

AGENTES ANTIVIRALES CONTRA LA HEPATITIS B

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos Núm.:

- 5 62/348,419, presentada el 10 de junio de 2016 y la 62/443,245, presentada el 6 de enero de 2017. Las enseñanzas completas de las aplicaciones anteriores se incorporan en la presente descripción como referencia.

CAMPO TÉCNICO

- 10 La presente invención se refiere en general a nuevos agentes antivirales. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la(s) proteína(s) codificada(s) por el virus de la hepatitis B (VHB) o interferir con la función del ciclo de vida del VHB, composiciones que comprenden tales compuestos, métodos para inhibir la replicación viral del VHB, métodos para tratar o prevenir la infección por VHB, y los procesos para producir los compuestos.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La infección por VHB permanece como un importante problema de salud pública, que afecta a aproximadamente 2 mil millones de personas en todo el mundo. Entre ellos, 350 millones de personas en todo el mundo y 1.4 millones en los EE.UU. desarrollan una infección crónica, que
20 puede provocar hepatitis crónica persistente, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés). Cada año entre 500,000 y 1 millón de personas mueren a causa de la etapa final de las enfermedades hepáticas causadas por la infección por el VHB.

- A pesar de la disponibilidad de una vacuna profiláctica contra el VHB, la carga de la infección crónica por VHB permanece como un importante problema médico no cubierto a nivel mundial,
25 debido a opciones de tratamiento subóptimas y a las tasas sostenidas de nuevas infecciones en la mayor parte del mundo en desarrollo. Los tratamientos actuales no proporcionan una cura y se limitan a solo dos clases de agentes (interferón y análogos de nucleósidos/inhibidores de la polimerasa viral); la resistencia a los fármacos, la baja eficacia, y los problemas de tolerabilidad limitan su impacto. Las bajas tasas de curación del VHB se atribuyen al menos en parte a la presencia
30 y persistencia de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos infectados. Sin embargo, la supresión persistente del ADN del VHB ralentiza la progresión de la enfermedad hepática y ayuda a prevenir el HCC. Los objetivos de las terapias actuales para pacientes

infectados por el VHB se dirigen a reducir el ADN del VHB en suero a niveles bajos o indetectables, y finalmente a reducir o prevenir el desarrollo de la cirrosis y el HCC.

El VHB es un virus de ADN encapsulado, bicatenario parcialmente (ADN_{bc}) de la familia del hepadnavirus (Hepadnaviridae). La proteína de la cápsida (CP, por sus siglas en inglés) del VHB desempeña funciones esenciales en la replicación del VHB. La función biológica predominante de la proteína de la cápsida es actuar como una proteína estructural para encapsidar el ARN pregenómico y formar partículas inmaduras de la cápsida, que espontáneamente se autoensamblan a partir de muchas copias de los dímeros nucleares en el citoplasma. La proteína de la cápsida regula, además, la síntesis de ADN viral a través de diferentes estados de fosforilación de sus sitios de fosforilación en el extremo C-terminal. Además, la proteína de la cápsida podría facilitar la translocación nuclear del genoma circular y relajado del virus por medio de las señales de localización nuclear localizadas en el dominio rico en arginina de la región del extremo C-terminal de la proteína de la cápsida. En el núcleo, como un componente del minicromosoma de ADN_{ccc} viral, la proteína de la cápsida podría desempeñar una función estructural y reguladora en la funcionalidad de los minicromosomas de ADN_{ccc}. La proteína de la cápsida, además, interactúa con la proteína de la envoltura grande viral en el retículo endoplásmico (RE) y desencadena la liberación de partículas virales intactas de los hepatocitos.

Se han informado inhibidores anti VHB relacionados con la cápsida. Por ejemplo, los derivados de fenilpropenamida, lo que incluye los compuestos denominados AT-61 y AT-130 (Feld J. y otros, Antiviral Res. 2007, 76, 168), y una clase de tiazolidin-4-onas de Valeant (documento W02006/033995), se ha demostrado que inhiben el empaquetamiento del ARN pregenómico (ARN_{pg}). Las heteroarildihidropirimidinas o HAP se descubrieron en un tamizaje basado en el cultivo de tejidos (Weber y otros, Antiviral Res. 2002, 54, 69). Estos análogos de HAP actúan como activadores alostéricos sintéticos y son capaces de inducir la formación aberrante de la cápsida que conduce a la degradación de la proteína nuclear. Una subclase de sulfamoidarilamidas también muestra actividad contra el VHB (documentos WO 2013/006394, WO 2013/096744 y WO 2014184365). Se demostró, además, que la molécula pequeña bis-ANS actúa como una "cuña" molecular e interfiere con la geometría de la cápsida-proteína normal y la formación de la cápsida (Zlotnick A. y otros, J. Virol. 2002, 4848).

Existe una necesidad en la técnica de nuevos agentes terapéuticos que traten, mitiguen o prevengan la infección por VHB. La administración de estos agentes terapéuticos a un paciente infectado con VHB, como monoterapia o en combinación con otros tratamientos contra VHB o tratamientos

auxiliares, conducirá a un pronóstico mejorado significativamente, disminución de la progresión de la enfermedad, y tasas de seroconversión mejoradas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos antivirales, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, así como también a métodos para tratar o prevenir la infección viral (particularmente de VHB) en un sujeto que necesita tal terapia con dichos compuestos. Los compuestos de la presente invención inhiben la(s) proteína(s) codificada(s) por el virus de la hepatitis B (VHB) o interfieren con el ciclo de vida del VHB y, además, son útiles como agentes antivirales.
- 10 En adición, la presente invención incluye el proceso para la preparación de dichos compuestos. En su aspecto principal, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



- 20 o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

A es arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente; preferentemente A es azolilo sustituido opcionalmente, piridilo sustituido opcionalmente, o fenilo sustituido opcionalmente;

- 25 B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, CN, alquilo de -C₁-C₆ sustituido opcionalmente, y cicloalquilo de -C₃-C₆ sustituido opcionalmente; preferentemente B es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente;

X es arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente; preferentemente X es fenilo sustituido opcionalmente;

- 30 Alternativamente, B y X se toman junto con el átomo de carbono al que se unen para formar un cicloalquenilo de C₄-C₁₂ sustituido opcionalmente o un heterocíclico de 4 a 12 miembros sustituido opcionalmente, por ejemplo, un cicloalquenilo de C₄-C₁₂ o un heterocíclico de 4 a 12 miembros que

se fusiona con un anillo arilo o heteroarilo en donde cada anillo se sustituye opcionalmente adicionalmente;

Y es arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente; preferentemente Y es azolilo sustituido opcionalmente, piridilo sustituido opcionalmente, o fenilo sustituido

Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_{12}$ sustituido opcionalmente, alquenilo de $-C_2-C_{12}$ sustituido opcionalmente, alquinilo de $-C_2-C_{12}$ sustituido opcionalmente, cicloalquilo de $-C_3-C_8$ sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3- a 8- miembros sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, $-C(O)NR_1R_2$, y $-C(O)OR_1$;

R_1 y R_2 en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_8$ sustituido opcionalmente, alquenilo de $-C_2-C_8$ sustituido opcionalmente, alquinilo de $-C_2-C_8$ sustituido opcionalmente, cicloalquilo de $-C_3-C_8$ sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3- a 8- miembros sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido

Alternativamente, R_1 y R_2 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico de 3 a 12 miembros sustituido opcionalmente;

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo de $-C_1-C_8$ sustituido opcionalmente, alquenilo de $-C_2-C_8$ sustituido opcionalmente y alquinilo de $-C_2-C_8$ sustituido opcionalmente;

Alternativamente, R y Z se toman junto con los átomos a los que se unen para formar un heterocíclico de 4- a 12- miembros sustituido opcionalmente; y

Alternativamente, R y A se toman junto con los átomos a los que se unen para formar un heterocíclico de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente.

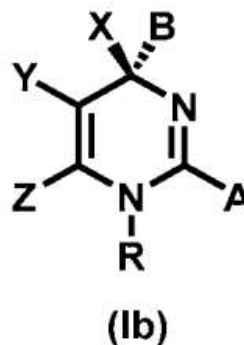
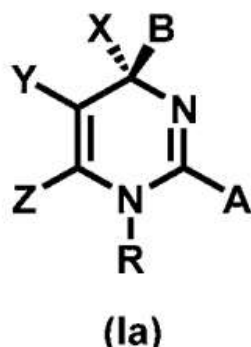
Cada grupo preferido indicado anteriormente puede tomarse en combinación con uno, cualquiera o todos los otros grupos preferidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

Los compuestos de Fórmula I pueden tener la estereoquímica mostrada en la Fórmula Ia o la Fórmula Ib.

5



10 En modalidades preferidas, los compuestos de Fórmula I tienen la estereoquímica mostrada en la Fórmula Ia.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde A es un azolilo sustituido opcionalmente, piridilo sustituido opcionalmente, o fenilo sustituido opcionalmente.

15 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es hidrógeno, alquilo de -C₁-C₄ sustituido opcionalmente o cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es un metilo sustituido opcionalmente; preferentemente, Z es un metilo sustituido opcionalmente con halo, -OR₁₁, o -NR₁₁R₁₂; en donde
20 R₁₁ y R₁₂ en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de -C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alqueno de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, alquino de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente.

25 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es -C(O)NR₁R₂ o -C(O)OR₁.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es alqueno de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente o alquino de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente.

30 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:

5



en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente. Los sustituyentes preferidos incluyen metilo sustituido opcionalmente, halo, -CN, =O, =NR₁₁, -OR₁₁, y -NR₁₁R₁₂; en donde R₁₁ y R₁₂ son como se definió previamente.

10

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es -(CH₂)_nOR₁₁, -(CH₂)_nOC(O)R₁₁, -(CH₂)_nC(O)OR₁₁, -(CH₂)_nC(O)NR₁₁R₁₂, -(CH₂)_nOC(O)OR₁₁, -(CH₂)_nO-C(O)NR₁₁R₁₂, -(CH₂)_nNR₁₁R₁₂, -(CH₂)_nNR₁₁C(O)R₁₁, -(CH₂)_nNR₁₁C(O)OR₁₁, -(CH₂)_nNR₁₁C(O)-NR₁₁R₁₂, -(CH₂)_nS(O)R₁₂, -(CH₂)_nOS(O)₂R₁₂, -(CH₂)_nS(O)₂OR₁₁, -(CH₂)_nNR₁₁S(O)₂R₁₂, -(CH₂)_n-S(O)₂NR₁₁R₁₂; -(CH₂)_nNR₁₁S(O)₂NR₁₁R₁₂; -(CH₂)_nOP(O)(OR₁₁)₂, -(CH₂)_nP(O)(OR₁₁)₂, -(CH₂)_n-NR₁₁P(O)(OR₁₂)₂, o -(CH₂)_nP(O)(NR₁₁R₁₂)₂; en donde n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6; R₁₁ y R₁₂ son como se definió previamente.

15

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde B es hidrógeno.

20

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde B es halo, preferentemente flúor.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde B es metilo, sustituido opcionalmente con uno o más halo, preferentemente flúor. En ciertas modalidades, B es difluorometilo o trifluorometilo.

25

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde R es alquilo de -C₁-C₆ sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde R es cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente.

30

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde R se selecciona de metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales
5 aceptables farmacéuticamente de estos, en donde R es $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$,
10 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{11}\text{P}(\text{O})(\text{OR}_2)_2$, o $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{NR}_{11}\text{R}_{12})_2$; en donde n, R_{11} y R_{12} son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde X es fenilo sustituido opcionalmente. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables
15 farmacéuticamente de estos, en donde X es heteroarilo sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde A es tiofenilo sustituido opcionalmente, imidazolilo sustituido opcionalmente, tiazolilo sustituido opcionalmente, oxazolilo sustituido opcionalmente o piridilo sustituido opcionalmente.

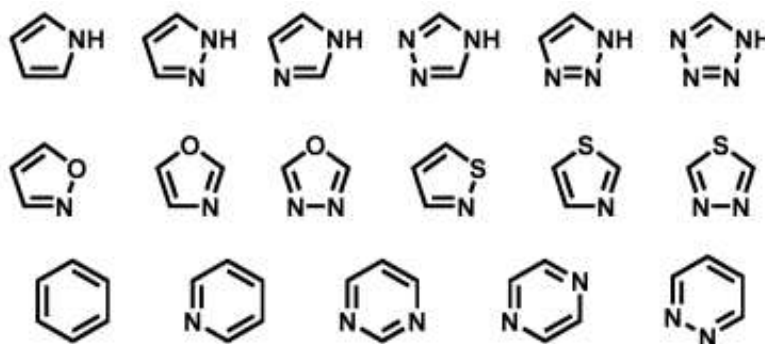
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Y es fenilo sustituido opcionalmente. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Y es heteroarilo sustituido opcionalmente. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables
20 farmacéuticamente de estos, en donde Y es azolilo sustituido opcionalmente o piridilo sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde X es fenilo sustituido opcionalmente; y es un heteroarilo sustituido opcionalmente. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a
30 compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde X es fenilo sustituido opcionalmente; y es azolilo sustituido opcionalmente, piridilo sustituido opcionalmente, o fenilo sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde X es heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente; y es azolilo sustituido opcionalmente, piridilo sustituido opcionalmente, o fenilo sustituido opcionalmente.

