filtrado se concentró en vacío y el residuo

10 se suspendió en acetona (20 mL), se calentó hasta ebullición y se enfrió en el frigorífico durante una noche. El sólido se recogió por filtración y los sólidos reunidos se purificaron adicionalmente por cromatografía utilizando $CHCl_3$ como disolvente para dar el éster de indol 14-1 deseado en forma de un sólido beis en un 77% de rendimiento.

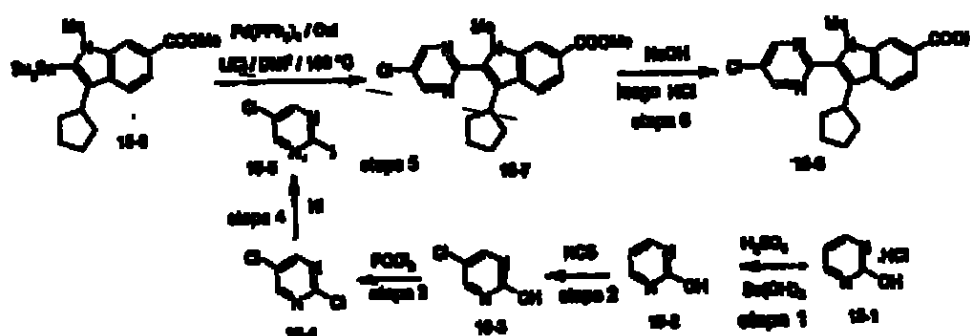
15 Etapa 2:

El éster 14-1 (300 mg, 0,72 mmol) se suspendió en DMSO (10 mL) y la suspensión se calentó suavemente para disolver el sólido. La solución amarilla, ligeramente turbia, se enfrió y se agitó al tiempo que se añadía NaOH 2,5 N (2,0 mL, 5,0 mmol, 8,6 equiv.) y se continuó agitando durante 4 h a TA. La mezcla se

20 vertió lentamente en HCl 0,5 N (200 mL). El precipitado amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 14-2 (273 mg, 94% de rendimiento, 100 de homogeneidad).

EJEMPLO 15

25 Ácido 2-(5-cloropirimidin-2-yl)-3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-6-carboxílico:



282
203**Etapas 1:**

Hidroclore de 2-hidroxipirimidina 15-1 (100 g, 0,754 moles) se disolvió en agua (180 mL) y se añadió H_2SO_4 conc. (42 mL, 0,788 moles) gota a gota con vigorosa agitación. Después de agitar durante 30 min adicionales, se separó agua
5 bajo presión reducida a 70°C y el residuo naranja se secó bajo alto vacío para dejar un residuo (146 g). El residuo se transfirió a un matraz de 4 L y se añadió agua (500 mL). Se añadió una suspensión de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (129 g, 0,752 moles) en agua (1200 mL) y la suspensión turbia se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite^R y el agua se separó bajo presión reducida para proporcionar 15-2 en forma
10 de un sólido amarillo brillante (86,4 g).

Etapas 2:

2-hidroxipirimidina 15-2 procedente de la etapa 1 (42 g, 0,44 moles) se añadió a AcOH (500 mL) y la mezcla se calentó hasta 120°C . Se añadió cuidadosamente *N*-clorosuccinimida (87 g, 0,5 moles 1,5 equivalentes) (15 min) en
15 pequeñas cantidades a la solución caliente. Se continuó agitando durante 5 min adicionales y la mezcla de reacción se enfrió hasta TA. El material se concentró bajo presión reducida y el residuo se agitó durante una noche con CH_2Cl_2 (200 mL). El sólido suspendido se separó por filtración y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar 15-3 en forma de un sólido beis.

Etapas 3:

La 5-cloro-2-hidroxipirimidina 15-3 procedente de la etapa 2 (8,0 g, 0,06 moles) se dispuso en un matraz seco de 500 mL bajo una atmósfera de Ar, y se añadió POCl_3 (79,4 mL), seguido de *N,N*-dimetilanilina (2,6 g). La mezcla se calentó hasta 120°C y se agitó durante 1 h. La mezcla parda oscura se concentró bajo
25 presión reducida a 50°C . El residuo se enfrió bruscamente con agua helada y el material precipitado se extrajo con pentano (3 X 200 mL). El extracto se lavó con agua y solución acuosa de NaHCO_3 y se secó (Na_2SO_4). Los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida sin calentamiento externo para prevenir la sublimación de la dicloropirimidina volátil, para proporcionar el producto 15-4
30 deseado en forma de un sólido blanco (6 g).

Etapas 4:

Un matraz se cargó con HI al 57% (48 mL) y se enfrió hasta 0°C en una mezcla de hielo-sal. Se añadió la dicloropirimidina 15-4 procedente de la etapa 3 (6 g) y la mezcla se agitó durante 4 h. La suspensión amarilla se trató cuidadosamente

203
204

con K_2CO_3 (32 g) en agua (60 mL) y el sólido amarillo pálido se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 15-5 (8 g). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,47 (s, 2H).

Etapa 5:

- 5 La 2-yodo-5-cloropirimidina 15-5 procedente de la etapa 4 se acopló cruzadamente con el derivado de estanilindol 15-6 (preparado al utilizar un proceso similar al descrito en el ejemplo 5 del documento WO 03/010140, partiendo del análogo de 2-bromoindol del ejemplo 12 del documento WO 03/010140) al utilizar las condiciones de la reacción de Stille, según se describe en el ejemplo 6 del documento WO 03/010140, para dar el compuesto 15-7.

Etapa 6:

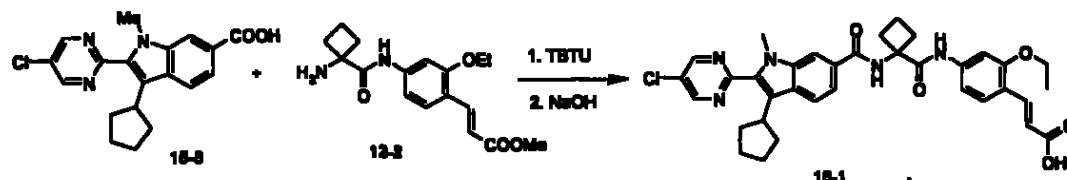
El compuesto intermedio éster de indol 15-7 procedente de la etapa 5 se saponificó con NaOH utilizando un proceso similar al descrito en la etapa 2 en el ejemplo 14.

15

EJEMPLO 16

Ácido (E)-3-{4-[(1-{[2-(5-cloro-pirimidin-2-il)-3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-6-carbonil]-amino}ciclobutanocarbonil)amino]-2-etoxi-fenil}-acrilico (Compuesto 1070, Tabla 1):

20



- 25 El 5-cloro-2-pirimidinilindol 15-8 (Ejemplo 15) (337 mg, 0,95 mmol), el derivado de ciclobutilamina 12-2 (Ejemplo 12) (370 mg, 1,04 mmol) y TBTU (334 mg, 1,04 mmol) se reunieron y disolvieron en DMSO (10 mL). Se añadió trietilamina (0,4 mL, 2,84 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc y se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado, $NaHCO_3$ y salmuera. Después de secar ($MgSO_4$), los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter para proporcionar el producto acoplado en forma del éster metílico (507 mg).

30

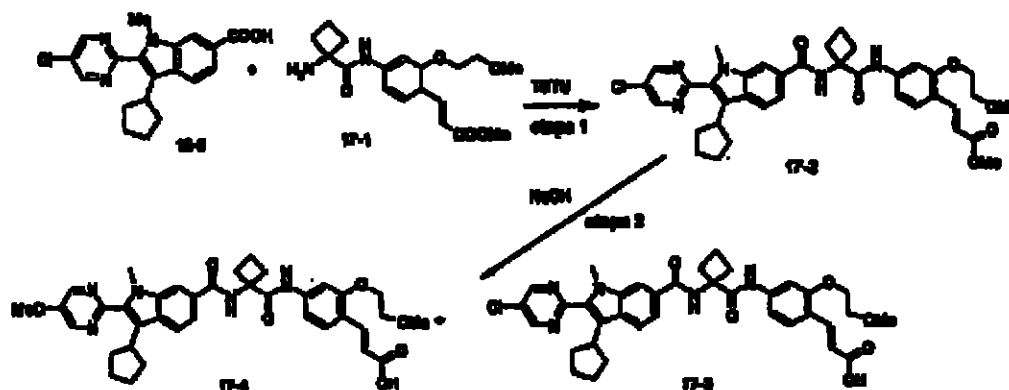
El éster (319 mg) se disolvió en DMSO (10 mL) y se añadió NaOH 10 N

264
205

(0,49 mL). La mezcla se agitó a TA durante 4,5 h, se diluyó luego con EtOAc y se lavó con KHSO₄ acuoso saturado, NaHCO₃ y salmuera. El extracto se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante RP-HPLC preparativa, para dar el compuesto del título **16-1** (Compuesto **1070**, Tabla 1) (247 mg): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (quinteto, J = 8,4 Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,37 (q ancho, J = 9,8 Hz, 2H), 2,05-1,82 (m, 8H), 1,85 (m, 2H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

EJEMPLO 17

Ácido (E)-3-{4-[(1-{[2-(5-cloro-pirimidin-2-il)-3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-6-carbonil]amino}ciclobutanocarbonil)amino]-2-(2-metoxietoxi)fenil}acrilico (Compuesto **1077**, Tabla 1) y ácido (E)-3-{4-[(1-{[3-ciclopentil-2-(5-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1H-indol-6-carbonil]amino}ciclobutanocarbonil)amino]-2-(2-metoxietoxi)fenil}acrilico (Compuesto **1083**, Tabla 1):



Etapa 1:

Utilizando el proceso del ejemplo 16, ácido indolcarboxílico **15-8** se acopló al derivado de amina **17-1** (preparado al utilizar un proceso similar al descrito en la etapa 1 del Ejemplo 12, pero utilizando anilina **10-2** (Ejemplo 10) en lugar de anilina **4-6**) para dar el éster **17-2**.