- 5 En otra modalidad particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de estos, en donde A y X son cada uno independientemente un grupo arilo o heteroarilo derivado de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:

10



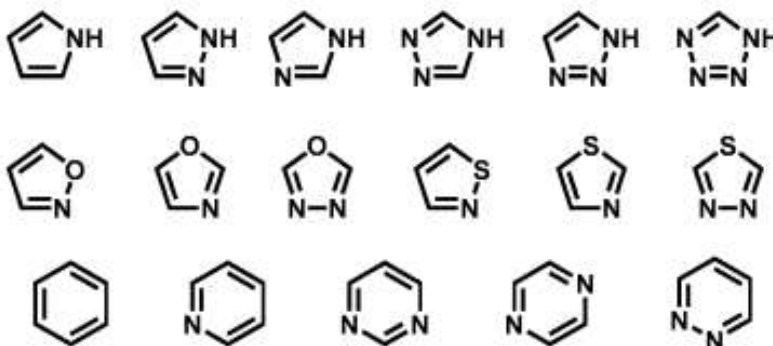
15

en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente y se conecta preferentemente al núcleo de dihidropirimidina a través de un átomo de carbono.

- 20 En otra modalidad particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de estos, en donde al menos uno de A y X es un grupo arilo o heteroarilo derivado de uno de los siguientes mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno:

,

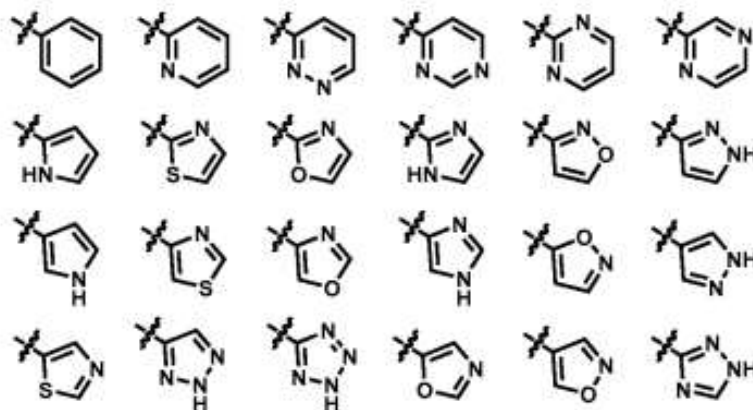
25



30

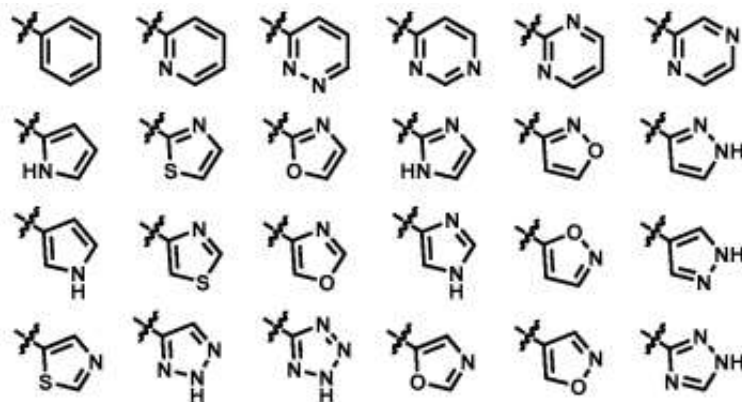
en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente y se conecta preferentemente al núcleo de dihidropirimidina a través de un átomo de carbono.

En ciertas modalidades, A y X se seleccionan cada uno independientemente de los grupos que se exponen más abajo:



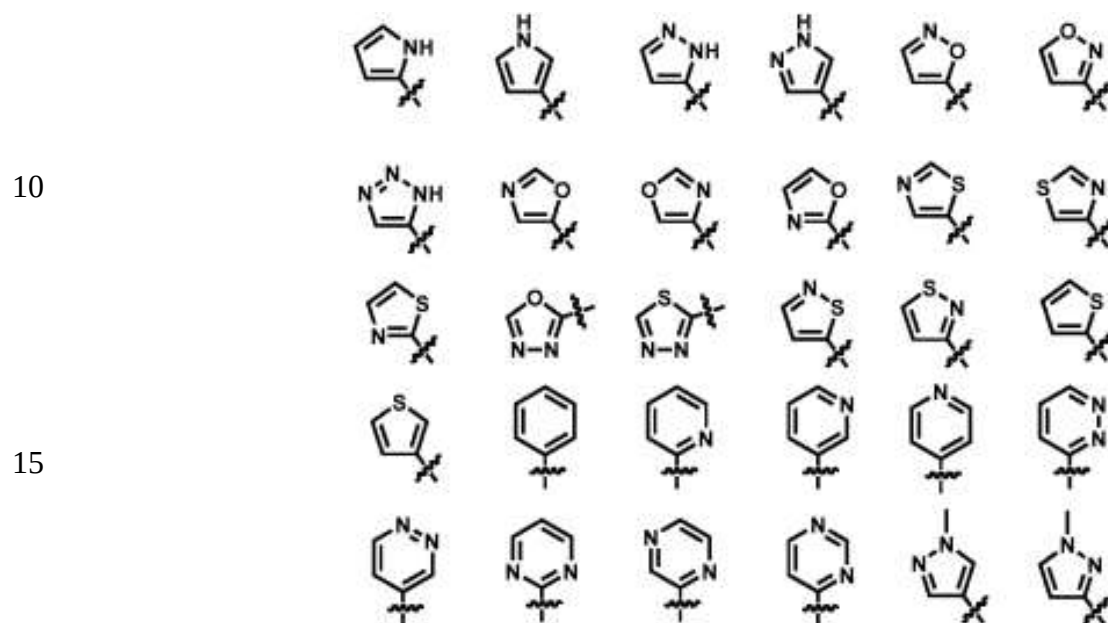
en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente. Los sustituyentes preferidos son metilo sustituido opcionalmente, halo, CN, OR₁₁ y -NR₁₁R₁₂; en donde R₁₁ y R₁₂ son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, al menos uno de A y X se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente cuando es posible. Los sustituyentes preferidos son metilo sustituido opcionalmente, halo, CN, OR₁₁ o -NR₁₁R₁₂; en donde R₁₁ y R₁₂ son como se definió previamente.

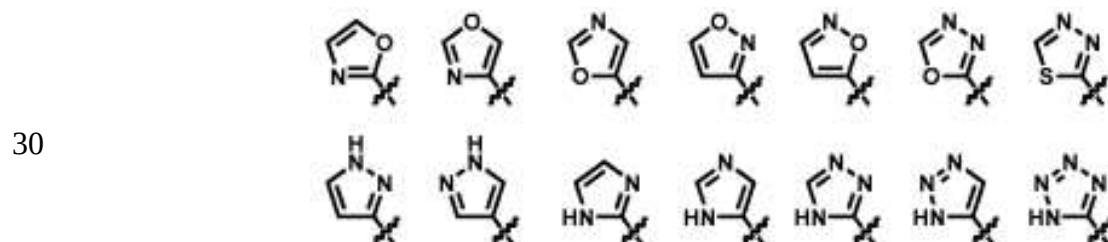
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Y se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente. Los sustituyentes preferidos incluyen metilo sustituido opcionalmente, halo, -CN, -OR₁₁ y -NR₁₁R₁₂; en donde R₁₁ y R₁₂ son como se definió previamente.

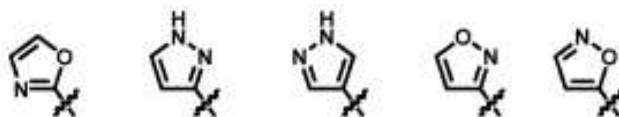
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Y es azolilo sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Y se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



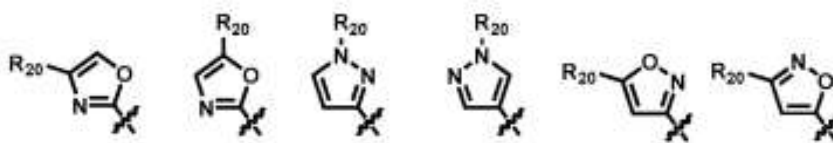
en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente cuando es posible.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Y se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



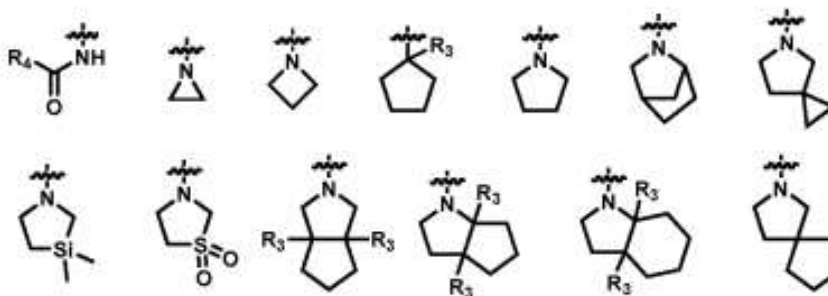
10 en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo de $-C_1-C_4-$ sustituido opcionalmente, halo, $-CN$, $-OR_{11}$ y $-NR_{11}R_{12}$; R_{11} y R_{12} son como se definió previamente.

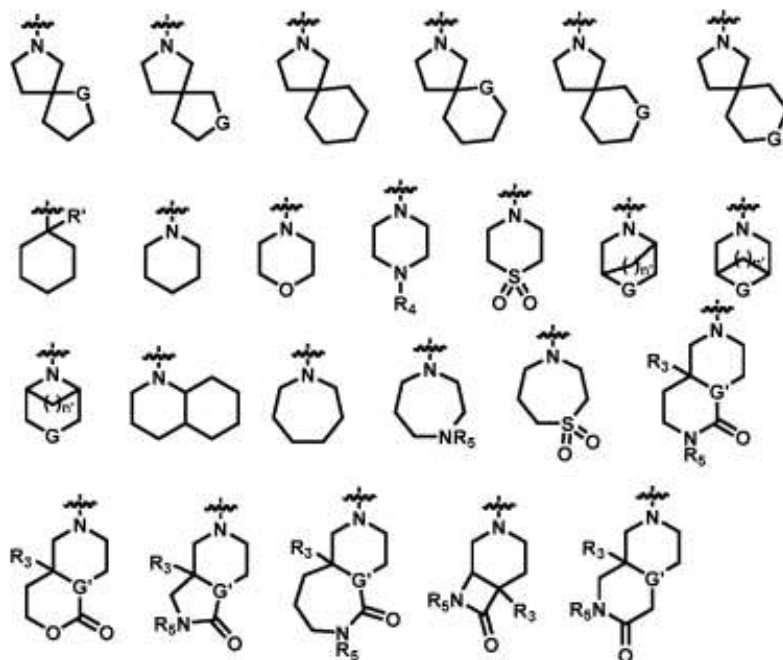
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Y se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



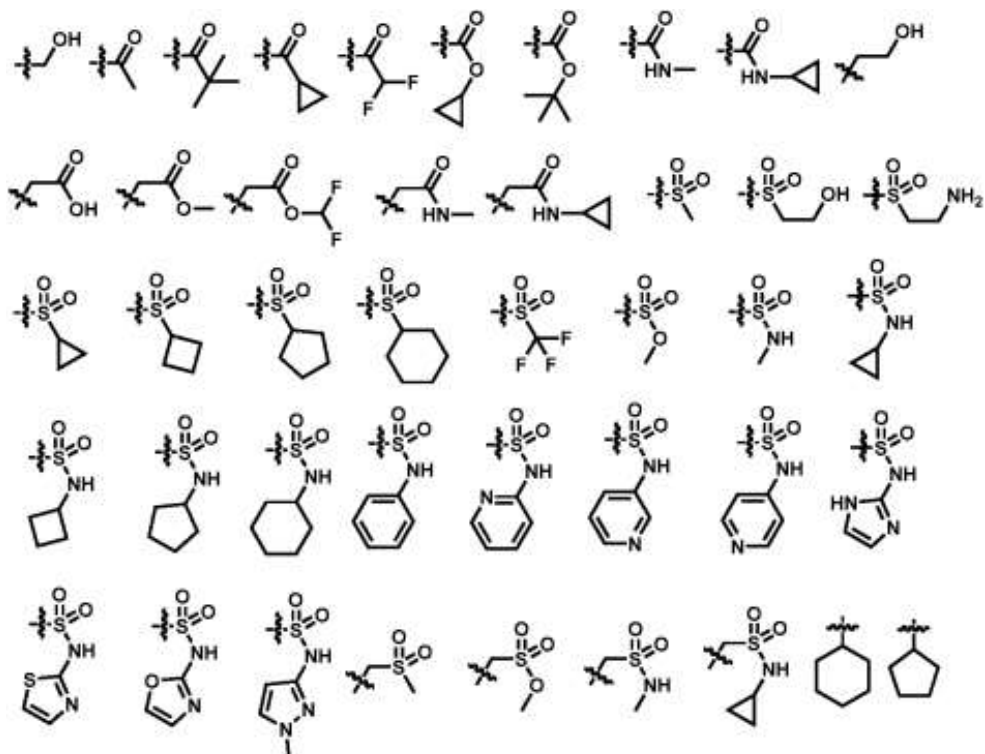
20 en donde R_{20} es alquilo de C_1-C_4 o cicloalquilo de C_3-C_6 sustituido opcionalmente. Preferentemente, R_{20} es metilo sustituido opcionalmente o ciclopropilo sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es $-(CH_2)_{n'}-M$; en donde n' es 1, 2 o 3; M es hidrógeno, $-OR_{11}$, hidroxilo protegido, $-CR_{11}R_{12}R_3$, $-NR_{11}R_{12}$, amino protegido o seleccionado de los grupos que se exponen más abajo:



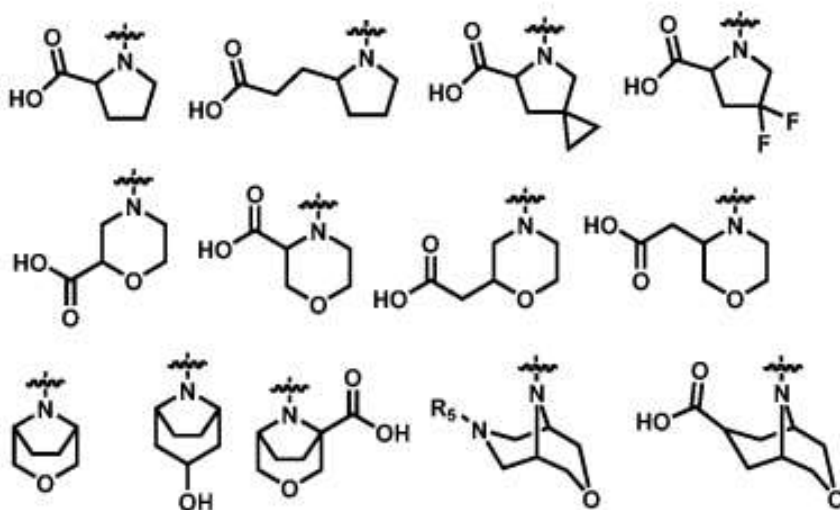


5
 10
 15 en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente; los
 sustituyentes preferidos incluyen halo, =O, =NR₁₁, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, -CN, -CO₂R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂,
 y metilo sustituido opcionalmente; R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de
 -C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alquenilo de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, alquinilo de -C₂-C₈
 sustituido opcionalmente, cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente, -CN, -OR₁₁ y NR₁₁R₁₂;
 20 R₄ se selecciona del grupo que consiste en -NR₁₁R₁₂, OR₁₁, alquilo de -C₁-C₈ sustituido
 opcionalmente, alquenilo de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, alquinilo de -C₂-C₈ sustituido
 opcionalmente, cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3 a 8 miembros
 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; R₅
 25 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de -C₁-C₈ sustituido opcionalmente,
 alquenilo de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, alquinilo de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente,
 cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido
 opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -C(O)R₁₁, -
 C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₂; G se selecciona independientemente de
 CR₁₁R₁₂, O y NR₅; G' se selecciona independientemente de CR₅ y N; y n', R₁₁ y R₁₂ son como se
 30 definió previamente. En ciertas modalidades, R₅ se selecciona de los grupos que se exponen más
 abajo:

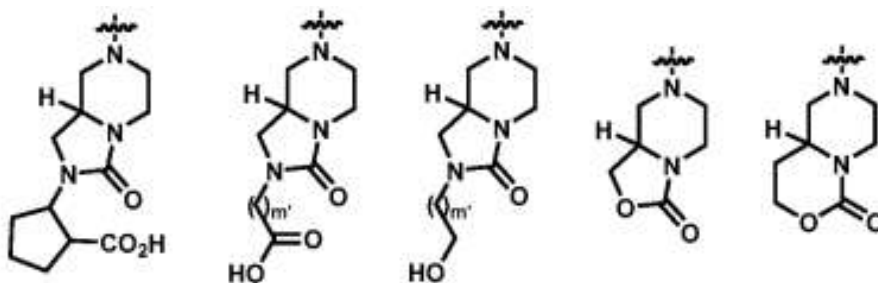


en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente; los sustituyentes preferidos incluyen halo, $-OR_{11}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-CN$, $-CO_2R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, metilo sustituido opcionalmente y fenilo sustituido opcionalmente. En otra modalidad, R_5 es $-SO_2NH_2$.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde Z es $-(CH_2)_n-M$, preferentemente $-CH_2-M$, en donde M se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



5

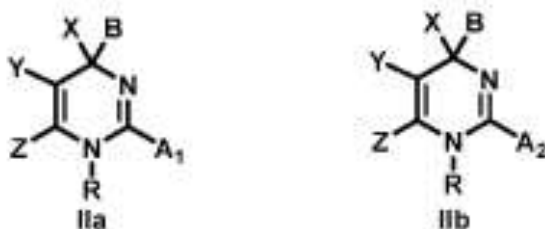


10

en donde cada uno de los sustituyentes preferidos incluye halo, $-OR_{11}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-CN$, $-CO_2R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, metilo sustituido opcionalmente y fenilo sustituido opcionalmente; m' es 1, 2 o 3; y n' , R_{11} , R_{12} y R_5 son como se definió previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa) o (IIb) o una sal aceptable farmacéuticamente de este:

15



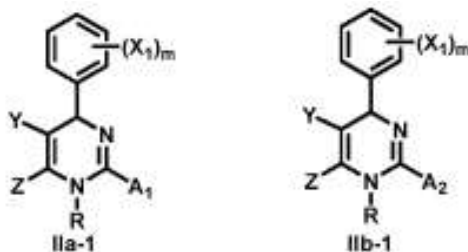
20

en donde A_1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; preferentemente A_1 es un grupo azol sustituido opcionalmente que incluye pero no se limita a pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo; cada uno sustituido opcionalmente; A_2 es un grupo fenilo, tiofenilo o heteroarilo de 6 miembros sustituido opcionalmente que incluye pero no se limita a piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo; cada uno sustituido opcionalmente; B, R, X, Y y Z son como se definió previamente.

25

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-1) o (IIb-1), o una sal aceptable farmacéuticamente de este:

30



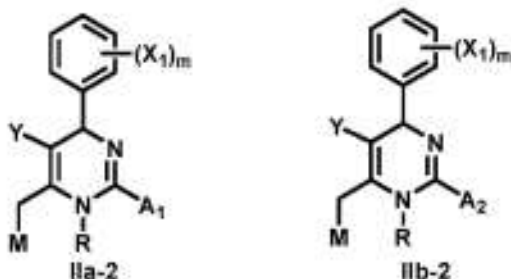
en donde X_1 es metilo sustituido opcionalmente, halo, CN, OR_{11} o $NR_{11}R_{12}$; m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; A_1 , A_2 , R, Y, Z, R_{11} y R_{12} son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-1) o (IIb-1), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde m es 0 o m es 1-5 y cada X_1 es halo. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-1) o (IIb-1), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde Y es azolilo sustituido opcionalmente. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-1) o (IIb-1), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde Z es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-1) o (IIb-1), o una sal aceptable farmacéuticamente, en donde R se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_nOR_{11}$, $-(CH_2)_nOC(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nO-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nNR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)R_{12}$, $-(CH_2)_nOS(O)_2R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_2OR_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_2NR_{11}R_{12}$; $-(CH_2)_nNR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{12}$; $-(CH_2)_nOP(O)(OR_{11})_2$, $-(CH_2)_nP(O)(OR_{11})_2$, $-(CH_2)_nNR_{11}P(O)-(OR_{12})_2$, y $-(CH_2)_nP(O)(NR_{11}R_{12})_2$; preferentemente, R es $-(CH_2)_nOR_{11}$; y n, R_{11} y R_{12} son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-1) o (IIb-1), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_nOR_{11}$, $-(CH_2)_nOC(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nO-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nNR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)R_{12}$, $-(CH_2)_nOS(O)_2R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_2OR_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_2NR_{11}R_{12}$; $-(CH_2)_nNR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{12}$; $-(CH_2)_nOP(O)(OR_{11})_2$, $-(CH_2)_nP(O)(OR_{11})_2$, $-(CH_2)_nNR_{11}P(O)-(OR_{12})_2$, y $-(CH_2)_nP(O)(NR_{11}R_{12})_2$; preferentemente, Z es $-(CH_2)_nNR_{11}S(O)_2R_{12}$; y n, R_{11} y R_{12} son como se definió anteriormente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-2) o (IIb-2), o una sal aceptable farmacéuticamente de este:



en donde X_1 , m , A_1 , A_2 , R , Y , M , R_3 , R_{11} y R_{12} son como se definió previamente.

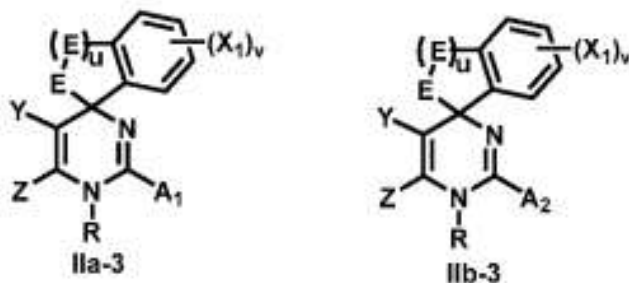
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-2) o (IIb-2), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde M es $-CR_{11}R_{12}R_3$, o $-NR_{11}R_{12}$; en donde R_{11} y R_{12} se toman junto con el átomo al que se unen para formar un monocicloalquilo de C_3 - C_8 sustituido opcionalmente o un monoheterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, en donde dicho cicloalquilo o heterocíclico contiene 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $=CR_{13}R_{14}$, $=O$, y $=NR_{13}$; R_{13} y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de $-C_1$ - C_8 sustituido opcionalmente, alquenilo de $-C_2$ - C_8 sustituido opcionalmente, alquinilo de $-C_2$ - C_8 sustituido opcionalmente, cicloalquilo de $-C_3$ - C_8 sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; alternatively, R_{13} y R_{14} se toman junto con el átomo de carbono al que se unen para formar un cicloalquilo de C_3 - C_8 sustituido opcionalmente; R_3 es como se definió previamente.

En aún otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-2) o (IIb-2), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde M es $-CR_{11}'R_{12}'R_3$, o $-NR_{11}'R_{12}'$; en donde R_{11}' y R_{12}' se toman junto con el átomo al que se unen para formar un bi- o tri-cicloalquilo de C_5 - C_{12} sustituido opcionalmente o un bi- o tri-heterocíclico de 5 a 12 miembros sustituido opcionalmente, en donde dicho bi- o tri-cicloalquilo de C_5 - C_{12} sustituido opcionalmente o un bi- o tri-heterocíclico de 5 a 12 miembros sustituido opcionalmente comprende un primer anillo que incluye el átomo de carbono al que se unen R_{11}' , R_{12}' y R_3 o el átomo de nitrógeno al que R_{11}' y R_{12}' se unen, un segundo anillo y un tercer anillo opcional, en donde el segundo anillo es (1) espiro unido al primer anillo, (2) fusionado al primer anillo o (3) formado por un grupo puente 1,3- o 1,4- entre dos átomos del anillo del primer anillo. Preferentemente, el primer anillo es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. R_3 es como se definió previamente.

En aún otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-2) o (IIb-2), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde R se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_nOR_{11}$, $-(CH_2)_nOC(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nO-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nNR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)OR_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}C(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)R_{12}$, $-(CH_2)_nOS(O)_2R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_2OR_{11}$, $-(CH_2)_nNR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_2NR_{11}R_{12}$; $-(CH_2)_nNR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{12}$; $-(CH_2)_nOP(O)(OR_{11})_2$, $-(CH_2)_nP(O)(OR_{11})_2$, $-(CH_2)_nNR_{11}P(O)(OR_{12})_2$, y $-(CH_2)_nP(O)-(NR_{11}R_{12})_2$; n , R_{11} and R_{12} son como se definió previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa-3) o (IIb-3), o una sal aceptable farmacéuticamente de este:

5



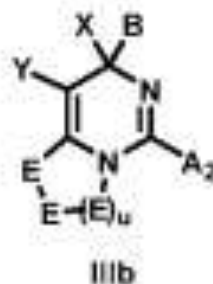
10 en donde E en cada aparición es igual o diferente y se selecciona independientemente de -CR₁₅R₁₆-, -C(O)-, -O-, -NR₁₆-, -S-, y -S(O)₂-; u es 0, 1, 2, o 3; R₁₅ es hidrógeno, halo, CN, -NR₁₁R₁₂, alquilo de -C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alqueno de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, alquino de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3- a 8- miembros sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido
15 opcionalmente; R₁₆ es hidrógeno, alquilo de -C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alqueno de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, alquino de -C₂-C₈ sustituido opcionalmente, cicloalquilo de -C₃-C₈ sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; alternatively, R₁₅ and R₁₆ se toman junto con el átomo de carbono al que se unen para formar un cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido
20 opcionalmente o un heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente; v es 0, 1, 2, 3, o 4; X₁, A₁, A₂, R, Y, Z, R₁₁, y R₁₂ son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (IIa-3) o (IIb-3) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde dos grupos E vecinos se toman juntos para formar un doble enlace C=C sustituido opcionalmente o un anillo fusionado sustituido
25 opcionalmente. En ciertas modalidades, dos grupos E no adyacentes se toman juntos para formar un grupo puente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa) o (IIIb), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,

30

IIIa

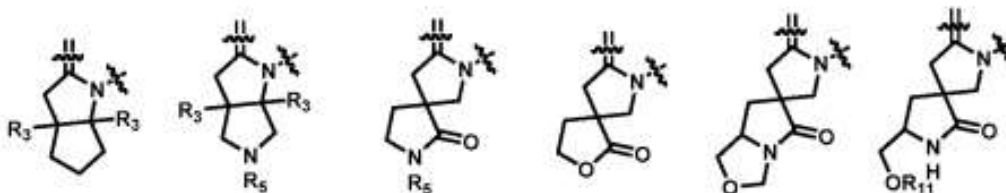
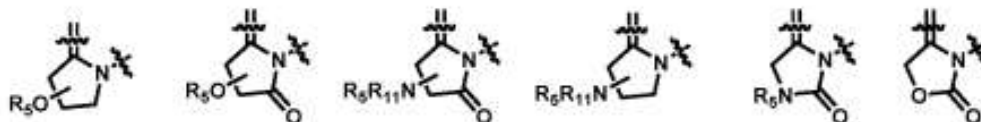