Etapa 2:

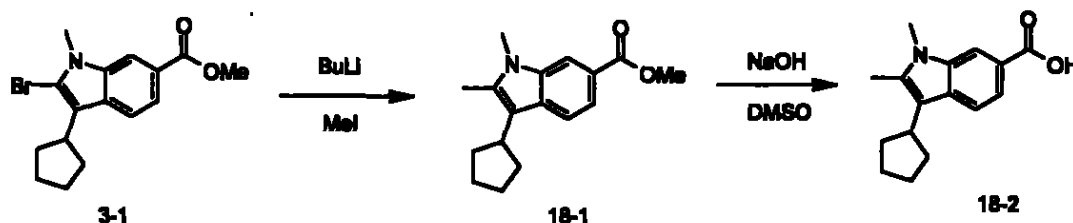
El éster intermedio **17-2** se saponificó utilizando el proceso descrito en el Ejemplo 16. La purificación por RP-HPLC proporcionó 5-cloropirimidina-indol **17-3**

205
206

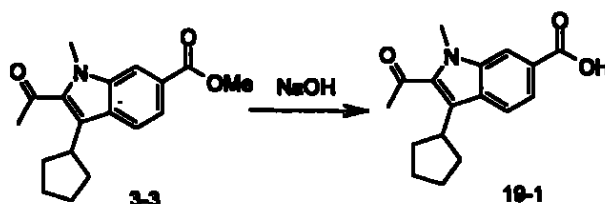
(compuesto 1077, Tabla 1) como el producto principal. 5-metoxipirimidina-indol 17-4 (compuesto 1083, Tabla 1) se aisló también como producto secundario.

EJEMPLO 18

5 Ácido 3-ciclopentil-1,2-dimetil-6-Indolcarboxílico:

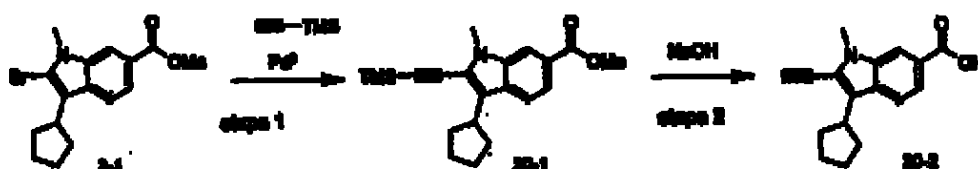


El derivado de 2-bromoindol 3-1 (1,009 g, 3,00 mmol, preparado según se describe en el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141) se disolvió en THF anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de argón y la solución se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,0 M en hexano, 1,60 mL, 3,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió MeI (0,37 mL, 2,00 mmol) y la agitación se continuó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó luego hasta TA y los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en TBME (100 mL) y la solución se lavó con salmuera (2 x 25 mL). El extracto se secó (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida utilizando EtOAc al 0 – 15 % en hexano en calidad de eluyente. El derivado de 2-metilindol 18-1 deseado se obtuvo en forma de un sólido céreo (0,658 g, 80% de rendimiento). MS-ES *m/z* 272,1 (MH⁺). El éster metílico 18-1 se saponificó de manera habitual (NaOH / DMSO) para dar el correspondiente ácido carboxílico 18-2 en un rendimiento del 96 %: MS-ES *m/z* 258,1 (MH⁺).

EJEMPLO 19**Ácido 2-acetil-3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-6-carboxílico:**

5

El éster **3-3** (Ejemplo 3) se saponificó con LiOH utilizando condiciones convencionales descritas en el documento WO 03/010141, para dar el ácido indol-carboxílico **19-1** deseado.

10 **EJEMPLO 20****Ácido 3-ciclopentil-2-etínil-1-metil-1H-indol-6-carboxílico:****Etapas 1:**

El 2-bromoindol **3-1** (Ejemplo 3; preparado según se describe en el Ejemplo 12 del documento WO 03/010141), Pd(Ph₃P)₄ (10 % en moles) y CuI (10 % en moles) se reunieron en tolueno desgasificado bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron TMS-acetileno (10 equivalentes) y trietilamina (5 equivalentes) y la reacción se calentó hasta 100°C bajo condiciones de cierre hermético. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el extracto se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, bicarbonato y salmuera. El extracto se secó (MgSO₄), los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida para dar el compuesto **20-1**.

Etapas 2:

El material **20-1**, parcialmente purificado, se disolvió en THF/MeOH y se añadió NaOH 10 N (10 equivalentes). La solución se calentó hasta 50°C y se agitó durante una noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó

25

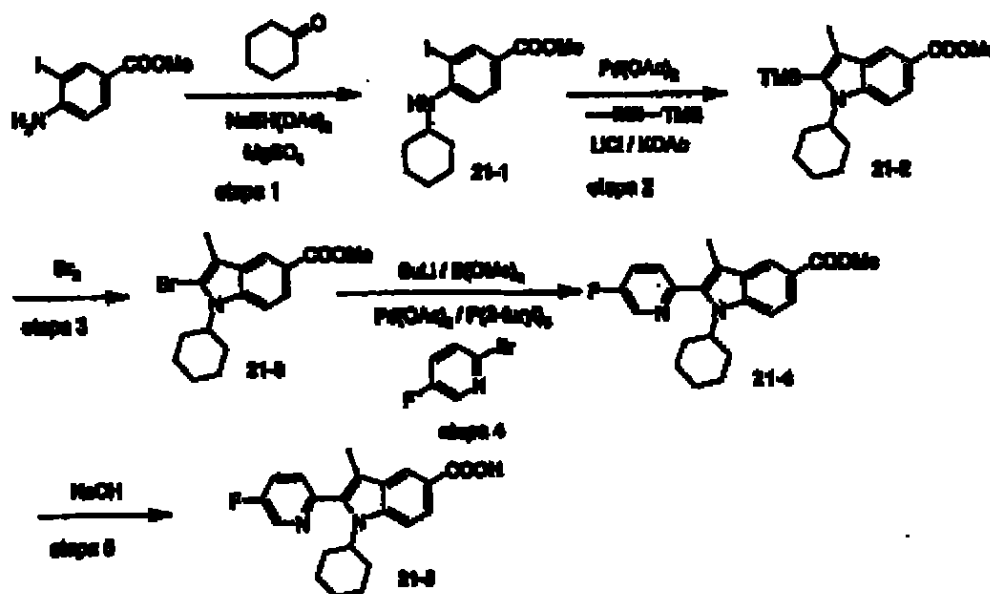
207
208

con EtOAc y se lavó con KHSO₄ y salmuera. El secado del extracto (MgSO₄), la separación de componentes volátiles bajo presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía de resolución rápida dio el ácido 2-etinilindol-carboxílico 20-2 deseado en un rendimiento global del ~50%.

5

EJEMPLO 21

Ácido 1-ciclohexil-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1*H*-indol-5-carboxílico:



Etapas 1:

- 10 4-amino-3-yodobenzoato de metilo (43,75 g, 157,9 mmol) se disolvió en AcOH (900 mL) y se añadió MgSO₄ anhidro (190 g). Ciclohexanona (93 g, 0,95 mol, 6 equivalentes) se añadió gota a gota a lo largo de 45 min a la suspensión agitada. La mezcla resultante se agitó luego durante 2,5 h adicionales a TA. Triacetoxiborohidruro de sodio (117 g, 0,55 mol, 3,5 equivalentes) se añadió en 8
- 15 porciones a lo largo de 20 min y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Los sólidos se separaron luego mediante filtración utilizando EtOAc para los lavados y al filtrado se añadió gota a gota NaHCO₃ acuoso saturado (1,1 L) hasta que el pH de la fase acuosa era 5. Se añadió EtOAc (800 mL) y se extrajo el producto. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 300 mL) y los
- 20 extractos reunidos se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se purificó

208
209

mediante cromatografía de resolución rápida utilizando EtOAc al 3% en hexano en calidad de eluyente. El producto 21-1 deseado se obtuvo en forma de un aceite amarillo (60,95 g).

Etapas 2:

- 5 Un matraz de 3 bocas seco se equipó con un condensador de reflujo y se purgó con Ar. El yodoareno 21-1 procedente de la etapa 1 (51,8 g, 0,144 moles) se añadió al matraz, seguido de DMF anhidra (1 L), LiCl (7,19 g, 0,17 moles), KOAc (33,31 g, 0,34 moles) y 1-trimetilsilil-1-propina (57,15 g, 0,51 moles). La suspensión roja se desgasificó haciendo pasar gas Ar a través de la mezcla durante 30 min y se
- 10 añadió Pd(OAc)₂ (1,91 g, 8,5 mmol). La mezcla se calentó hasta 100°C y se agitó a esa temperatura durante una noche, punto en el cual se obtuvo una solución roja oscura transparente. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se añadió NH₄Cl saturado (1 L). La mezcla se extrajo luego con EtOAc (1 L + 2 x 500 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (4 x 600 mL). Después de
- 15 secar (Na₂SO₄), los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida utilizando hexano y luego 9:1 a 9:3 de hexano – EtOAc en calidad de eluyentes. Las fracciones que contenían el producto (40 g) se cristalizaron en hexano caliente (10 + 3 mL) para dar el 2-(trimetilsilil)indol 21-2 deseado en forma de un sólido blanco (37,6 g, 69 %
- 20 de rendimiento).

Etapas 3:

- El 2-sililindol 21-2 procedente de la etapa 2 (26,50 g, 77 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (600 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo-agua. Una solución de bromo (11,10 g, 69 mmol, 0,9 equivalentes) en CH₂Cl₂ (70 mL) se añadió gota a
- 25 gota a lo largo de 1,5 h, manteniendo la temperatura interna próxima a 0 °C. Después de completarse, la solución ámbar clara se agitó durante 30 min adicionales en frío. Los componentes volátiles se separaron luego bajo presión reducida y el residuo púrpura-sólido se trituró con CH₂Cl₂ (5 mL) y hexano (20 mL). El sólido rosa claro se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto
- 30 21-3 (23,22 g, 88% de rendimiento).