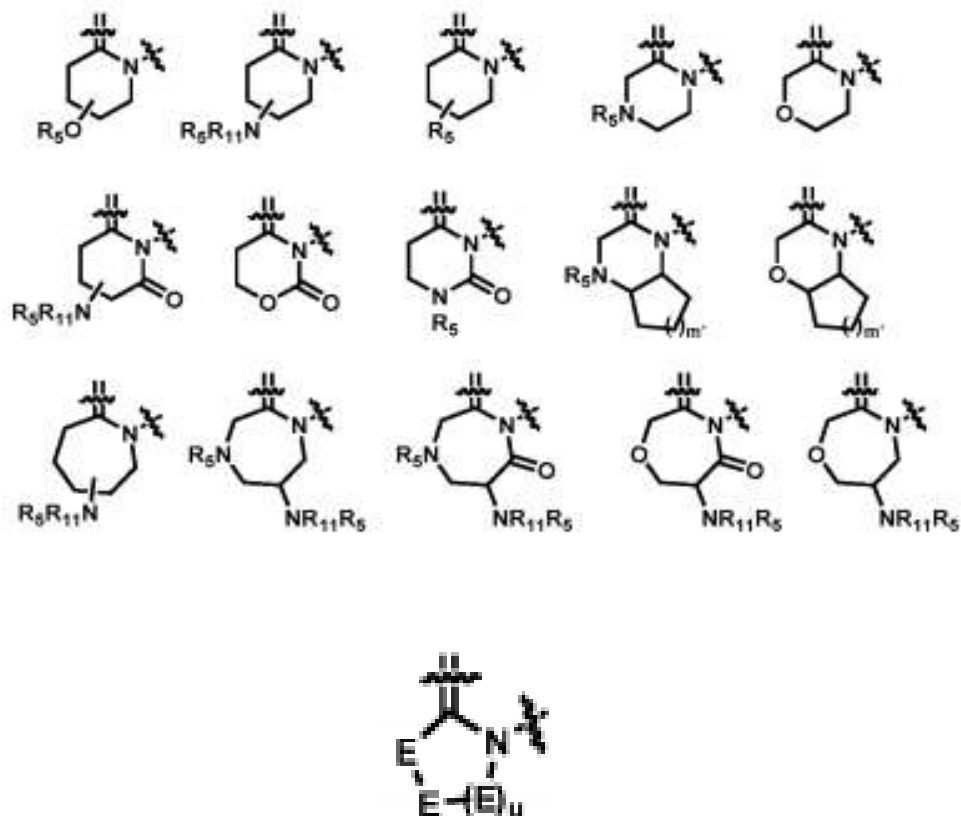
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (IIIa) o (IIIb) y sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde dos grupos E vecinos se toman juntos para formar un doble enlace C=C, un doble enlace C=N o un anillo fusionado. En ciertas modalidades, dos grupos E remotos se toman juntos para formar un grupo puente.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (IIIa) o (IIIb) o sales aceptables farmacéuticamente de estos, en donde

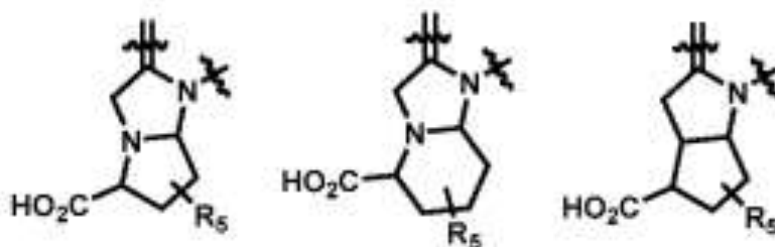


Chemical structures 1-6 are shown, representing various substituted pyrrolidines and pyrrolidones. The structures include substituents R_5 , R_{11} , and R_9 , and a variable n (indicated by a cross-hatched circle).



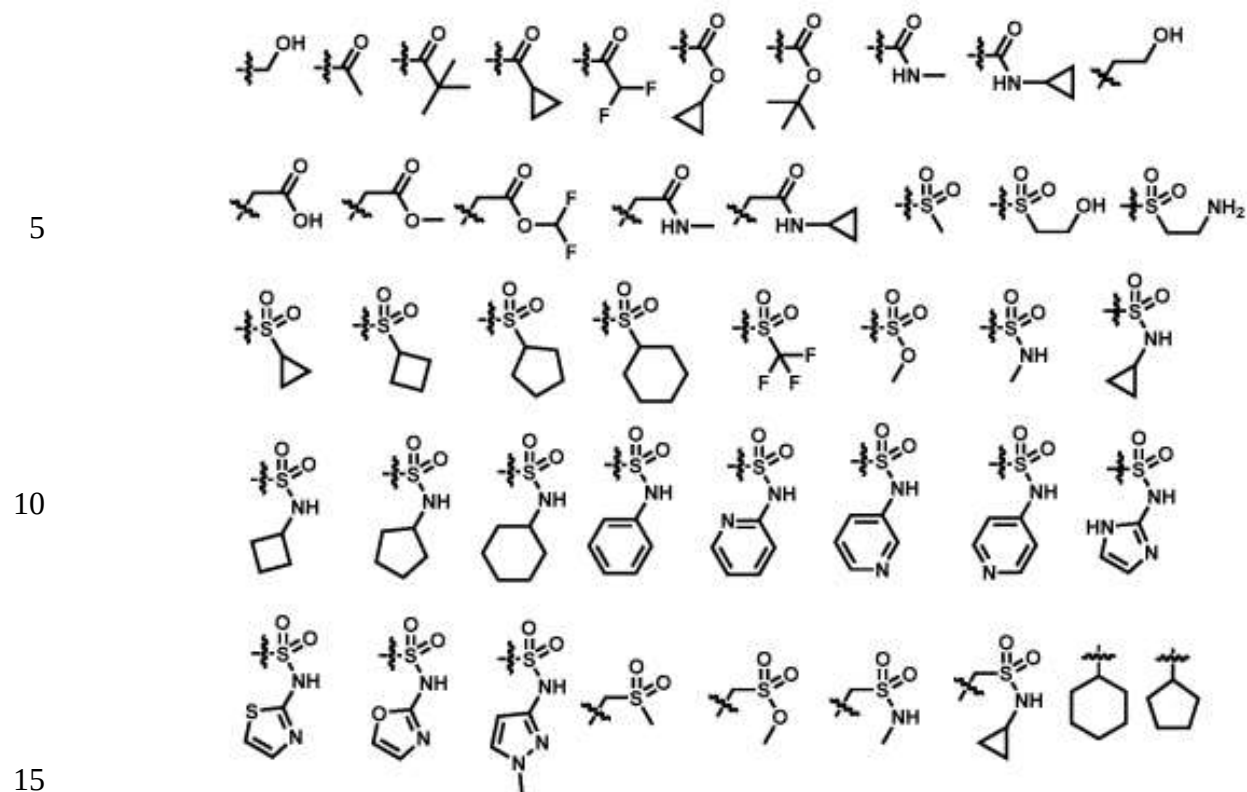


se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



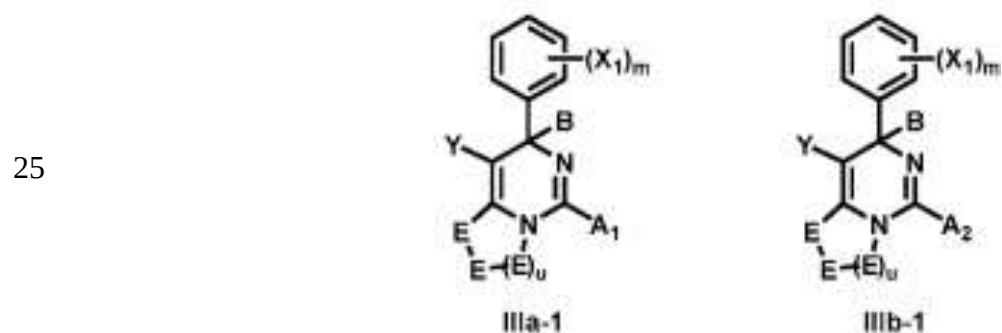
en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituye opcionalmente; los sustituyentes preferidos incluyen halo, $-OR_{11}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-CN$, $-CO_2R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, metilo sustituido opcionalmente y fenilo sustituido opcionalmente; y R_{11} , R_{12} , R_3 , R_5 y m' son como se definió previamente.

Alternativamente, R_5 y R_{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente. Con mayor preferencia, R_5 se selecciona de los grupos que se exponen más abajo:



en donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente se sustituyen opcionalmente cuando es posible; los sustituyentes preferidos incluyen halo, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, -CN, -CO₂R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, metilo sustituido opcionalmente y fenilo sustituido opcionalmente. En otra modalidad, R₅ es -SO₂NH₂.

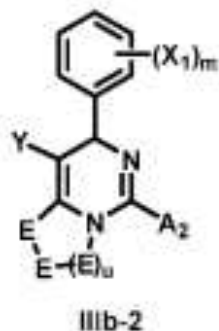
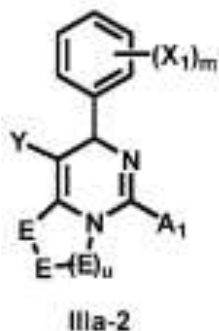
20 En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-1) o (IIIb-1), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,



en donde A₁, A₂, X₁, m, B, Y, E y u son como se definió previamente.

30 En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-2) o (IIIb-2), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,

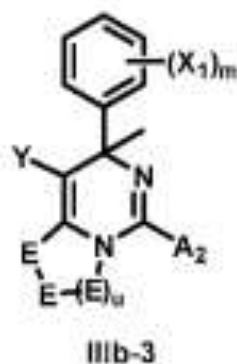
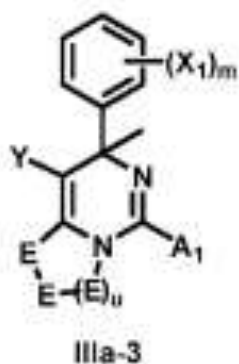
5



en donde A_1 , A_2 , X_1 , m , Y , E y u son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-3) o (IIIb-3), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,

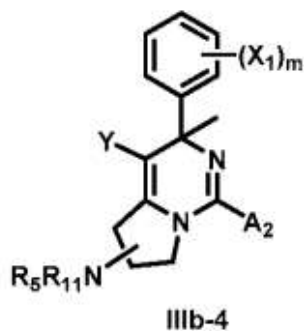
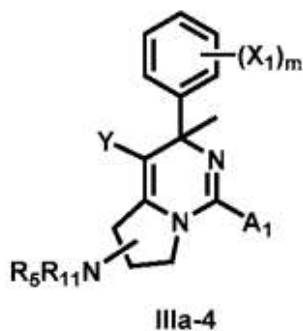
15



en donde A_1 , A_2 , X_1 , m , Y , E y u son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-4) o (IIIb-4), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,

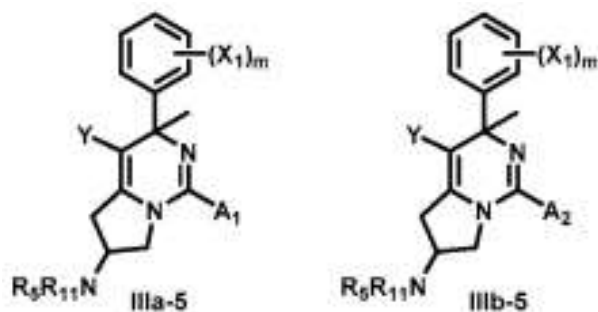
25



en donde A_1 , A_2 , X_1 , m , R_5 y R_{11} son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-4) o (IIIb-4), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde A_1 , A_2 , X_1 , m , R_5 y R_{11} son como se

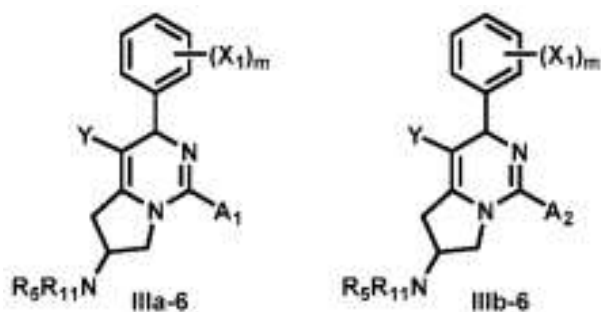
definió previamente, y Y es azolilo sustituido opcionalmente. Preferentemente Y es pirazolilo u oxazolilo sustituido opcionalmente.



en donde A₁, A₂, X₁, m, Y, R₅ y R₁₁ son como se definió previamente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-5) o (IIIb-5), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde A₁, A₂, X₁, m, R₅ y R₁₁ son como se definió previamente, y Y es azolilo sustituido opcionalmente. Preferentemente Y es pirazolilo u oxazolilo sustituido opcionalmente.

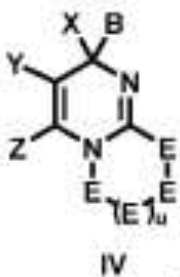
En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-6) o (IIIb-6), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,



en donde A₁, A₂, X₁, m, Y, R₅ y R₁₁ son como se definió previamente.

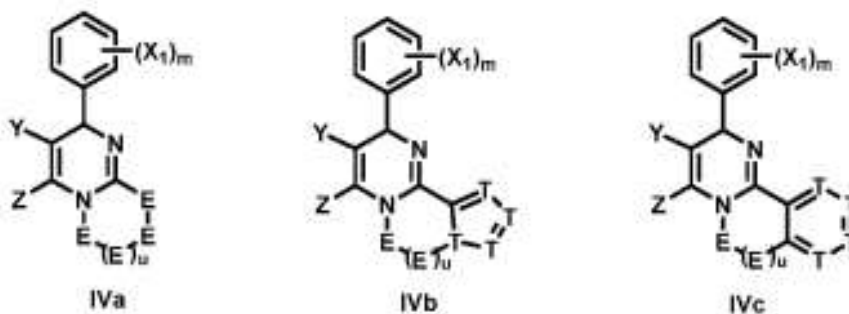
En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-6) o (IIIb-6), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde A₁, A₂, X₁, m, R₅ y R₁₁ son como se definió previamente, y Y es azolilo sustituido opcionalmente. Preferentemente Y es pirazolilo u oxazolilo sustituido opcionalmente.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IV), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,



en donde, B, X, Y, Z, E y u son como se definió previamente.

En aún otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc), o una sal aceptable farmacéuticamente de este,



en donde cada T es independientemente $-CR_{15}$ o N; X_1 , m, Y, Z, E, u y R_{15} son como se definió previamente. Preferentemente, R_{15} es H, halo, metilo o CF_3 .

Se apreciará que la descripción de la presente invención en la presente descripción debe interpretarse en concordancia con las leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier ubicación dada.

Todavía se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas, diastereoisoméricas y ópticamente activas. Se apreciará aún que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Todos los tautómeros se consideran que están dentro del alcance de la presente invención.

En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del VHB mediante la interrupción, aceleración, reducción, retraso y/o inhibición del ensamblaje normal de la cápsida viral y/o desensamblar partículas inmaduras o maduras, e inducir así una morfología aberrante de la cápsida y conducir a efectos antivirales como la interrupción del ensamblaje y/o desensamblaje del virión, la maduración del virión y/o la salida del virus. En una modalidad, un disruptor del ensamblaje de la cápsida interactúa con la cápsida viral madura o inmadura para perturbar la

estabilidad de la cápsida, y afectar así el ensamblaje y/o desensamblaje. En otra modalidad, un disruptor del ensamblaje de la cápsida perturba el plegamiento de la proteína y/o puentes de sal necesarios para la estabilidad, la función y/o morfología normal de la cápsida viral, lo que interrumpe y/o acelera de esta manera el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida. En aún otra modalidad,

5 los compuestos de la invención se unen a la cápsida y alteran el metabolismo de las poliproteínas y precursores celulares, lo que conduce a una acumulación anormal de monómeros proteicos y/u oligómeros y/o partículas anormales, lo que causa toxicidad celular y muerte de las células infectadas. En otra modalidad, los compuestos de la invención causan la falla de la formación de la cápsida de estabilidad óptima, lo que afecta la separación eficaz y/o desensamblaje del virus (por

10 ejemplo, durante la infectividad).

En una modalidad, los compuestos de la invención interrumpen y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida cuando la proteína de la cápsida es inmadura. En otra modalidad, los compuestos de la invención interrumpen y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida cuando la proteína de la cápsida está madura. En aún otra modalidad, los compuestos de la invención

15 interrumpen y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida durante la infectividad viral. En aún otra modalidad, la interrupción y/o aceleración del ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida atenúa la infectividad viral del VHB y/o reduce la carga viral. En aún otra modalidad, la interrupción, aceleración, inhibición, retraso y/o reducción del ensamblaje y/o el desensamblaje de la cápsida erradica el virus del organismo huésped. En aún otra modalidad, la erradicación del VHB

20 de un huésped evita ventajosamente la necesidad de una terapia crónica a largo plazo y/o reduce la duración de la terapia a largo plazo.

En una modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción son adecuados para una monoterapia y son eficaces contra cepas de VHB naturales o nativas y contra cepas de VHB resistentes a fármacos conocidos actualmente. En otra modalidad, los compuestos descritos en la

25 presente descripción son adecuados para su uso en una terapia de combinación.

En otra modalidad, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para modular (por ejemplo, inhibir, interrumpir o acelerar) la actividad del ADNccc del VHB. En aún otra modalidad, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para disminuir o prevenir la formación del ADNccc del VHB. En otra modalidad, el agente terapéutico adicional se selecciona de terapias

30 de modulador inmunitario o estimulador inmunitario, que incluyen el activador de respuesta de células T AIC649 y agentes biológicos que pertenecen a la clase del interferón, tales como el interferón alfa 2a o 2b o interferones modificados tales como el interferón pegilado, alfa 2a, alfa 2b,

lambda; o moduladores de TLR tales como agonistas de TLR-7 o agonistas de TLR-9; o vacunas terapéuticas para estimular una respuesta inmunitaria específica de VHB, tales como partículas similares a virus compuestas de HBcAg y HBsAg, complejos inmunitarios de HBsAg y HBsAb, o proteínas recombinantes que comprenden HBx, HBsAg y HBcAg en el contexto de un vector de levadura; o activador de inmunidad tales como SB-9200 de ciertos sensores de ARN viral celular tales como RIG-I, NOD2 y proteína MDA5, o ARN de interferencia (ARNi) o ARN de interferencia pequeño (ARNip) tales como ARC-520, ARC-521, ARB-1467 y ALN-HBV ARNi, o agentes antivirales que bloquean la entrada o maduración viral o se dirigen a la polimerasa del VHB, tales como inhibidores de la polimerasa nucleósidos o nucleótidos o no-nucleós(t)idos, y agentes de mecanismos distintos o desconocidos lo que incluye agentes que interrumpen la función de otras proteína(s) virales esenciales o proteínas hospedadoras requeridas para la replicación o persistencia del VHB, tales como REP 2139. En una modalidad de la terapia de combinación, el inhibidor de la transcriptasa inversa es al menos uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Stavudina, Lamivudina, Aba-cavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, tenofovir, adefovir, PMPA, cidofovir, efavirenz, nevirapina, delavirdina o etravirina.

En otra modalidad de la terapia de combinación, el agonista de TLR-7 se selecciona del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina), AZD 8848 (metil[3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil)propil] amino Imetil)fenil] acetato), GS-9620 (4-Amino-2-butoxi-8-[3-(1-pirrolidinilmetil)bencil]-7,8-dihidro-6(5H)-pteridinona) y RO6864018.

En una modalidad de estas terapias de combinación, el compuesto y el agente terapéutico adicional se formulan conjuntamente. En otra modalidad, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran conjuntamente.

En otra modalidad de la terapia de combinación, la administración del compuesto de la invención permite la administración del agente terapéutico adicional a una dosis o frecuencia más baja en comparación con la administración de al menos un agente terapéutico adicional solo que se requiere para lograr resultados similares para tratar profilácticamente una infección por VHB en un individuo que necesita de esto.

En otra modalidad de la terapia de combinación, antes de administrar la cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto de la invención, se conoce que el individuo es refractario a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón,

inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de cápsida diferente, compuestos antivirales de mecanismos diferentes o desconocidos, y sus combinaciones.

En aún otra modalidad del método, la administración del compuesto de la invención reduce la carga viral en el individuo en mayor medida en comparación a la administración de un compuesto

5 seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de la cápsida diferente, compuestos antivirales de mecanismo diferente o desconocido, y sus combinaciones.

En otra modalidad, la administración del compuesto de la invención provoca una menor incidencia de mutaciones virales y/o resistencia viral que la administración de un compuesto seleccionado del

10 grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de la cápsida diferente, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y sus combinaciones.

Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente invención son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agentes farmacéuticos.

15 Definiciones

Más abajo se mencionan las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de esta descripción y las reivindicaciones, a menos que se limite de cualquier otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

20 El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos mono- o policíclicos que comprenden al menos un anillo aromático, lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo. Un arilo policíclico es un sistema de anillos policíclicos que comprende al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o sus combinaciones.

25 El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical aromático mono- o policíclico que tiene uno o más átomos del anillo seleccionados de S, O y N; y los átomos del anillo restantes son carbono, en donde cualquier N o S contenido dentro del anillo puede oxidarse opcionalmente. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, 30 furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo. Un heteroarilo policíclico puede comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o sus combinaciones.

De acuerdo con la invención, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no.

El término “arilo bicíclico” o “heteroarilo bicíclico” se refiere a un sistema de anillos que consiste de dos anillos en donde al menos un anillo es aromático; y los dos anillos pueden fusionarse o unirse covalentemente.

- 5 El término "grupo azol", como se usa en la presente, se refiere a un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Los grupos azol preferidos contienen un átomo de nitrógeno y al menos un heteroátomo adicional, preferentemente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos azol incluyen, pero no se limitan a pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo. Un grupo azol se denomina "orto" sustituido en referencia a dos sustituyentes que están en átomos adyacentes del anillo. Un grupo azol se denomina "meta" sustituido en referencia a dos sustituyentes que no están en posiciones adyacentes del anillo.

- 15 El término "azol bicíclico" o "grupo azol bicíclico" se refiere a un sistema de anillo aromático que consiste de dos anillos en donde al menos un anillo es un grupo azol; y los dos anillos pueden fusionarse o unirse covalentemente. Los grupos azol bicíclicos preferidos son aquellos en los que un anillo de azol se fusiona con un anillo aromático o heteroaromático de seis miembros. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, imidazolopiridilo, pirazolopiridilo, tiazolopiridilo, oxazolopiridilo, isoxazolopiridilo, triazolopiridilo y tetrazolopiridilo.

- 20 El término “alquilo” como se usa en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada. "Alquilo de C₁-C₄" "alquilo de C₁-C₆", "alquilo de C₁-C₈", "alquilo de C₁-C₁₂", "alquilo de C₂-C₄" o "alquilo de C₃-C₆" se refieren a grupos alquilo que contienen uno a cuatro, uno a seis, uno a ocho, uno a doce, 2 a 4 y 3 a 6 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo de C₁-C₈ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo y octilo.

- 25 El término “alquenilo” como se usa en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. "Alquenilo de C₂-C₈", "alquenilo de C₂-C₁₂", "alquenilo de C₂-C₄", "alquenilo de C₃-C₄" o "alquenilo de C₃-C₆" se refieren a grupos alquenilo que contienen de dos a ocho, de dos a doce, dos a cuatro, tres a cuatro o tres a seis átomos de carbono respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término “alquinilo” como se usa en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. "Alquinilo de C₂-C₈", "alquinilo de C₂-C₁₂", "alquinilo de C₂-C₄", "alquinilo de C₃-C₄" o "alquinilo de C₃-C₆" se refieren a grupos alquinilo que contienen de dos a ocho, de dos a doce, dos a cuatro, tres a cuatro o tres a seis átomos de carbono respectivamente. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico o un sistema espiro, en puente o fusionado a un grupo bi- o tricíclico, y los átomos de carbono pueden oxo-sustituirse opcionalmente o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen cicloalquilo de C₃-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈ y cicloalquilo de C₄-C₇. Los ejemplos de cicloalquilo de C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, 4-metilen-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.5]octilo, 3-metilenbiciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.4]nonanilo y similares.

El término “cicloalquenilo”, como se usa en la presente, se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico o un sistema espiro, en puente o fusionado a un grupo bi- o tricíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y los átomos de carbono pueden oxo-sustituirse opcionalmente o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen grupos cicloalquenilo de C₃-C₁₂, cicloalquenilo de C₃-C₈ o cicloalquenilo de C₅-C₇. Los ejemplos de cicloalquenilo de C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[3.1.0]hex-2-enilo, espiro[2.5]oct-4-enilo, espiro[4.4]non-1-enilo, biciclo[4.2.1]non-3-en-9-ilo y similares.

Como se usa en la presente, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo funcional en donde una cadena de alquileo se une a un grupo arilo, por ejemplo, -CH₂CH₂-fenilo. El término “arilalquilo sustituido” se refiere a un grupo funcional arilalquilo en el que el grupo arilo se sustituye. De manera similar, el término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo funcional en donde una cadena de alquileo se une a un grupo heteroarilo. El término “heteroarilalquilo sustituido” se refiere a un grupo funcional heteroarilalquilo en el que el grupo heteroarilo se sustituye.

Como se usa en la presente, el término “alcoxi” empleado solo o en combinación con otros términos se refiere, a menos que se indique de cualquier otra manera, a un grupo alquilo que tiene el número

designado de átomos de carbono conectados al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Los alcoxi preferidos son alcoxi de (C_1 – C_3).

Se entiende que cualquier porción alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclico y cicloalquenilo descrita en la presente descripción también puede ser un grupo alifático o un grupo alicíclico.

Un grupo “alifático” es una porción no aromática compuesta de cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y contiene opcionalmente una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alifáticos son grupos funcionales, tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O, OH, NH, NH_2 , $C(O)$, $S(O)_2$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $OC(O)O$, $OC(O)NH$, $OC(O)NH_2$, $S(O)_2NH$, $S(O)_2NH_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)C(O)NH$, $NHS(O)_2NH$, $NHS(O)_2NH_2$, $C(O)NHS(O)_2$, $C(O)NHS(O)_2NH$ o $C(O)NHS(O)_2NH_2$, y similares, grupos que comprenden uno o más grupos funcionales, hidrocarburos no aromáticos (sustituidos opcionalmente), y grupos en donde uno o más carbonos de un hidrocarburo no aromático (sustituido opcionalmente) se reemplazan por un grupo funcional. Los átomos de carbono de un grupo alifático pueden oxo-sustituirse opcionalmente. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica, o una combinación de estas y preferentemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de los grupos de hidrocarburos alifáticos, como se usa en la presente, los grupos alifáticos incluyen expresamente, por ejemplo, alcoxialquilos, polialcoxialquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Los grupos alifáticos pueden sustituirse opcionalmente.

Los términos “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” pueden usarse indistintamente y se refieren a un anillo no aromático o un sistema espiro, en puente o fusionado a un grupo bi- o tricíclico, donde (i) cada sistema de anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillos puede ser saturado o insaturado (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternario opcionalmente, (v) cualquiera de los anillos anteriores pueden fusionarse a un anillo aromático, y (vi) los átomos restantes del anillo son átomos de carbono que pueden oxo-sustituirse opcionalmente o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo,

isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, 2-azabicyclo[2.2.1]-heptilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 5-azaespiro[2.5]octilo, 1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonanilo, 7-oxooxepan-4-ilo y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden sustituirse adicionalmente. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden unirse a C o a N (donde sea posible).