Etapas 4:

El 2-bromoindol 21-3 procedente de la etapa 3 (4,99 g, 14,23 mmol) se dispuso en un matraz seco de 250 mL, equipado con un condensador de reflujo y el sistema se purgó con gas argón. Se añadió THF anhidro (25 mL) y la solución

289
2101

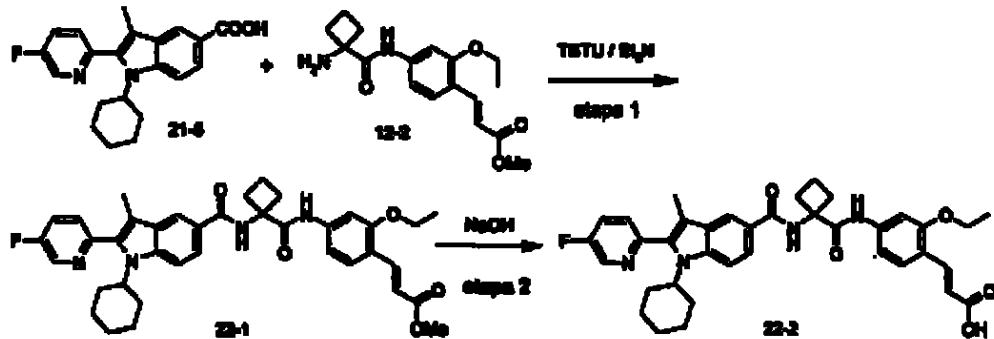
amarilla se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 6,0 mL, 14,94 mmol, 1,05 equivalentes) a lo largo de 30 min y la solución amarilla oscura se agitó a -78°C durante 1 h adicional. Se añadió gota a gota borato de trimetilo (1,77 g, 17,1 mmol, 1,2 equivalentes) a lo largo de 10 min y la mezcla se agitó durante 1 h a -78°C . El baño de hielo seco se reemplazó luego por un baño de agua helada y se continuó agitando a 0°C durante 1 h y luego a TA durante 45 min. Se añadió THF anhidro adicional (25 mL), seguido de $P(\text{para-tolilo})_3$ (0,26 g, 0,85 mmol, 0,06 equivalentes) y 2-bromo-5-fluoropiridina (2,52 g, 14,3 mmol, 1,0 equivalentes). La solución roja se desgasificó burbujeando gas argón a través de la mezcla durante 45 min. Se añadieron K_2CO_3 anhidro (3,93 g, 28,5 mmol, 2,0 equivalentes), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (32 mg, 0,14 mmol, 0,01 equivalentes) y MeOH (16,5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante una noche bajo Ar. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta TA y se enfrió bruscamente mediante la adición de éter (80 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo una segunda vez con éter (80 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera y se secaron (Na_2SO_4). Los disolventes se separaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida utilizando EtOAc al 5% en hexano en calidad de eluyente. El derivado de indol 21-4 deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (3,84 g, 73% de rendimiento).

20 Etapa 5:

El éster metílico 21-4 procedente de la etapa 4 (3,84 g, 10,5 mmol) se disolvió en DMSO (30 mL) y se añadió gota a gota NaOH 1 N (12,6 mL, 1,2 equivalentes) a lo largo de 15 min. La mezcla se agitó durante 1 h, punto en el cual se añadió DMSO adicional (20 mL) a la suspensión espesa. Después de agitar durante 5 h, la reacción se juzgó completa mediante CCD. Se añadió agua (30 mL) y la solución transparente resultante se lavó con éter (30 mL) y hexano (2 x 30 mL). La fase acuosa se acidificó luego con AcOH hasta $\text{pH} = 4$ y el sólido precipitado se recogió por filtración. El material se lavó con agua y se secó hasta peso constante en vacío para dar el compuesto 21-5 (3,51 g, 95% de rendimiento). MS (ES+) m/z 353,1 (MH^+).

210
211**EJEMPLO 22**

Ácido (E)-3-{4-[(1-{[1-ciclohexil-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1H-indol-5-carbonil]-amino)ciclobutanocarbonil]amino]-2-etoxifenil}acrílico (Compuesto 4001, Tabla 4):



5

Siguiendo el proceso de la etapa 2 del Ejemplo 12, el derivado de indol 21-5 (Ejemplo 21) se acopló a la amina 12-2 (Ejemplo 12). El éster se saponificó utilizando el proceso de la etapa 3 del ejemplo 12 y se obtuvo el compuesto del título (compuesto 4001 de la Tabla 4) y se purificó mediante RP-HPLC preparativa:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s ancho, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (dt, J = 8,6, 2,9, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,73 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,20 (tt, J = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,35-1,15 (m, 3H).

EJEMPLO 23**20 Inhibición de la actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN de NE5B**

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo en cuanto a la actividad inhibidora de la polimerasa dependiente de ARN del virus de la hepatitis C (NE5B), de acuerdo con el protocolo descrito en el documento WO 03/010141.

25

211
212**EJEMPLO 24****Especificidad de la inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ARN de NE5B**

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo en cuanto a la actividad inhibidora de la ARN polimerasa ARN dependiente del virus de la polio en el formato que se describe para la polimerasa del VHC, con la excepción de que se utilizó la polimerasa del virus de la polio en lugar de polimerasa NE5B del VHC, según se describe en el documento WO 03/010141. Los compuestos también se perfilaron para la inhibición de la ARN polimerasa II dependiente de ADN del timo de terneros en un formato de ensayo previamente descrito (McKercher et al., 2004 Nucleic Acids Res. 32: 422-431).

EJEMPLO 25**Ensayo de replicación del ARN del VHC del informador de luciferasa basado en células****Cultivo celular:**

Células Huh-7 con un replicón del VHC subgenómico estable que codifica un gen informador de luciferasa modificado (expresado como el gen de fusión de luciferasa-FMDV2A-neomicina fosfotransferasa) se establecieron como previamente se describe (Lohman et al., 1999. Science 285: 110-113; Vrolijk et al., 2003 J. Virol Methods 110:201-209.), con la excepción que se seleccionaron células de replicón con 0,25 mg/mL de G418. La cantidad de luciferasa expresada por parte de células seleccionadas se correlaciona directamente con el nivel de replicación del HCV. Estas células, designadas células MP-1, se mantienen en Medio de Earle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con FBS al 10% y 0,25 mg/mL de neomicina (medio patrón). Las células se hicieron pasar mediante tripsinización y se congelaron en FBS al 90% FBS/DMSO al 10%. Durante el ensayo, se utilizó medio DMEM suplementado con FBS al 10%, que contenía DMSO al 0,5% y que carecía de neomicina (medio de Ensayo). El día del ensayo se tripsinizan células MP-1 y se diluyen hasta 100 000 células/mL en el medio de ensayo. 100 µL se distribuyen en cada pocillo de una ViewPlate^R negra de 96 pocillos (Packard). La placa se incuba luego a 37°C con 5% de CO₂ durante dos horas.

212
213**Reactivos y Materiales:**

Producto	Compañía	N° de Catálogo	Almacenamiento
DMEM:	Wisent Inc.	10013CV	4 °C
DMSO:	Sigma	D-2850	TA
PBS de Dulbecco	Gibco-BRL	14190-138	TA
suero de bovino fetal	Bio-Whittaker	14-801F	-20°C/4°C
geneticina (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
tripsina-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
ViewPlate [®] -96, negra	Packard	8005182	TA
cinta de respaldo, negra	Packard	8005189	TA
unidad de filtro PVDF de 0,22 µm	Millipore	SLGV025LS	TA
polipropileno de placa de titulación de pocillos profundos	Beckman	267007	TA

Preparación del compuesto de ensayo:

- 5 El compuesto de ensayo en DMSO al 100% se diluyó primero en medio de ensayo hasta una concentración final de DMSO de 0,5%. La solución se trató con ultrasonidos durante 15 min y se filtró a través de una unidad de filtro Millipore de 0,22 µm. En la columna 3 de una placa de titulación de pocillos profundos de polipropileno se transfiere el volumen apropiado a medio de ensayo para obtener la
- 10 concentración de partida (2x) a ensayar. En las columnas 2 y 4 a 12, se añaden 200 µL de medio de ensayo (que contiene DMSO al 0,5%). Se preparan diluciones en serie (1/2) transfiriendo 200 µL de la columna 3 a la columna 4, luego de la columna 4 a la columna 5, en serie hasta la columna 11. Las columnas 2 y 12 son los controles sin inhibición.

15

Adición del compuesto de ensayo a células:

Un volumen de 100 µL procedente de cada pocillo de la placa de dilución de compuestos se transfiere a un pocillo correspondiente de la Placa de Células (se utilizarán dos columnas en calidad del "control sin inhibición"; se utilizan diez [10]

213
214.

columnas para la respuesta a la dosis). La placa del cultivo de células se incubó a 37°C con 5% de CO₂ durante 72 horas.

Ensayo de luciferasa:

- 5 Después del periodo de incubación de 72 h, el medio se aspira de la placa de ensayo de 96 pocillos y a cada pocillo se añade un volumen de 100 µL de Tampón de lisis 1X Glo (Promega) previamente calentado hasta la temperatura ambiente. La placa se incubó a la temperatura ambiente durante 10 min con sacudimiento ocasional. En el fondo de la placa se colocó una cinta negra. A cada
- 10 pocillo se añadieron 100 µL de sustrato de luciferasa Bright-Glo (Promega) previamente calentado hasta la temperatura ambiente, seguido de mezcla suave. La luminiscencia se determinó en un instrumento Packard Topcount utilizando la Luminiscencia en Modo de Datos (CPS) con una demora del recuento de 1 min y un tiempo de recuento de 2 s.

15

Producto	Compañía	Nº de Catálogo	Almacenamiento
Tampón de lisis Glo	Promega	E268A	4 °C
Sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo	Promega	E2620	-20 °C

- La determinación de la luminescencia (CPS) en cada pocillo de la placa de cultivo era una medida de la cantidad de replicación del ARN del VHC en presencia de diversas concentraciones de inhibidor. El % de inhibición se calculó con la
- 20 siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [\text{CPS (Inhibidor)} / \text{CPS (control)} \times 100]$$

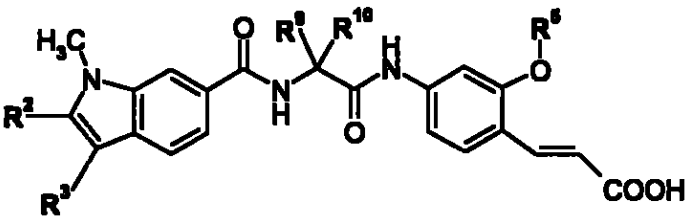
- Se aplicó un ajuste de la curva no lineal con el modelo de Hill a los datos de
- 25 inhibición-concentración, y se calculó la concentración eficaz al 50% (CE₅₀) mediante el uso del software SAS (Statistical Software; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

249
215

TABLAS DE COMPUESTOS

Las siguientes tablas listan compuestos representativos de la invención. Se encontró que todos los compuestos listados en las Tablas 1 a 5 que figuran a continuación tenían una actividad inesperadamente buena en el ensayo de replicación del ARN del VHC basado en células descrito en el Ejemplo 25. Los tiempos de retención (*t_R*) para cada compuesto se midieron utilizando las condiciones de HPLC analíticas convencionales descritas en los Ejemplos. Como es bien sabido por un experto en la técnica, los valores de tiempo de retención son sensibles a las condiciones de medición específicas. Por lo tanto, incluso si se utilizan condiciones idénticas de disolvente, caudal, gradiente lineal y similares, los valores del tiempo de retención pueden variar cuando se miden, por ejemplo en diferentes instrumentos de HPLC. Incluso cuando se miden en el mismo instrumento, los valores pueden variar cuando se miden, por ejemplo, utilizando diferentes columnas de HPLC individuales, o, cuando se miden en el mismo instrumento y en la misma columna individual, los valores pueden variar, por ejemplo, entre mediciones individuales tomadas en diferentes momentos.