Se entiende que cualquier porción alquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclica, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclica, alifática o similares, descrita en la presente descripción también puede ser un grupo divalente o multivalente cuando se usan como un enlace para conectar dos o más grupos o sustituyentes, que pueden estar en el o los mismos átomos o en átomos diferentes. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la valencia de cualquiera de tales grupos a partir del contexto en el que aparece.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución por reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes lo que incluye, pero no se limita a, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, alquilo de C₁-C₁₂-; alquenilo de C₂-C₁₂-, alquinilo de C₂-C₁₂-, cicloalquilo de -C₃-C₁₂-, hidroxiprotectido, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, aminoprotectido, oxo, tioxo, alquilo de -NH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NH-C₂-C₈-, alquinilo de -NH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -NH-C₃-C₁₂-, arilo-NH-, heteroarilo-NH-, heterocicloalquilo-NH-, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, alquilo de -O-C₁-C₁₂-, alquenilo de -O-C₂-C₈-, alquinilo de -O-C₂-C₈-, cicloalquilo de -O-C₃-C₁₂-, arilo-O-, heteroarilo -O-, heterocicloalquilo-O-, alquilo de -C(O)-C₁-C₁₂-, alquenilo de -C(O)-C₂-C₈-, alquinilo de -C(O)-C₂-C₈-, cicloalquilo de -C(O)-C₃-C₁₂-, arilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, heterocicloalquilo-C(O)-, -CONH₂, alquilo de -CONH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -CONH-C₂-C₈-, alquinilo de -CONH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -CONH-C₃-C₁₂-, arilo-CONH-, heteroarilo-CONH-, heterocicloalquilo-CONH-, alquilo de -OCO₂-C₁-C₁₂-, alquenilo de -OCO₂-C₂-C₈-, alquinilo de -OCO₂-C₂-C₈-, cicloalquilo de -OCO₂-C₃-C₁₂-, arilo-OCO₂-, heteroarilo-OCO₂-, heterocicloalquilo-OCC-, alquilo de -CO₂-C₁-C₁₂-, alquenilo de -CO₂-C₂-C₈-, alquinilo de -CO₂-C₂-C₈-, cicloalquilo de -CO₂-C₃-C₁₂-, arilo-CO₂-, heteroarilo-CO₂-, heterocicloalquilo-CO₂-, -OCONH₂, alquilo de -OCONH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -OCONH-C₂-C₈-, alquinilo de -OCONH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -OCONH-C₃-C₁₂-, arilo-OCONH-, heteroarilo-OCONH-, heterocicloalquilo-OCONH-, -NHC(O)H, alquilo de -NHC(O)-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NHC(O)-C₂-C₈-, alquinilo de -NHC(O)-C₂-C₈-, cicloalquilo de -NHC(O)-C₃-C₁₂-, arilo-NHC(O)-, heteroarilo-NHC(O)-, heterocicloalquilo-NHC(O)-, alquilo de -NHCO₂-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NHCO₂-C₂-C₈-, alquinilo de -NHCC - C₂-C₈-, cicloalquilo de -NHCO₂-C₃-C₁₂-, arilo-NHCO₂-, heteroarilo-NHCO₂-, heterocicloalquilo-NHCC -

, -NHC(O)NH₂, alquilo de -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NHC(O)NH-C₂-C₈-, alquinilo de -NHC(O)NH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-, arilo-NHC(O)NH-, heteroarilo-NHC(O)NH-, heterocicloalquilo-NHC(O)NH-, NHC(S)NH₂, alquilo de -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NHC(S)NH-C₂-C₈-, alquinilo de -NHC(S)NH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-, arilo-NHC(S)NH-, heteroarilo-NHC(S)NH-, heterocicloalquilo-NHC(S)NH-, -NHC(NH)NH₂, alquilo de -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NHC(NH)NH-C₂-C₈-, alquinilo de -NHC(NH)NH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-, arilo-NHC(NH)NH-, heteroarilo-NHC(NH)NH-, heterocicloalquilo-NHC(NH)NH-, alquilo de -NHC(NH)-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NHC(NH)-C₂-C₈-, alquinilo de -NHC(NH)-C₂-C₈-, cicloalquilo de -NHC(NH)-C₃-C₁₂-, arilo-NHC(NH)-, heteroarilo-NHC(NH)-, heterocicloalquilo-NHC(NH)-, alquilo de -C(NH)NH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -C(NH)NH-C₂-C₈-, alquinilo de -C(NH)NH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -C(NH)NH-C₃-C₁₂-, arilo-C(NH)NH-, heteroarilo-C(NH)NH-, heterocicloalquilo-C(NH)NH-, alquilo de -S(O)-C₁-C₁₂-, alquenilo de -S(O)-C₂-C₈-, alquinilo de -S(O)-C₂-C₈-, cicloalquilo de -S(O)-C₃-C₁₂-, arilo-S(O)-, heteroarilo-S(O)-, heterocicloalquilo -S(O)-, -SO₂NH₂, alquilo de -SO₂NH-C₁-C₁₂-, alquenilo de -SO₂NH-C₂-C₈-, alquinilo de -SO₂NH-C₂-C₈-, cicloalquilo de -SO₂NH-C₃-C₁₂-, arilo-SO₂NH-, heteroarilo-SO₂NH-, heterocicloalquilo-SO₂NH-, alquilo de -NHSO₂-C₁-C₁₂-, alquenilo de -NHSO₂-C₂-C₈-, alquinilo de -NHSO₂-C₂-C₈-, cicloalquilo de -NHSO₂-C₃-C₁₂-, arilo-NHSO₂-, heteroarilo-NHSO₂-, heterocicloalquilo-NHSO₂-, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, cicloalquilo de -C₃-C₁₂-, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxy, -SH, alquilo de -S-C₁-C₁₂-, alquenilo de -S-C₂-C₈-, alquinilo de -S-C₂-C₈-, cicloalquilo de -S-C₃-C₁₂-, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo o metiltiometilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos, cicloalquilos y similares pueden sustituirse adicionalmente.

El término “halo” o halógeno” solo o como parte de otro sustituyente, como se usa en la presente, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “sustituido opcionalmente”, como se usa en la presente, significa que el grupo referenciado puede sustituirse o no. En una modalidad, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con cero sustituyentes, es decir, el grupo referenciado no se sustituye. En otra modalidad, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con uno o más grupos adicionales individualmente y se selecciona independientemente de los grupos descritos en la presente descripción.

El término “hidrógeno” incluye hidrógeno y deuterio. Además, la mención de un átomo incluye otros isótopos de ese átomo siempre que el compuesto resultante sea aceptable farmacéuticamente.

El término “grupo activante de hidroxilo”, como se usa en la presente, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica que activa un grupo hidroxilo de manera que salga durante los procedimientos de síntesis tal como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los ejemplos de un grupo activante de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

El término “hidroxilo activado”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activante de hidroxilo, como se definió anteriormente, lo que incluye grupos mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

El término “grupo protector de hidroxilo” como se usa en la presente, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica que protege un grupo hidroxilo contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de hidroxilo como se describe en la presente descripción puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo como se conocen en la técnica se describen en general en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3ra edición, John Wiley & Sons, New York (1999).

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, terc-butoxi-carbonilo, isopropoxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, alilo, bencilo, trifenil-metil (tritilo), metoximetilo, metiltiometil, benciloximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, metanosulfonilo, trimetilsililo, triisopropilsililo y similares.

El término "hidroxilo protegido", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, lo que incluye grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo, por ejemplo.

El término “grupo hidroxilo profármaco”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo proporción que se conoce en la técnica por cambiar las propiedades fisicoquímicas, y por tanto las propiedades biológicas de un fármaco parental de una manera transitoria mediante el cubrimiento o enmascaramiento del grupo hidroxilo. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo hidroxilo profármaco como se describe en la presente descripción debe ser capaz de revertirse a grupo hidroxilo in vivo. Los grupos de profármacos hidroxilo como se conocen en la técnica se

describen en general en Kenneth B. Sloan, Prodrugs. Topical and Ocular Drug Delivery. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; volumen 53), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1992).

El término “grupo protector de amino”, como se usa en la presente, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica que protege un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de amino como se describe en la presente descripción puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de amino como se conocen en la técnica se describen en general en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 3ra edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares.

El término “amino protegido”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se definió anteriormente.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El término "solvente aprótico," como se usa en la presente, se refiere a un solvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como un donante de protones.

Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Dichos compuestos se conocen bien por los expertos en la técnica, y será obvio para los expertos en la técnica que pueden preferirse solventes individuales o mezclas de estos para compuestos y condiciones de la reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de los solventes apróticos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification. 4ta edición, editado por John A. Riddick y otros, Vol. II, en Techniques of Chemistry Series. John Wiley & Sons, NY, 1986.

El término “solvente prótico”, como se usa en la presente, se refiere a un solvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol y similares. Dichos solventes se conocen bien por los expertos en la técnica, y será obvio para los expertos en la técnica que solventes individuales o mezclas de estos pueden preferirse para compuestos y condiciones de reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de solventes protogénicos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*. 4ta edición, editada por John A. Riddick y otros, Vol. II, en *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término “estable”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su producción y que mantiene la integridad del compuesto por un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en la presente descripción (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede apreciar el experto, otros métodos para sintetizar los compuestos de la fórmula en la presente descripción serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternos para producir los compuestos deseados. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*. 2^{da} Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3ra Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de estos.

El término “sujeto”, como se usa en la presente, se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Con mayor preferencia, el mamífero es un ser humano. Un sujeto se refiere además, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, ganado, cerdos, conejillos de India, peces, aves y similares.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse mediante la unión de grupos funcionales adecuados para aumentar propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones se conocen en la técnica y pueden incluir las que aumentan la penetración biológica a un sistema biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumento de la
5 disponibilidad oral, aumento de la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteración del metabolismo y alteración de la tasa de excreción.

Los compuestos descritos en la presente descripción contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para los
10 aminoácidos. La presente invención se destina a incluir todos estos isómeros posibles, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o mediante la resolución de las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo en presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización
15 repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas que conocen los expertos en la técnica. Otros detalles respecto a las resoluciones pueden encontrarse en Jacques, y otros, Enantiomers. Racemates y Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los
20 compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z o isómeros cis y trans. Igualmente, se pretende que se incluyan además todas las formas tautoméricas. Los tautómeros pueden ser cíclicos o acíclicos. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente descripción se selecciona solo por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por lo tanto un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace
25 carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en la presente descripción como trans puede ser cis, trans, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir además en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debido a una rotación restringida alrededor de un simple enlace asimétrico, por ejemplo debido a un impedimento estérico
30 o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de estos.

Como se usa en la presente, el término "sal aceptable farmacéuticamente," se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros describen sales aceptables farmacéuticamente en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente al hacer reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero no se limitan a, las sales por adición de ácido no tóxicas que son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero no se limitan a, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales aceptables farmacéuticamente incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Como se usa en la presente, el término "éster aceptable farmacéuticamente" se refiere a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se metabolizan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal de este. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos aceptables farmacéuticamente, particularmente ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanico y alcanodioico, en los cuales cada porción alquilo o alquenoilo

tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores o excipientes aceptables farmacéuticamente.

Como se usa en la presente, el término "portador o excipiente aceptable farmacéuticamente" significa un relleno, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación, sólido, semisólido o líquido, no tóxico e inerte de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores aceptables farmacéuticamente son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, también pueden estar presentes en la composición conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante aerosol de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración por inyección.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo convencional no tóxico aceptable farmacéuticamente. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones aceptables farmacéuticamente para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables farmacéuticamente. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ácidos grasos de ésteres de sorbitán y mezclas de éstos. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir, además, adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión, solución o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y U.S.P. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando lo que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través del filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un fármaco, frecuentemente es conveniente ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. Por tanto la tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retardada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se crean mediante la formación de

matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicolida. En dependencia de la relación del fármaco respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan mediante el atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse por mezclado de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como la manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte aceptables farmacéuticamente, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender, además, agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse además como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, pastillas recubiertas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacantes y también pueden ser de una composición que ellas liberan el o los

ingredientes activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador aceptable farmacéuticamente y cualquier conservante o tampón necesarios según pueda requerirse. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan la formulación oftálmica, gotas para los oídos, ungüentos para los ojos, polvos y soluciones.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animal y vegetal, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarbonos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden obtenerse al disolver o dispensar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse al proporcionar una membrana que controla la velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

Para la administración pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante la administración directa por ejemplo, la inhalación en el sistema respiratorio. Las formas de partículas sólidas o líquidas del compuesto activo que se preparan para la práctica de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe después de la inhalación y hacia los bronquios y alveolos de los pulmones. La administración de productos terapéuticos en aerosol, particularmente antibióticos en aerosol, se conoce en la técnica (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Núm. 5,767,068 de Van Devanter y otros, la Patente de Estados Unidos Núm. 5,508,269 de Smith y otros, y el documento

WO 98/43650 de Montgomery, todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia).

Actividad Antiviral

Una cantidad o dosis inhibitoria de los compuestos de la presente invención puede estar en el
5 intervalo de aproximadamente 0.01 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las cantidades o dosis inhibitorias variarán además en dependencia de la vía de administración, así como también de la posibilidad de uso conjunto con otros agentes.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales, las
10 afecciones se tratan o previenen en un paciente tal como un ser humano u otro animal mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la invención, en cantidades tales y durante un tiempo tal según sea necesario para lograr el resultado deseado.

Por una "cantidad eficaz terapéuticamente" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, a una relación
15 beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto o siente el efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis eficaces
20 variarán, además, en dependencia de la vía de administración, así como también de la posibilidad de uso conjunto con otros agentes. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz terapéuticamente específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, lo que incluye el trastorno que se trata y la gravedad
25 del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

30 La dosis diaria total de los compuestos de esta invención que se administran a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas pueden ser en cantidades, por ejemplo, de 0.01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente de 0.1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis

únicas pueden contener tales cantidades o submúltiplos de estas para obtener la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,000 mg del (de los) compuesto(s) de esta invención por día en dosis única o múltiples.