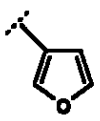
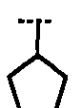
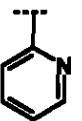
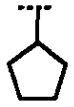
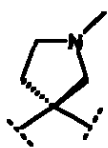
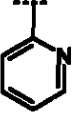
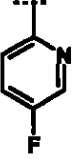
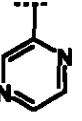
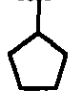
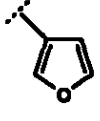
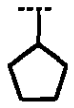
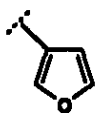
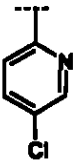
TABLA 1



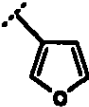
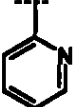
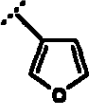
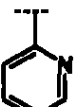
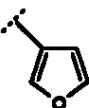
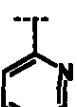
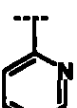
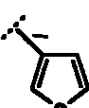
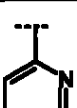
20 en donde R², R³, R⁵, R⁹ y R¹⁰ se dan en la tabla.

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁵ :	R ⁹ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1001			CH ₃		593.3	5.7
1002			CH ₃		594.3	5.5

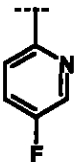
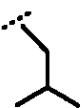
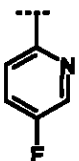
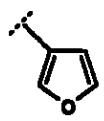
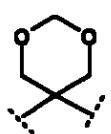
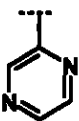
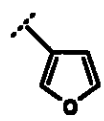
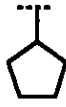
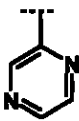
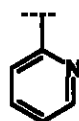
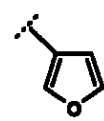
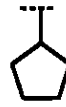
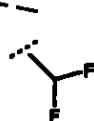
215
216

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ R ⁶	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1003			CH ₃		582.3	7.2
1004			CH ₃		622.4	4.7
1005					607.3	6.2
1006					625.4	7.1
1007					608.4	5.7
1008					586.4	6.3
1009			h		568.3	7.8
1010					641.3	7.8

216
217

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1011					610.3	9.0
1012					621.3	6.3
1013					610.3	8.8
1014					621.3	6.4
1015					624.2	9.1
1016					635.2	6.6
1017					635.3	6.7
1018					622.2	8.9
1019					633.3	6.5

217
218

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁵ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1020					653.3	8.8
1021			CH ₃		611.3	6.8
1022					628.3	7.0
1023					620.3	6.5
1024					608.3	7.3
1025					622.3	6.7
1026					621.3	5.9
1027					618.2	8.4

248
219

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ R ⁶	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1028					622.2	8.8
1029					633.2	6.3
1030			CH ₃		623.3	7.1
1031					639.3	7.2
1032			CH ₃		621.2 (M-H) ⁻	6.9
1033					637.3	7.0
1034					635.3	7.7
1035					606.3	8.2

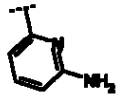
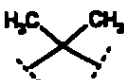
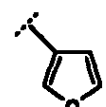
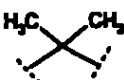
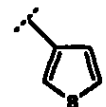
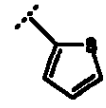
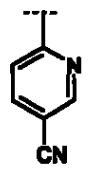
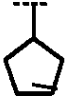
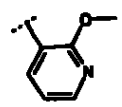
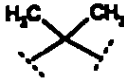
20

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁶ :	R ⁷ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1036					638.3	7.2
1037					606.3	7.7
1038					613.3	7.1
1039					612.2	7.6
1040					625.3	7.1
1041					612.3	7.6
1042					650.3	7.6
1043					686.2	7.5

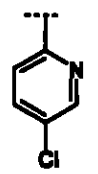
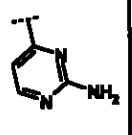
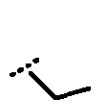
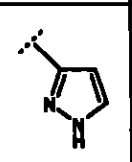
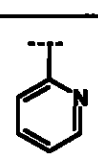
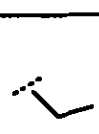
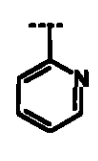
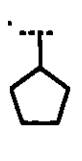
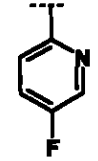
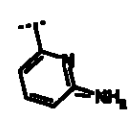
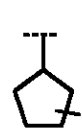
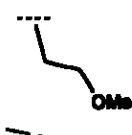
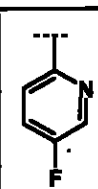
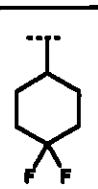
220
221

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁵ :	R ⁷ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1044					637.3	7.5
1045					608.3	8.8
1046					619.4	6.3
1047					572.3	6.6
1048					622.3	5.7
1049					613.3	6.7
1050					629.3	7.1
1051					595.2	5.3
1052					596.2	6.2

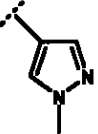
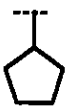
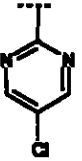
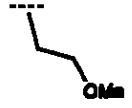
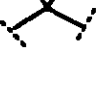
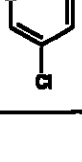
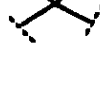
221
222

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1053					610.3	5.2
1054					584.2	7.0
1055					600.2	7.2
1056					600.2	7.3
1057					685.2	7.0
1058					632.2	7.5
1059					554.1	7.1
1060					625.3	7.3

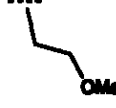
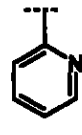
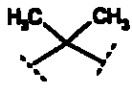
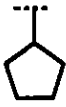
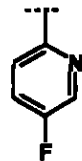
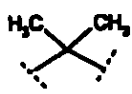
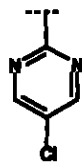
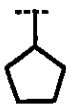
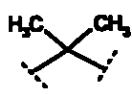
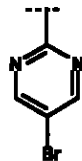
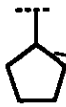
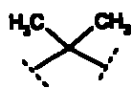
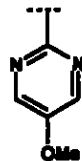
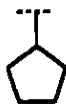
22
23

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ¹ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1061			CH ₃		628.2	7.3
1062					623.4	5.7
1063					596.3	7.0
1064					593.3	6.0
1065					637.3	6.1
1066					655.3	7.6
1067					652.3	5.7
1068					675.3	6.4

223
224

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ R ⁶	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1069					608,2 (M+H) ⁺	7.2
1070					643,2 642,2	8.1
1071					718,1 716,1	7.9
1072					611.3	7.3
1073					no ionizó se	7.8
1074					no ionizó se	7.8
1075					630.4	7.8

228
25

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ R ⁶	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1076					628.3	7.7
1077					no ionizó	7.8
1078					625.4	5.7
1079	CH ₃				544.3	7.4
1080					643.4	7.2
1081					680.3	7.5
1082					704.3	7.6
1083					668.1	7.2

278
250

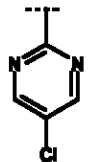
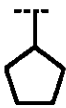
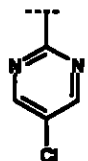
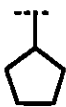
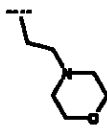
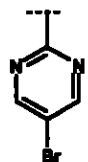
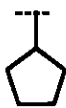
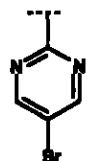
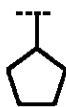
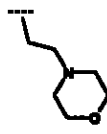
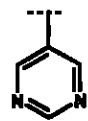
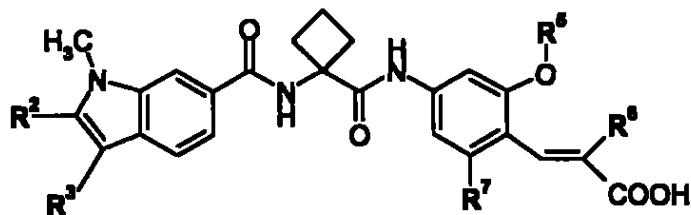
Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁶ :	R ⁹ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
1084					705.3	6.0
1085					727.3	5.9
1086					749.2	6.1
1087					771.3	6.0
1088					608.3	6.7

TABLA 2



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 se dan en la tabla.

Comp. nº	R^2 :	R^3 :	R^4 :	R^5 :	R^7 :	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
2001			CH ₃	CH ₃	h	625.3	7.7
2002				CH ₃	h	639.3	7.8
2003				F	h	643.3	8.0
2004					h	653.3	8.0
2005			CH ₃ 	h	-OCH ₃	623.2	5.9
2006				F	h	625.3	6.0

28

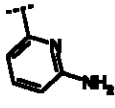
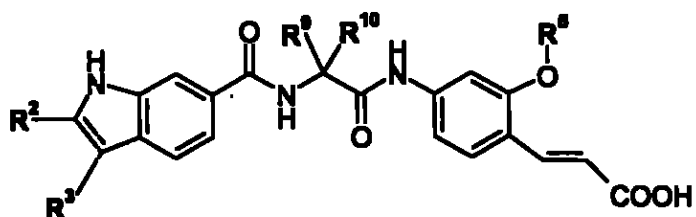
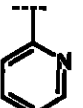
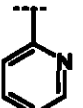
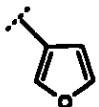
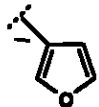
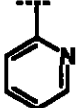
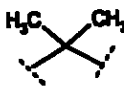
Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁶ :	R ⁷ :	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
2007				F	h	640.3	5.7

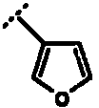
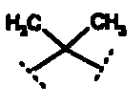
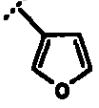
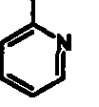
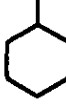
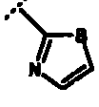
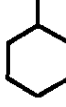
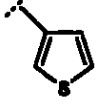
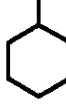
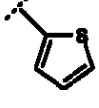
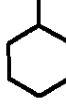
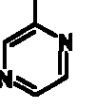
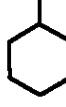
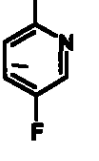
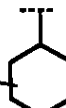
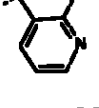
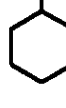
TABLA 3



en donde R², R³, R⁴, R⁶ y R¹⁰ se dan en la tabla.

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁹ /R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
3001					593.3	5.5
3002					607.3	5.8
3003					582.3	6.9
3004					no se ionizó	7.2
3005					595.2	5.5

228
229

Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁶ :	R ⁹ R ¹⁰	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
3006					570.3	6.8
3007			CH ₃		568.3	6.9
3008			CH ₃		593.3	5.7
3009					613.3	7.1
3010					612.3	7.4
3011					612.3	7.4
3012					608.4	6.6
3013					625.4	7.2
3014					637.4	7.1

229
230

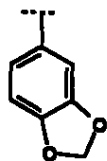
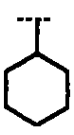
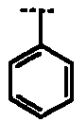
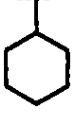
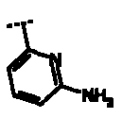
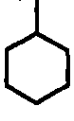
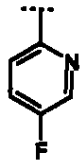
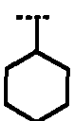
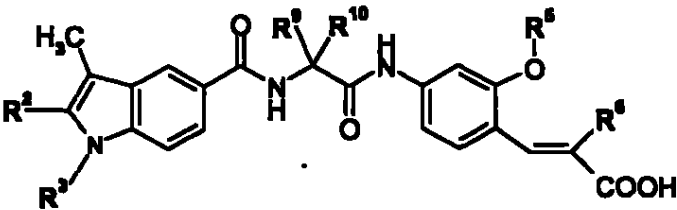
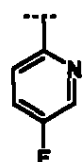
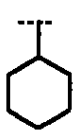
Comp. N°	R ² :	R ³ :	R ⁸ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
3015					650.4	7.4
3016					606.4	7.5
3017					622.4	5.2
3018					655.3	7.7

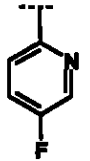
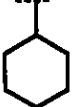
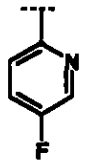
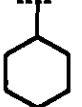
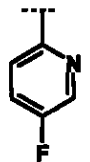
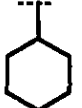
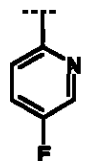
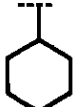
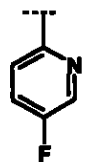
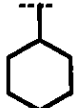
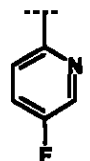
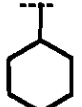
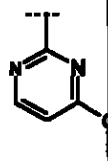
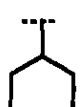
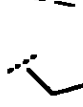
TABLA 4



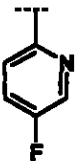
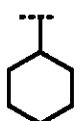
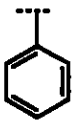
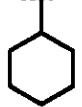
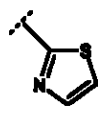
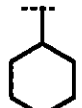
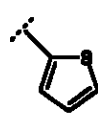
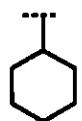
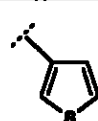
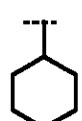
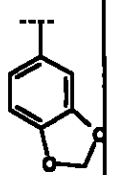
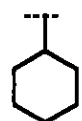
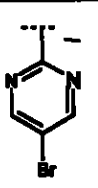
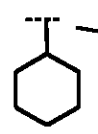
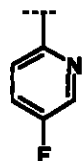
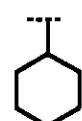
en donde R², R³, R⁸, R⁶, R⁹ y R¹⁰ se dan en la tabla.

Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁸ :	R ⁶ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4001				h		639.3	7.9

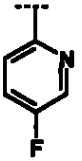
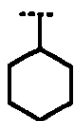
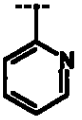
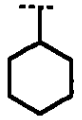
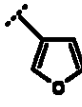
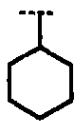
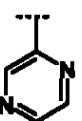
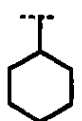
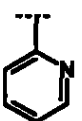
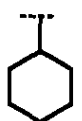
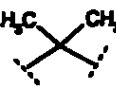
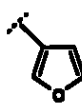
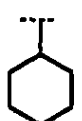
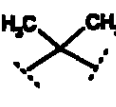
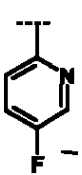
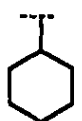
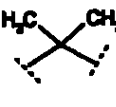
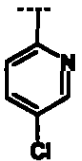
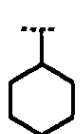
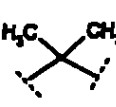
230
231

Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁶ :	R ⁶ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4002			CH ₃	h		625.3	7.0
4003				h		649.3	8.0
4004			CH ₃	CH ₃		639.3	7.8
4005				CH ₃		653.3	8.0
4006			CH ₃	h		637.3	7.2
4007				h		651.3	7.4
4008				h		652.3	7.1

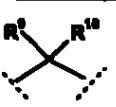
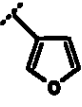
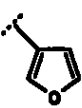
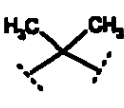
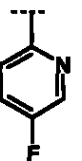
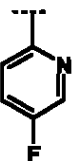
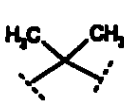
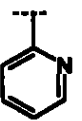
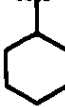
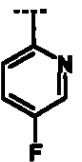
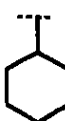
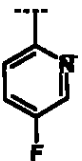
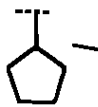
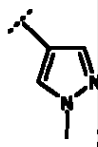
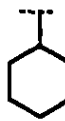
232

Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁵ :	R ⁶ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4009				F		657.3	8.3
4010				h		620.3	7.8
4011				h		627.3	7.2
4012				h		626.3	7.7
4013				h		626.3	7.7
4014				h		664.3	7.6
4015				h		700.2	7.6
4016						667.3	8.2

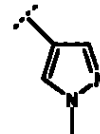
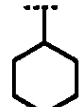
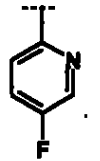
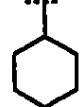
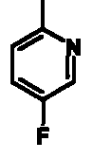
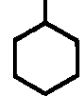
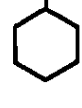
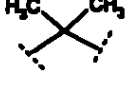
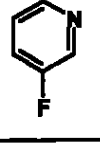
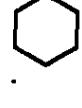
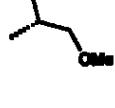
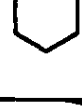
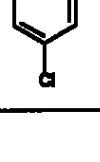
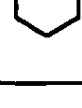
223
B3

Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁵ :	R ⁶ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4017			CH ₃			653.3	8.0
4018				h		621.3	5.6
4019				h		610.3	7.3
4020				h		622.3	6.6
4021				h		609.3	5.3
4022				h		598.3	7.1
4023				h		627.3	6.9
4024				h		643.3	7.3

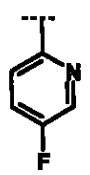
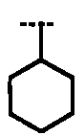
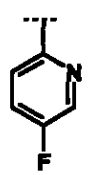
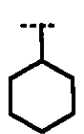
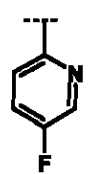
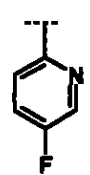
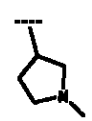
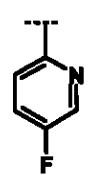
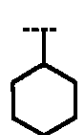
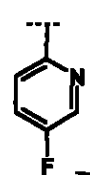
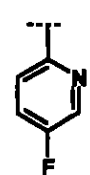
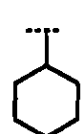
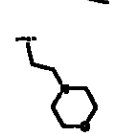
233
234

Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4025				h		596.2	7.1
4026				h		584.2	6.8
4027				h		625.2	6.9
4028				h		613.2	6.6
4029				F		639.3	5.9
4030				h		669.3	7.7
4031				h		655.4	7.4
4032				h		654.4	6.9

234
235

Comp. n°	R ¹ :	R ² :	R ³ :	R ⁴ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4033				h		624.3	7.2
4034				h		625.3	7.5
4035			h	h		611.3	7.2
4036				h		657.4	7.4
4037				h		683.5	7.3
4038				h		732.4	7.3
4039				h		656.4	7.6

235
236

Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4040				h		682.5	6.5
4041				h		683.4	7.3
4042				h		696.5	5.8
4043				h		694.5	5.7
4044				h		691.4	7.5
4045				h		691.4	7.5
4046				h		724.5	5.8

236
137

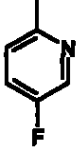
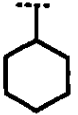
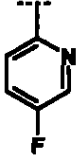
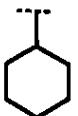
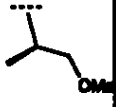
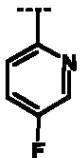
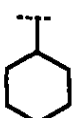
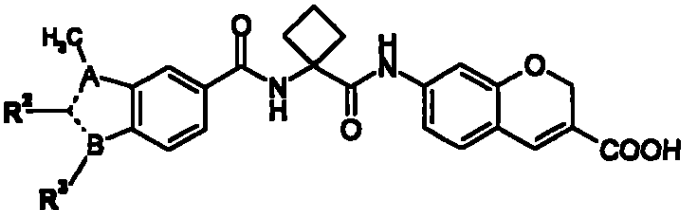
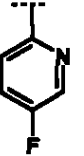
Comp. n°	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	R ⁵ :		m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
4047				h		702.4	5.9
4048				h		683.5	7.3
4049				h		695.5	7.3

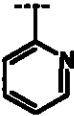
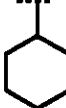
TABLA 5



5 en donde R², R³, A y B se dan en la tabla y en donde — entre dos átomos de C representa un doble enlace y — entre un átomo de C y un átomo de N representa un enlace sencillo.