Los compuestos de la presente invención descritos en la presente descripción pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1,000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requerimientos del fármaco en particular. Los métodos en la presente descripción contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición del compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con excipientes o portadores farmacéuticos para producir una única forma de dosificación variará en dependencia del huésped tratado y el modo de administración en particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % del compuesto activo (p/p).

Alternativamente, tales preparaciones pueden contener de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % del compuesto activo.

Pueden requerirse dosis menores o mayores que las mencionadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, lo que incluye la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas, y el criterio del médico responsable.

Tras la mejora de una afección del paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera necesario.

Subsecuentemente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en

función de los síntomas, a un nivel al que se mantiene la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

5 Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula descrita en la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben presentarse a niveles de dosificación entre aproximadamente 1 y 100 %, y con mayor preferencia entre aproximadamente 5 y 95 % de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse separadamente, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los
10 compuestos de esta invención. Alternativamente, los agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una sola composición. Dichos “agentes terapéuticos o profilácticos adicionales” incluyen pero no se limitan a, terapias inmunitarias (por ejemplo, interferón), vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINE, broncodilatadores tales como agonistas beta-
15 2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo, teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por ejemplo, antagonistas de ICAM), antioxidantes (por ejemplo, N-acetilcisteína), agonistas de citocinas, antagonistas de citocinas, tensoactivos pulmonares y/o agentes antimicrobianos y antivirales (por ejemplo, ribavirina y amantidina). Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse, además, en
20 combinación con la terapia génica de reemplazo.

Terapia de combinación y alternancia

Se ha reconocido que las variantes resistentes a fármacos de VIH, VHB y VHC pueden emerger después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a fármacos se produce más típicamente por la mutación de un gen que codifica una proteína tal como una enzima que se
25 usa en la replicación viral, y más típicamente en el caso del VIH, la transcriptasa inversa, proteasa o ADN polimerasa, y en el caso del VHB, la ADN polimerasa, o en el caso del VHC, la ARN polimerasa, proteasa o helicasa. Recientemente, se ha demostrado que la eficacia de un fármaco contra una infección por VIH puede prolongarse, aumentarse, o restablecerse mediante la administración del compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizás tercer
30 compuesto antiviral que induce una mutación diferente de la provocada por el fármaco principal. Los compuestos pueden usarse para la combinación y se seleccionan del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa de VHB, interferón, moduladores de TLR tal como agonistas de TLR-7

o agonistas de TLR-9, vacunas terapéuticas, activador inmunitario de determinados sensores de ARN virales celulares, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de la cápsida diferente, compuestos antivirales de mecanismo diferente o desconocido y sus combinaciones.

- 5 Alternativamente, la farmacocinética, la biodistribución, u otro parámetro del fármaco puede alterarse por dicha terapia de combinación o alternancia. En general, la terapia de combinación se prefiere típicamente sobre la terapia de alternancia porque induce múltiples estresores simultáneos sobre el virus.

Los compuestos preferidos para la terapia de combinación o alternancia para el tratamiento de VHB
10 incluyen 3TC, FTC, L-FMAU, interferón, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina (L-dT), valtorcitabina (3'-valinil L-dC), β -D-dioxolanil-guanina (DXG), β -D-dioxolanil-2.6-diaminopurina (DAPD), y β -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP), famciclovir, penciclovir, lobucavir, ganciclovir, y ribavirina.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas modalidades preferidas, no se pretende
15 limitarla a ellas, sino que más bien los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones en ellas que están dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Abreviaturas

Las abreviaturas que pueden usarse en las descripciones del esquema y los ejemplos que le continúan
20 son: Ac para acetilo; AcOH para ácido acético; AIBN para azobisisobutironitrilo; BINAP para 2.2'-bis(difenilfosfino)-1.1'-binaftilo; Boc2O para di-terc-butil-dicarbonato; Boc para t-butoxicarbonilo; Bpoc para 1-metil-1-(4-bifenilil)etil carbonilo; Bz para benzoilo; Bn para bencilo; BocNHOH para terc-butil N-hidroxi carbamato; t-BuOK para terc-butóxido de potasio; Bu3SnH para hidruro de tributilestaño; BOP para hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio;
25 Salmuera para solución de cloruro de sodio en agua; BSA para N, O-bis(trimetilsilil)acetamida; CDI para carbonildiimidazol; DCM o CH₂Cl₂ para diclorometano; CH₃ para metilo; CH₃CN para acetonitrilo; CS₂CO₃ para carbonato de cesio; CuCl para cloruro de cobre (I); CuI para yoduro de cobre (I); dba para dibencilideno acetona; dppb para difenilfos-finobutano; DBU para 1.8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno; DCC para N,N'-diciclohexil-carbodiimida; DEAD para dietilazodicarboxilato; DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA o (i-Pr)₂EtN para N,N,-diisopropiletil amina; Periodinano de Dess-Martin para 1,1,1-tris(acetiloxi)-1, 1-dihidro-1.2-benziodoxol-3-(1H)-ona; DMAP para 4-dimetilamino-piridina; DME para 1.2-dimetoxietano; DMF

para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; DMT para di(p- metoxifenil)-fenilmetilo o dimetoxi-tritilo; DPPA para difenilfosforil azida; EDC para N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; EDC HCl para clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; Et2O para dietil éter; HATU para el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio; HCl para cloruro de hidrógeno; HOBT para 1-hidroxibenzotriazol; K₂CO₃ para carbonato de potasio; n-BuLi para n-butil litio; i-BuLi para i-butil litio; t-BuLi para t-butil litio; PhLi para fenil litio; LDA para diisopropilamida de litio; LiTMP para el 2,2,6,6-tetrametil-piperidinato de litio; MeOH para metanol; Mg para el magnesio; MOM para metoximetilo; Ms para mesilo o -SO₂-CH₃; MS2O para anhídrido metanosulfónico o mesil anhídrido; MTBE para t-butil metil éter; NaN(TMS)₂ para bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaCl para cloruro de sodio; NaH para hidruro de sodio; NaHCO₃ para bicarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio; Na₂CO₃ para carbonato de sodio; NaOH para hidróxido de sodio; Na₂SO₄ para sulfato de sodio; NaHSO₃ para bisulfito de sodio o hidrógeno sulfito de sodio; Na₂S₂O₃ para tiosulfato de sodio; NH₂NH₂ para hidracina; NH₄HCO₃ para bicarbonato de amonio; NH₄Cl para cloruro de amonio; NMO para N-óxido de N-metilmorfolina; NaIO₄ para periodato de sodio; Ni para el níquel; OH para hidroxilo; OsO₄ para tetróxido de osmio; PPA para el ácido polifosfórico; PTSA para el ácido p-toluensulfónico; PPTS para piridinio p-toluensulfonato; PhI(OPiv)₂ para Bis(terc-butilcarboniloxi)yodobenceno; Rh₂(Esp)₂ para Bis[rodio(ácido a,a,a', a'-tetrametil-1.3-bencenopropiónico)]; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; TEA o Et₃N para trietilamina; TES para trietilsililo; TESCl para cloruro de trietilsililo; TESOTf para trifluorometanosulfonato de trietilsililo; AGT para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; TMEDA para N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina; TPP o PPh₃ para trifenilfosfina; Troc para 2,2,2-tricloroetil carbonilo; Ts para tosilo o -SO₂-C₆H₄CH₃; TS₂O para anhídrido tolilsulfónico o anhídrido de tosilo; TsOH para ácido p-tolilsulfónico; Pd para paladio; Ph para fenilo; POPd para dihidrógeno diclorobis(di-terc-butilfosfinito-KP)paladato(II); Pd₂(dba)₃ para tris(diben-zylideneacetona) dipaladio (0); Pd(PPh₃)₄ para tetrakis (trifenilfosfina)-paladio (0); PdCl₂(PPh₃)₂ para trans-diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II); Pt para platino; Rh para el rodio; rt para temperatura ambiente; Ru para rutenio; TBS para terc-butil dimetilsililo; TMS para trimetilsililo; o TMSCl para cloruro de trimetilsililo.

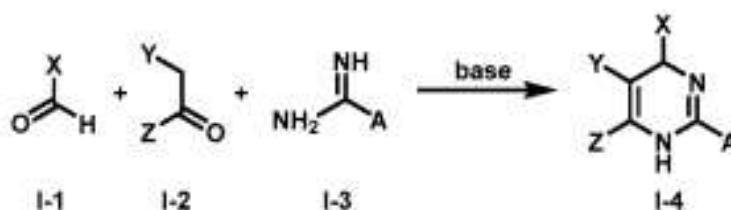
30 Métodos de síntesis

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor junto con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos

de la invención. Estos esquemas tienen un propósito ilustrativo, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los solventes, reactivos o condiciones de la reacción equivalentes, similares, o adecuados pueden sustituirse por los solventes, reactivos, o condiciones de la reacción en particular descritos en la presente descripción sin apartarse del alcance general del método de síntesis.

- 5 La naturaleza del grupo B en la Fórmula I tendrá un efecto significativo en la elección de los métodos de síntesis, como se demuestra más abajo:

Esquema 1

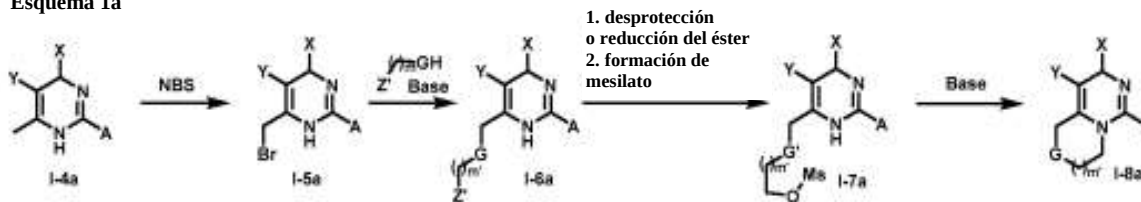


Cuando B en la Fórmula I es un hidrógeno, se muestra un método ilustrativo en el Esquema 1, el X, A, Y, Z se definen como anteriormente para la Fórmula I. El material de partida aldehído I-1, una cetona 1-2 en donde Y es un grupo de extracción de electrones, tal como un éster, o un grupo aromático (el arilo o heteroarilo deseado) y una amidina 1-3 están todos disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica. El núcleo de dihidropirimidina 1-4 puede prepararse en un proceso en cascada a partir de un aldehído 1-1, una cetona 1-2 y una amidina 1-3 (o su sal) en presencia de una base adecuada tal como el acetato de potasio o el bicarbonato de potasio en un solvente como metanol o trifluoroetanol. Más frecuentemente, se requiere una temperatura elevada para esta transformación. A partir de este núcleo 1-4, A, X, Y, Z podrían manipularse individualmente y convertirse en variedades de grupos funcionales.

Por ejemplo, cuando Z en 1-4 es un metilo, este metilo puede funcionalizarse después fácilmente. Un ejemplo específico se muestra en el esquema 1a, cuando I-4a se trata con NBS, se obtendrá el bromuro de metilo I-5. El bromuro puede desplazarse con nucleófilos. Por lo tanto, cuando I-5a reacciona con varias moléculas bifuncionales $Z'(\text{CH}_2)_m\text{GH}$, en las que GH es un nucleófilo, tal como una amina, un alcohol o un malonato; Z' es el precursor de un grupo saliente, tal como un hidroxilo protegido o un éster, en presencia de una base adecuada tal como TEA o piridina, proporcionará una estructura más complicada I-6a. A continuación, la Z' se convierte en un grupo saliente deseado ya sea mediante desprotección o reducción para liberar el alcohol, seguido de la formación de mesilato para proporcionar el I-7a. Alternativamente, puede usarse bromuro o tosilato. Cuando el I-7a se trata

con una base, como TEA o K_2CO_3 , en un solvente adecuado tal como THF, el acetonitrilo o el DMF proporcionarán el producto ciclado I-8a.

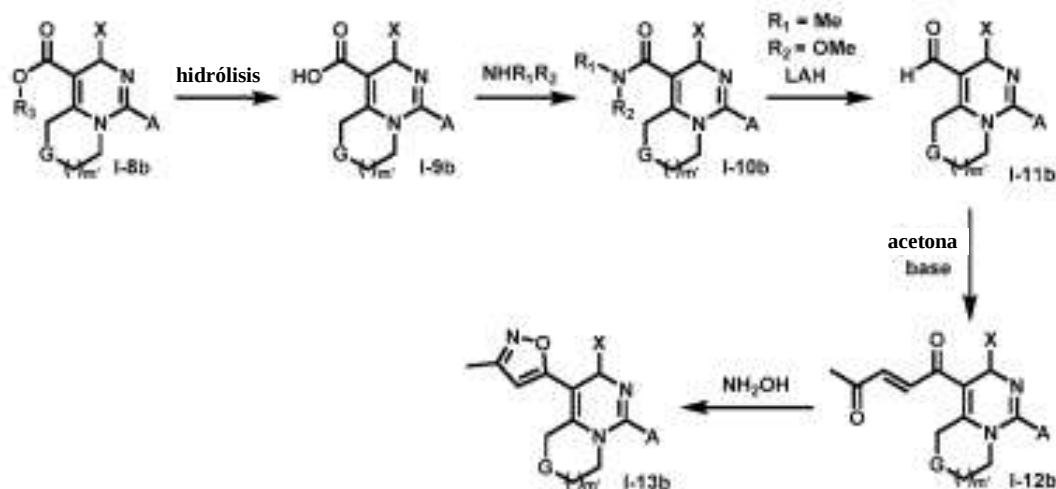
Esquema 1a



A continuación, Y en la fórmula I-8a puede manipularse aún más. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1b, en donde Y es un éster, R_3 es como se definió anteriormente. En el caso de que R_3 es t-butilo o alilo, entonces el éster I-8b puede convertirse en un intermediario de ácido carboxílico avanzado I-9b cuando se trata con ácido fuerte (HCl o TFA) o $Pd(PPh_3)_4$ /Morfolina, respectivamente. Mediante el aprovechamiento de este ácido carboxílico como un intermediario clave, pueden generarse varios grupos funcionales a partir de él. Un ejemplo específico se muestra en el mismo esquema, este ácido carboxílico se convierte en el cloruro de acilo seguido por un tratamiento con aminas para proporcionar la amida I-10b. Alternativamente, esta transformación también puede completarse en presencia de un reactivo de deshidratación como EDC o DCC, así como también una base como TEA, DIPEA. Cuando R_1 y R_2 son hidrógeno, esta amida, cuando se trata con un reactivo de deshidratación como el TFAA, producirá un nitrilo. Este nitrilo puede servir como intermediario avanzado para azoles.