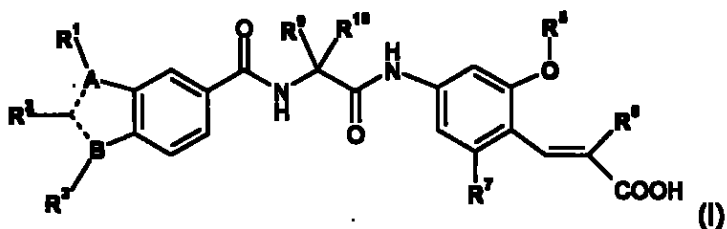
Comp. n°	A	B	R ² :	R ³ :	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
5001	N	C			609.3	7.5

237
258

Comp. n°	A	B	R ² :	R ³ :	m/z (M+H) ⁺	t _R (min)
5002	N	C			591.3	6.0
5003	C	N			623.3	7.7

238
239**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

uno cualquiera de A o B es N y el otro B o A es C, en donde — entre dos átomos de C representa un doble enlace y — entre un átomo de C y un átomo de N representa un enlace sencillo;

R^1 es H o alquilo (C_{1-8});

R^2 es alquilo (C_{1-8}), alquínilo (C_{2-8}), $-C(=O)$ -alquilo (C_{1-8}), arilo o Het, estando arilo y Het opcionalmente sustituidos con R^{21} ;

en donde R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo (C_{1-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), Het, $-CN$, $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_{1-8}), $-N$ (alquilo (C_{1-8}))₂, halo, $-O$ -alquilo (C_{1-8}), $-S$ -alquilo (C_{1-8}), $-SO$ -alquilo (C_{1-8}) y $-SO_2$ -alquilo (C_{1-8});

en donde el alquilo (C_{1-8}), $-O$ -alquilo (C_{1-8}), $-S$ -alquilo (C_{1-8}), $-SO$ -alquilo (C_{1-8}) y $-SO_2$ -alquilo (C_{1-8}) está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

R^3 es cicloalquilo (C_{3-8}), opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes halo;

R^4 se selecciona de H, alquilo (C_{1-8}), alquénilo (C_{2-8}), alquínilo (C_{2-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-8}), Het y Het-alquilo (C_{1-8});

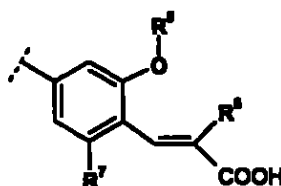
en donde el alquilo (C_{1-8}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, clano, alcoxi (C_{1-8}), $-N$ Halquilo (C_{1-8}), $-N$ (alquilo (C_{1-8}))₂ y $-NHSO_2$ -alquilo (C_{1-8}); y en donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-8}) está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-8});

239
240

y

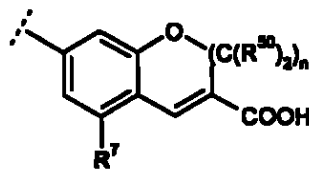
R^6 se selecciona de H, alquilo (C_{1-4}) y halo; o

R^8 y R^9 están enlazados de tal manera que el grupo de la subfórmula



5

es un grupo de fórmula



10

en donde n es 0, 1 ó 2; y en donde R^{80} se selecciona, independientemente en cada caso, de H, halo, ciano, alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-3}), alquinilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-4})-, Het y Het-alquilo (C_{1-4});

15

en donde el alquilo (C_{1-4}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alcoxi (C_{1-4}), -NHalquilo (C_{1-4}), -N(alquilo (C_{1-4}))₂ y -NHSO₂alquilo (C_{1-4}); y en donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-4}) está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4});

R^7 se selecciona de H, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), alquilíto (C_{1-4}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-4}), -N(alquilo (C_{1-4}))₂ y halo;

20

R^8 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo (C_{1-4}); o R^8 y R^{10} están unidos covalentemente entre sí para formar cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}) o un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S;

25

en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4});

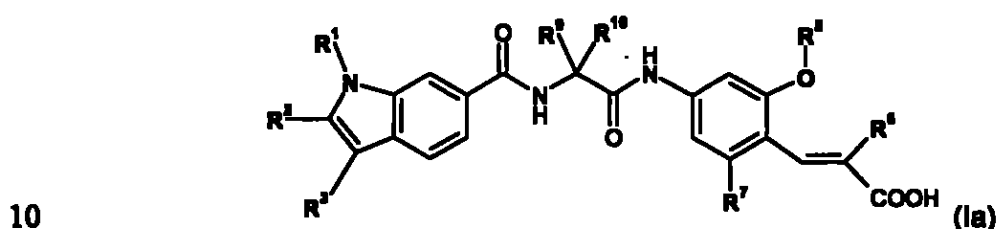
en donde Het se define como un heterociclo de 4 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático, y que opcionalmente está

241

condensado a al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo de 7 a 14 miembros que tiene, en la medida de lo posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, siendo el heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático;

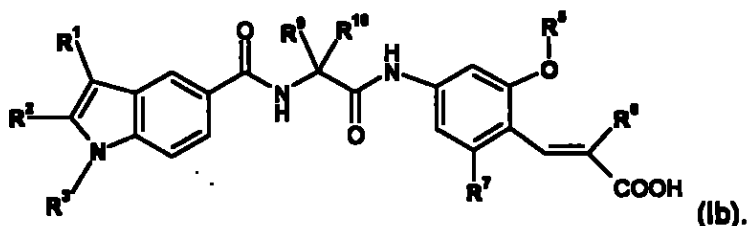
- 5 o un enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo, incluida una sal, éster o un derivado del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ia):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} se definen como en la reivindicación 1.

- 15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ib):



20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} se definen como en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 es H o metilo.
- 25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 es metilo.
6. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones

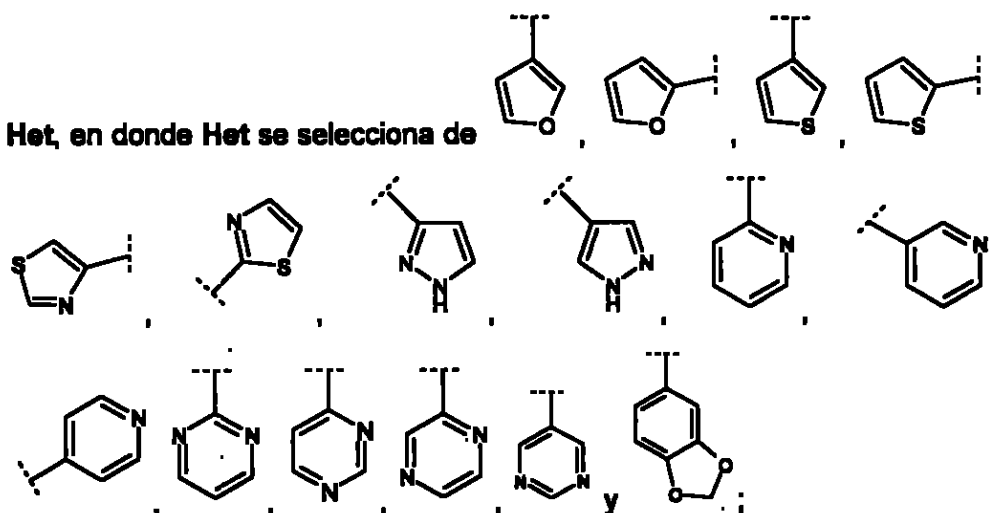
244
242

precedentes, en donde R^2 es alquilo (C_{1-3}), alquinilo (C_{2-3}) o $-C(=O)$ -alquilo (C_{1-3}).

7. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es arilo o Het, en donde Het es un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, que está opcionalmente condensado a otro ciclo para formar un heteropoliciclo aromático de 8 a 11 miembros que tiene, en la medida de lo posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S; en donde R^2 está no sustituido o está sustituido con R^{21} , en donde R^{21} es como se define en la reivindicación 1.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^2 es fenilo o

15 Het, en donde Het se selecciona de



20

en donde R^2 está no sustituido o está sustituido con R^{21} , en donde R^{21} es como se define en la reivindicación 1.

9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en donde R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-6}), $-CN$, $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_{1-3}), $-N$ (alquilo (C_{1-3}))₂, halo, $-O$ -alquilo (C_{1-3}), $-S$ -alquilo (C_{1-3}), $-SO$ -alquilo (C_{1-3}) y $-SO_2$ -alquilo (C_{1-3}); en donde el alquilo (C_{1-3}), $-O$ -alquilo (C_{1-3}), $-S$ -alquilo (C_{1-3}), $-SO$ -alquilo (C_{1-3})

25

242
243

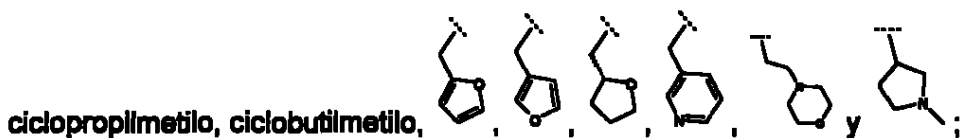
y $-\text{SO}_2$ -alquilo (C_{1-3}) está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo.

- 5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, caad uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ y ciano.
- 10 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^{21} es uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ y ciano.
- 15 12. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro.
- 20 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es ciclopentilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro.
- 25 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro.
- 30 15. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde R^5 se selecciona de alquilo (C_{1-8}), alquenilo (C_{2-8}), alquinilo (C_{2-8}), cicloalquilo (C_{2-7}), cicloalquil (C_{2-7})-alquilo (C_{1-8})-, Het y Het-alquilo (C_{1-8})-; en donde el Het y la porción de Het del Het-alquilo (C_{1-8})- se selecciona cada uno de un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, que tiene uno a tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; y en donde el alquilo (C_{1-8}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alcoxi (C_{1-8}), $-\text{NH}$ alquilo (C_{1-8}), $-\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_{1-8}))_2$ y $-\text{NHSO}_2$ alquilo (C_{1-8}); y en

243
244

donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}).

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^5 se selecciona de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 2-propenilo, 2-propinilo, ciclopropilo, ciclobutilo,

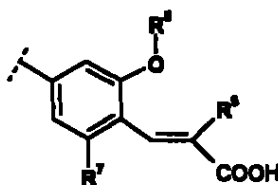


- en donde el metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, metoxi, etoxi, $-N(CH_3)_2$ y $-NHSO_2CH_3$.

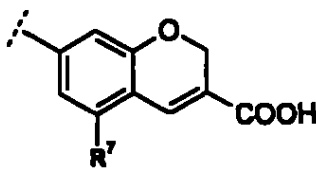
17. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde R^6 es H, metilo, etilo o fluoro.

15

18. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^5 y R^6 están enlazados de manera que el grupo de la subfórmula



es un grupo de fórmula



20

en donde R^7 se define como en la reivindicación 1.

19. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde R^7 es H, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

25

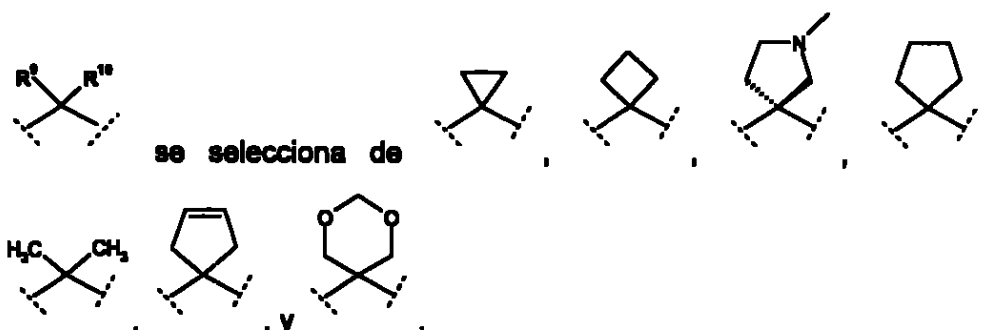
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^7 es H o

245

metoxi.

21. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde R^9 y R^{10} se selecciona, cada uno independientemente, de alquilo (C_{1-3}), o R^9 y R^{10} están unidos covalentemente entre sí para formar cicloalquilo (C_{3-6}), cicloalquenilo (C_{4-6}) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O y N; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo está, cada uno, opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}).

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el grupo



15

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es H o metilo;

R^2 es arilo o Het, en donde Het es un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos; cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, que está opcionalmente condensado a otro ciclo para formar un heteropolíciclo aromático de 8 a 11 miembros que tiene, en la medida de lo posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S;

en donde el arilo y Het está cada uno opcionalmente sustituido con R^{21} ,

- 25 en donde R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-6}), -CN, -NH₂, -NHalquilo (C_{1-3}), -N(alquilo (C_{1-3}))₂, halo, -O-alquilo (C_{1-3}), -S-alquilo (C_{1-3}), -SO-alquilo (C_{1-3}) y -SO₂-alquilo (C_{1-3});

- 30 en donde el alquilo (C_{1-3}), -O-alquilo (C_{1-3}), -S-alquilo (C_{1-3}), -SO-alquilo (C_{1-3}) y -SO₂-alquilo (C_{1-3}) está cada uno opcionalmente

245
246

sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro.

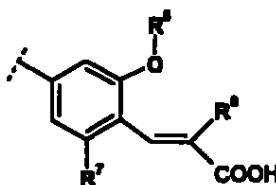
5 R^4 se selecciona de alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquinilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-4})-, Het y Het-alquilo (C_{1-4})-; en donde Het y la porción de Het del Het-alquilo (C_{1-4})- se selecciona cada uno de un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, que tiene uno a tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; y

10 en donde el alquilo (C_{1-4}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alcoxi (C_{1-4}), -NHalquilo (C_{1-4}), -N(alquilo (C_{1-4}))₂ y -NHSO₂alquilo (C_{1-4}); y en donde cada uno de Het y la porción Het del Het-alquilo (C_{1-4})- está opcionalmente sustituido con

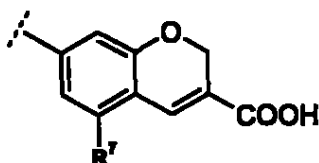
15 alquilo (C_{1-4}); y

R^5 es H, metilo, etilo o fluoro; o

R^5 y R^6 están enlazados de tal manera que el grupo de la subfórmula



es preferiblemente un grupo de fórmula



20

R^7 es H, metilo, etilo, metoxi o etoxi; y

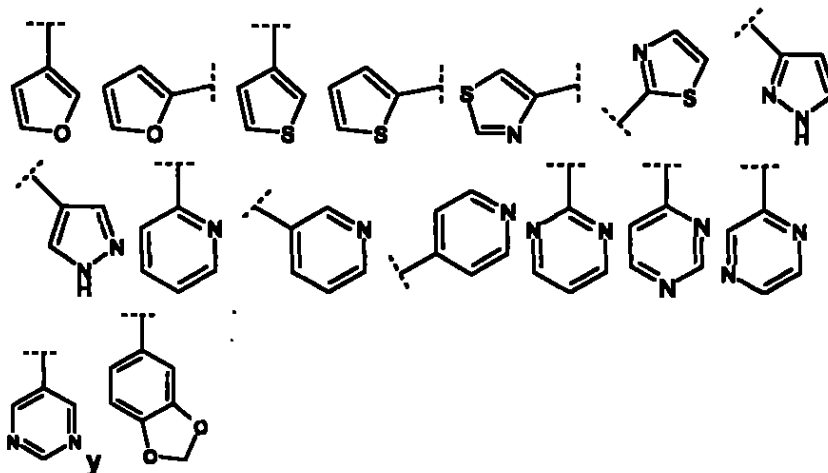
25 R^8 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo (C_{1-3}), o R^8 y R^{10} están covalentemente unidos entre sí para formar cicloalquilo (C_{3-4}), cicloalquenilo (C_{3-4}) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O y N; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo está, cada uno, opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}).

24/18
277

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es H o metilo;

R^2 es fenilo o Het, en donde Het se selecciona de



5

en donde R^2 está no sustituido o está sustituido con R^{21} , en donde

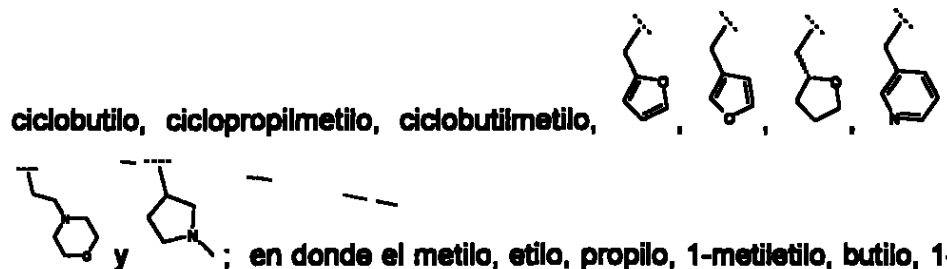
R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, $-SO_2CH_3$ y ciano;

10

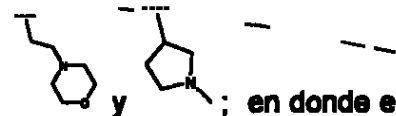
R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro;

15

R^4 se selecciona de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 2-propenilo, 2-propinilo, ciclopropilo,



ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,



20

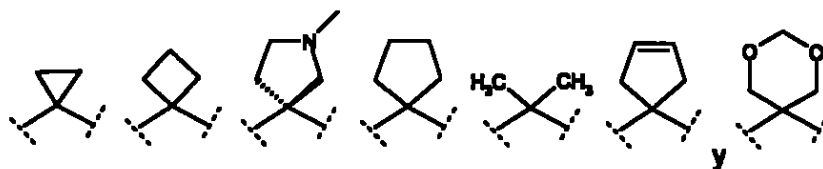
; en donde el metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, metoxi, etoxi, $-N(CH_3)_2$ y $-NHSO_2CH_3$;

R^6 es H, metilo, etilo o fluoro;

247
248

R^7 es H o metoxi; y

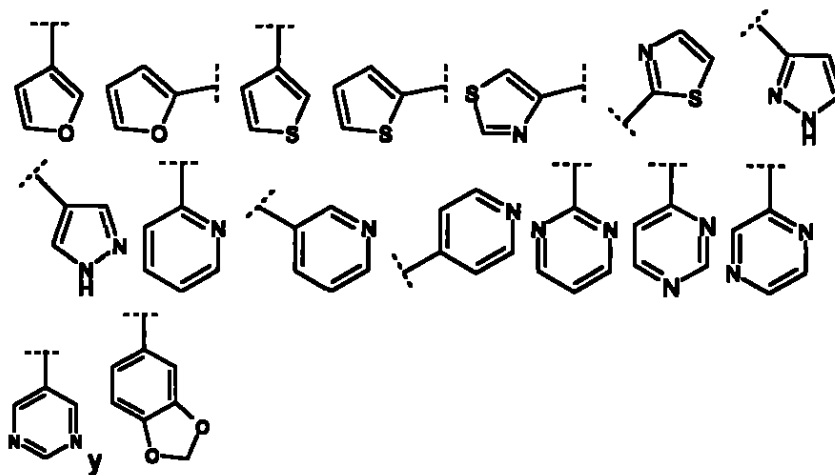
el grupo  se selecciona de:



5 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es H o metilo;

R^2 es fenilo o Het, en donde Het se selecciona de



10

en donde R^2 está no sustituido o está sustituido con R^{21} , en donde

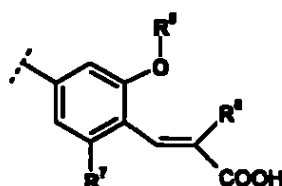
R^{21} es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, $-SO_2CH_3$ y ciano;

15

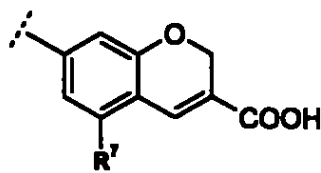
R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes fluoro;

20

R^5 y R^6 están enlazados, junto con los átomos a los que está unidos, para formar un anillo de 6 miembros, de modo que el grupo de la subfórmula

248
249

es un grupo de fórmula

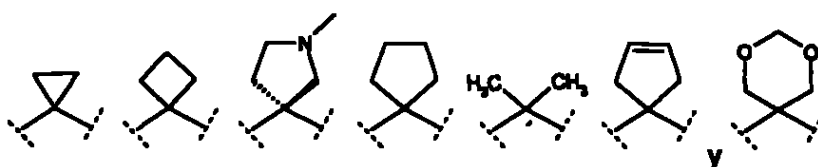


R⁷ es H o metoxi; y

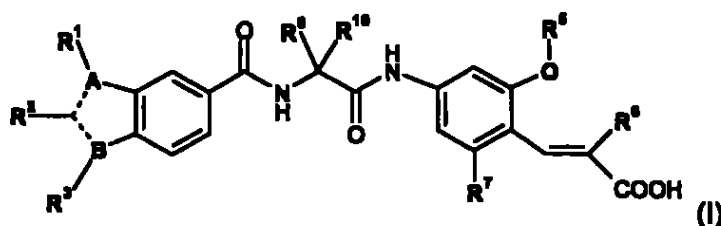


5

el grupo se selecciona de:



26. Un compuesto de fórmula (I):



10

en donde:

uno cualquiera de A o B es N y el otro B o A es C, en donde — entre dos átomos de C representa un doble enlace y — entre un átomo de C y un átomo de N representa un enlace sencillo;

R¹ es H o alquilo (C₁₋₈);

15

R² es alquilo (C₂₋₈), -C(=O)-alquilo (C₁₋₈), arilo o Het, estando arilo y Het opcionalmente sustituido con R²¹;

en donde R²¹ es uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo (C₁₋₈), cicloalquilo (C₃₋₇), Het, -CN, -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₈), -N(alquilo (C₁₋₈))₂, halo, -O-alquilo (C₁₋₈), -S-alquilo (C₁₋₈), -SO-alquilo (C₁₋₈) y -SO₂-alquilo (C₁₋₈);

20

249
250

en donde el alquilo (C_{1-6}), -O-alquilo (C_{1-6}), -S-alquilo (C_{1-6}), -SO-alquilo (C_{1-6}) y -SO₂-alquilo (C_{1-6}) está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

5 R^3 es cicloalquilo (C_{3-8}), opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes halo;

R^4 se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}) y cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6});

10 en donde el alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano y alcoxi (C_{1-6}); y

R^4 se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}) y halo; o

R^4 y R^5 están enlazados, junto con los átomos a los que están fijados, para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

15 R^7 se selecciona de H, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}), -N(alquilo (C_{1-6}))₂ y halo;

R^8 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, de alquilo (C_{1-6}); o R^8 y R^{10} están unidos covalentemente entre sí para formar cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{3-7}) o un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S;

20 en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo está, cada uno, opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}).

25 en donde Het se define como un heterociclo de 3 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, N y S, que puede ser saturado, insaturado o aromático, y que opcionalmente está condensado a al menos otro ciclo para formar un heteropoliciclo de 4 a 14 miembros que tiene, en la medida de lo posible, 1 a 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, siendo el heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático;

30 o un enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo, incluida una sal del mismo.

27. Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una

infección por VHC, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

5

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes antivirales.

10

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el agente antiviral se selecciona de ribavirina o amantadina.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el agente antiviral es otro agente anti-VHC.

15

31. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el otro agente anti-VHC es un agente inmunomodulador.

20

32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el agente inmunomodulador se selecciona de un inhibidor de inosina monofosfato, un α -, β -, δ - γ -, τ - o ω -interferón, un interferón de liberación y un interferón conjugado.

25

33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el otro agente anti-VHC es otro inhibidor de la polimerasa de VHC.

34. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el otro agente anti-VHC es otro inhibidor de la proteasa NE3 de VHC.

30

35. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el otro agente anti-VHC es un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del VHC.

36. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, en donde

251
252

el inhibidor de otra diana en el ciclo vital del VHC se selecciona de un agente que inhibe una diana seleccionada de helicasa del VHC, proteasa NE2/3 del VHC y sitio de entrada al ribosoma interno del VHC y un agente que interfiere con la función de una proteína NE5A.

5

37. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en calidad de un inhibidor de la polimerasa del VHC.

10

38. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en calidad de un inhibidor de la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN de la enzima NE5B, codificada por el VHC.

15

39. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en calidad de un inhibidor de la replicación del VHC.

20

40. Un método para inhibir la actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN de la enzima NE5B, codificada por VHC, que comprende exponer la enzima NE5B a una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en condiciones en las que está inhibida la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN de la enzima NE5B.

25

41. Un método para inhibir la replicación del VHC, que comprende exponer una célula infestada con el VHC a una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en condiciones en las que se inhibe la replicación del VHC.

30

42. Un método para el tratamiento o la prevención de una infección por VHC en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal o éster del mismo farmacéuticamente

252
253

aceptable, o una composición del mismo.

43. Un método para el tratamiento o la prevención de una infección por VHC en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición del mismo, en combinación con al menos otro agente antiviral.
- 5
- 10 44. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una infección viral por Flaviviridae.
- 15 45. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una infección por VHC.
- 20 46. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos otro agente antiviral, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una infección viral por Flaviviridae.
- 25 47. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos otro agente antiviral, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una
- 30 infección por VHC.
48. Un artículo de manufactura, que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VHC o para inhibir la polimerasa NE5B del VHC y material de envasado, que comprende una

253
254

etiqueta que indica que la composición se puede utilizar para tratar la infección por parte del virus de la hepatitis C, en donde dicha composición comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

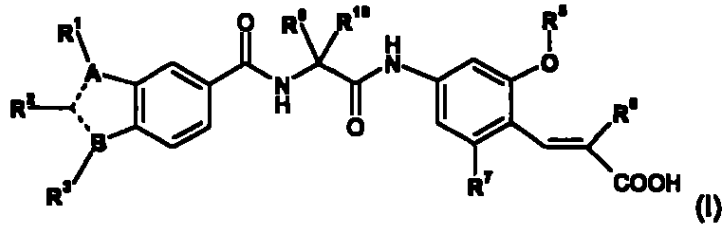
25/5

RESUMEN

INHIBIDORES DE POLIMERASA VIRAL

Un compuesto, representado por la fórmula (I):

5



o un enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo, en donde A o B es nitrógeno y el otro B o A es C y los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ son como se definen en esta memoria, o una sal, un éster o derivado del mismo, en calidad de inhibidores de la polimerasa viral. El compuesto se utiliza en calidad de un inhibidor de ARN polimerasas dependientes de ARN, particularmente las polimerasas virales dentro de la familia Flaviviridae, más particularmente a polimerasa del VHC.

15

256
255

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7): C07D 417/04, A61P 31/14, A61K 31/4439, A61K 31/506, A61K 31/497, A61K 31/4155, A61K 31/404, A61K 31/427, C07D 209/42, C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 405/04, C07D 409/04														
B. FIELDS SEARCHED														
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(7): C07D 417/04, A61P 31/14, A61K 31/4439, A61K 31/506, A61K 31/497, A61K 31/4155, A61K 31/404, A61K 31/427, C07D 209/42, C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 405/04, C07D 409/04														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN Express, Canadian Patent Database, Delphion, Espacenet. Keywords: HCV/VHC, antiviral, inhibitor(s)/eur(s), polymerase(s)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	CA 2449180 (BEAULIEU ET AL.) 6 February, 2003 (06-02-2003) see Formulac IIIa and IIc, page 37, and Tables 3, 4 and 6 cited in the application as WO03/010141 whole document	1-48												
A	CA 2448737 (BEAULIEU ET AL.) 30 January, 2003 (30-01-2003) see Tables 1 (examples 1026, 1029 and 1030) and 2, cited in the application as WO03/007945 whole document	1-48												
A	CA 2412718 (BEAULIEU ET AL.) 17 January, 2002 (17-01-2002) see Table 1 (example 1162), cited in the application as WO02/04425 whole document	1-48												
[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.														
<table><tr><td>* Special categories of cited documents :</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td></td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			* Special categories of cited documents :	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents :	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family													
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means														
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 29 September 2005 (29-09-2005)		Date of mailing of the international search report 07 November 2005 (07-11-2005)												
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001(819)953-2476		Authorized officer Marie C. Letellier (819) 997-2941												

2810
257

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001103

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	WO 2004/065367 (BEAULIEU ET AL.) 5 August, 2004 (05-08-2004) see examples 3015, 3016 and 3017 cited in the application whole document	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001103

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 40 to 43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Although claims 40 to 43 are directed to a method of medical treatment of the human/animal body, the search has been carried out based on the alleged effects of the compound/composition as defined in claims 1 to 39 and 44 to 48.
2. ☐ Claim Nos. :
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :
3. ☐ Claim Nos. :
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

- Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2005/001103

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2449180	06-02-2003	BR0211360 A	13-07-2004
		BR0211477 A	17-08-2004
		CA2449180 A1	06-02-2003
		CA2450033 A1	06-02-2003
		CN1558759 A	29-12-2004
		CN1610546 A	27-04-2005
		EP1414441 A2	06-05-2004
		EP1414797 A2	06-05-2004
		HR20040072 A2	30-06-2004
		HR20040073 A2	30-06-2004
		HU0401784 A2	28-12-2004
		HU0402065 A2	28-02-2005
		IL159545D D0	01-06-2004
		IL159649D D0	01-06-2004
		JP2004537564T T	16-12-2004
		JP2005504030T T	10-02-2005
		MXPA04000729 A	25-06-2004
		MXPA04000731 A	25-06-2004
		NO20040322 A	26-02-2004
		US2003176433 A1	18-09-2003
		US2004024190 A1	05-02-2004
		WO03010140 A2	06-02-2003
		WO03010141 A2	06-02-2003
		ZA200400122 A	03-11-2004
		ZA200400240 A	01-11-2004
CA2448737	30-01-2003	CA2448737 A1	30-01-2003
		EP1411928 A1	28-04-2004
		JP2005501827T T	20-01-2005
		US6841566 B2	11-01-2005
		WO03007945 A1	30-01-2003
CA2412718	17-01-2002	AU7225801 A	21-01-2002
		CA2412718 A1	17-01-2002
		CA2439176 A1	12-09-2002
		EP1301487 A2	16-04-2003
		EP1370682 A2	17-12-2003
		HU0400039 A2	28-04-2004
		IL157280D D0	19-02-2004
		JP2004502761T T	29-01-2004
		JP2004520839T T	15-07-2004
		MXPA02012906 A	30-07-2004
		MXPA03007760 A	16-03-2004
		NZ528644 A	27-05-2005
		US6448281 B1	10-09-2002
		US6479508 B1	12-11-2002
		US6794404 B2	21-09-2004
		US2004110128 A1	10-06-2004
		US2004224955 A1	11-11-2004
		WO0204425 A2	17-01-2002
		WO02070739 A2	12-09-2002
WO2004065367	05-08-2004	AU2004205429 A1	05-08-2004
		US2004171626 A1	02-09-2004
		WO2004065367 A1	05-08-2004

Extracto de p. folio 259 ✓
~~Exento de p. folio 259~~ X
~~Exento de p. folio 259~~ X



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Reyni
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

260

Expediente No		07002730	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA ✓	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

261

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,769
FECHA : ENERO 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-002730-00000-0000
Fec: 2007-01-12 18:08:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trl 11 PATENTE/VI
Ers: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Form: 281

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49348288	10/01/2007	57,744,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6060 09255 841 059 0

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[4] ✓

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4] ✓
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4] ✓
- ◆ Descripción de la invención [4] ✓
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [10] ✓
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [1] ✓

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

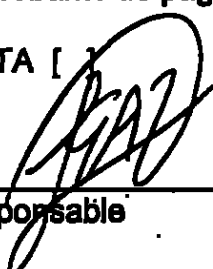
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha **12 ENE 2007**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 263

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	07 2730
	Solicitud internacional	PCT/CA2005/001103
	Fecha inicio fase nacional	16/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2507
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10