Cuando R_1 es metilo, R_2 es metoxilo, se obtiene una amida de Weinreb. En la siguiente etapa, esta amida de Weinreb se reduce a un aldehído o se hace reaccionar con todo tipo de reactivo de Grignard ofrecerá varias cetonas, que podrían servir como intermedios de etapas posteriores para la manipulación de grupos funcionales adicionales para un heteroarilo más complicado, lo que incluye azoles. Se muestra un ejemplo en el mismo esquema, la amida de Weinreb I-10b puede reducirse para producir el aldehído I-11b, que cuando reacciona con acetona en presencia de una base tal como LDA ofrecerá la cetona α,β -insaturada I-12b. La I-12b se trata con hidroxilamina seguida de una ciclación inducida por yodo para proporcionar el isoxazol I-13c. Pueden encontrarse más técnicas relacionadas en las diversas publicaciones (por ejemplo, J.A Joule y K. Mills, Heterocyclic Chemistry. 5^{ta} edición, 557 y referencia en estas). G, m' y R_3 son como se definió previamente.

Esquema 1b



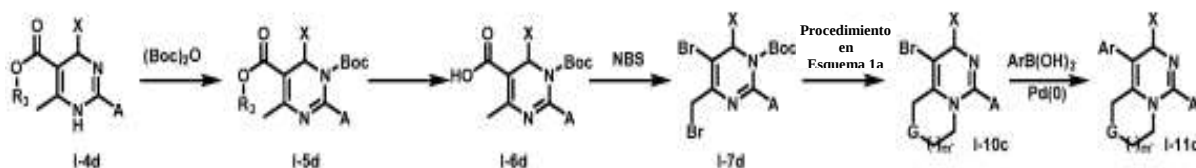
En aún otro ejemplo específico como se muestra en el Esquema 1c, cuando el ácido carboxílico I-9b se trata con tribromuro de piridinio en presencia de una base tal como piridina, se producirá un bromuro I-10c. El bromuro reacciona con diversos éster/ácido borónico arilo o heteroarilo o reactivo de estaño, que pueden estar disponibles comercialmente o ser fáciles de preparar por los expertos en la técnica, en condiciones de acoplamiento catalizadas por Pd(O) para dar la molécula objetivo I-11c. (ver revisiones: A. Suzuki, Pure Applied Chem, 1991, 63, 419; A. Suzuki, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. 2002, 1, 249; A. Anastasia, y otros, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. 2002, 1, 311).

Esquema 1c



En aún otro ejemplo específico como se muestra en el Esquema 1d, el compuesto I-4d puede protegerse con un grupo protector adecuado tal como Boc o Cbz para dar I-5d. La hidrólisis del éster de I-5d al seguir un procedimiento similar como se describió en el Esquema 1b proporcionará el ácido I-6d. Cuando el ácido carboxílico I-6d se trata con al menos dos equivalentes de NBS, se obtendrá el compuesto dibromo I-7d. A partir de este dibromo I-7d, al seguir el procedimiento químico similar descrito en el Esquema 1a para convertir I-5a en I-8a, se generará el compuesto 5-bromo I-10c. A partir de este, se obtendrá el objetivo I-11c como se explica en el Esquema 1c.

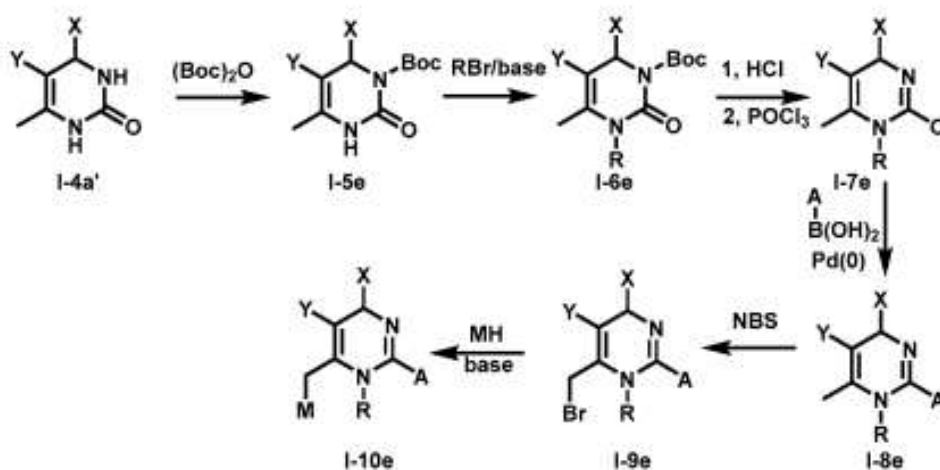
Esquema 1d



En aún otro ejemplo específico, como se muestra en el Esquema 1e, si la amidina 1-3 mostrada en el Esquema 1 se reemplaza con una urea, se genera una dihidropirimidina-2-ona I-4a análoga de I-4. Se conoce bien en la literatura (A. Karnail, y otros, Journal of Organic Chemistry, 1989, 54, 5898) que cuando estas moléculas de la familia se tratan con $(\text{Boc})_2\text{O}$ en presencia de una base como TEA o DIPEA, se obtendrá un producto N-3 Boc protegido I-5e.

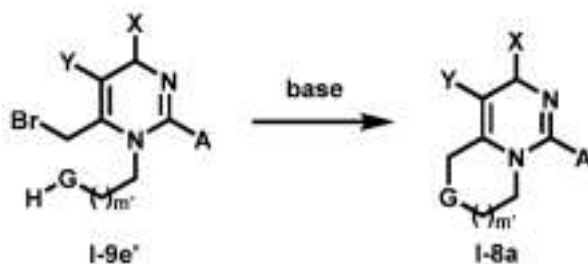
La alquilación de este intermediario I-5e con un reactivo de alquilación, como RBr con el grupo R deseado en presencia de una base adecuada tal como NaH, proporcionará el intermediario N-1 alquilado I-6e. Cuando I-6e se trata con un ácido, como HCl o TFA, se eliminará el grupo protector N-3 Boc, seguido del calentamiento de este material en POCl_3 para conducir a la 2-cloro dihidropirimidina I-7e. Este cloruro reacciona con diversos éster/ácido borónico arilo o heteroarilo o reactivo de estaño, que pueden estar disponibles comercialmente o ser fáciles de preparar por los expertos en la técnica, en las condiciones de acoplamiento catalizadas por Pd(O) para dar la molécula objetivo I-8e que contiene el grupo A deseado. Cuando I-8e reacciona con 1 equivalente de NBS, el 6-metilo se bromará para ofrecer el intermediario avanzado I-9e. El bromuro en I-9e puede desplazarse con el grupo M deseado con MH en presencia de una base adecuada para proporcionar I-10e. En la molécula I-10e, si la Y es un grupo arilo o heteroarilo deseado, entonces I-10e es un objetivo deseado; si Y es un éster, entonces puede aplicarse toda la química descrita en el Esquema 1b y el Esquema 1c para obtener el producto deseado. R y M son como se definió previamente.

Esquema 1e



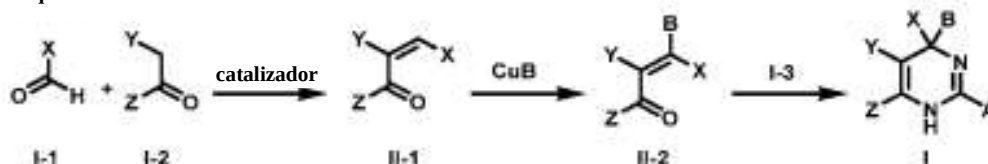
Por otra parte, si la R en **I-9e** contiene un nucleófilo tal como **I-9e'** como se muestra en el Esquema 1f, cuando se trata con una base, TEA o NaH proporcionarán el intermediario **I-8a**.

Esquema 1f



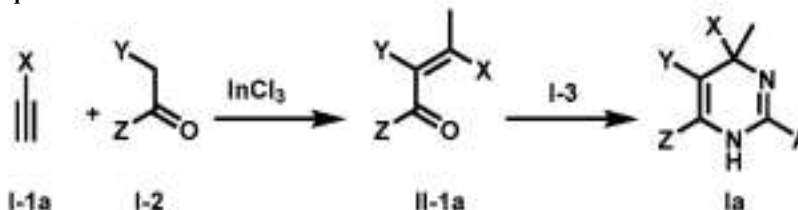
Por otro parte, cuando B es CN o un grupo alquilo, se requiere una etapa paso a paso para la preparación de los objetivos finales. Como se ilustra en el Esquema 2, los aldehídos **I-1** y **I-2** reaccionan entre sí en presencia de un sistema catalítico, tal como piperidina/ácido acético para proporcionar la cetona α,β -insaturada **II-1**. Esta cetona α,β -insaturada **II-1** reacciona con un reactivo de cobre CuB , que puede estar disponible comercialmente o puede generarse fácilmente in situ a partir de CuI y BMgX (o BLi). La cetona α,β -insaturada **II-2** recién formada reacciona después con **I-3** en un proceso similar descrito anteriormente como en el proceso en cascada para proporcionar el objetivo deseado **I**.

Esquema 2



En un ejemplo específico, mientras B es un metilo, X es un arilo o heteroarilo, I en el Esquema 2 puede introducirse con una química descrita en el Esquema 2a al seguir precedentes publicados similares (por ejemplo, el documento WO 2013/102655). Un acetileno distal I-1a servido como metil cetona equivalente reacciona con la cetona I-2 en presencia de InCl_3 proporcionará la cetona α,β -insaturada II-1a, que a su vez cuando reacciona con la amidina I-3 proporcionará Ia, el 4-metilo análogo de I.

Esquema 2a



Con I en la mano, toda la química descrita en el Esquema 1a al Esquema 1f puede aplicarse aquí para alcanzar los objetivos deseados.

Alternativamente, en ciertos casos, incluso cuando B es hidrógeno, se requiere un procedimiento paso a paso similar al del Esquema 2 para lograr los objetivos.

Se apreciará que, con una manipulación y protección adecuada de cualquier funcionalidad química, la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) se logra mediante métodos análogos a los anteriores y a aquellos descritos en la sección experimental. Los grupos protectores adecuados pueden encontrarse, pero no se restringen a, aquellos encontrados en T W Greene y P G M Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ra Ed (1999), J Wiley and Sons.

Todas las referencias citadas en la presente descripción, ya sea en forma impresa, electrónica, medios de almacenamiento legibles por computadora u otra forma, se incorporan expresamente como referencia en su totalidad, lo que incluye pero no se limita a, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, sitios web de internet, bases de datos, patentes y publicaciones de patentes.

Diversos cambios y modificaciones a las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

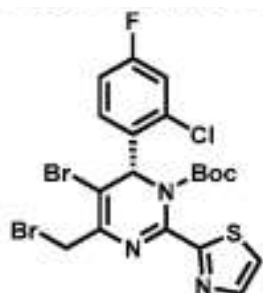
Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas modalidades preferidas, no se pretende limitarla a ellas, sino que más bien los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse

variaciones y modificaciones en ellas que están dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los ejemplos siguientes, que se pretenden solo como una ilustración y no son limitantes del alcance de la invención.

Intermedio 1



Etapa 1-1a. Una solución de (R)-2-hidroxi-propanoato de etilo (5 g, 42.3 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (6 g, 42.3 mmol) se agitó durante 4 horas a 120 °C. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto deseado como un aceite amarillo (9 g, crudo), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI MS m/z = 203.25 [M+H]⁺.

Etapa 1-1b. Una solución del compuesto de la etapa 1-1a (5 g, 24.5 mmol), 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (4.3 g, 27.3 mmol), TsOH (cat) y HOAc (cat) en tolueno (60 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (5.93 g, 70.0 %). ESI MS m/z = 343.00 [M+H]⁺.

Etapa 1-1c. Una solución del compuesto de la etapa 1-1b (5 g, 14.6 mmol), sal de HCl tiazol-2-carboximidamida (2.38 g, 14.6 mmol) y K₂CO₃ (2.01 g, 14.6 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 2 horas a 80 °C. Se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se filtró y se concentró. Después de que el residuo se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo), la mezcla se recrystalizó a partir del EtOH a 0 °C para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1.25 g, 25.0 %). ESI MS m/z = 452.05 [M+H]⁺.

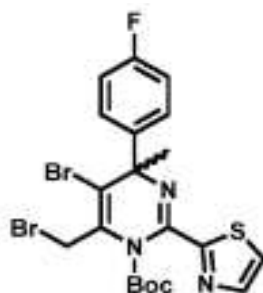
Etapa 1-1d. Una solución del compuesto de la etapa 1-1c (950 mg, 2.10 mmol), (Boc)₂O (915.6 mg, 4.20 mmol) y DMAP (307 mg, 2.51 mmol) en DCM (30 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato

de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (1.07 g, 92 %). ESI MS $m/z = 552.30$ ($M+H$)⁺.

Etapa 1-1e. Una solución del compuesto de la etapa 1-1d (965 mg, 1.75 mmol) en una solución de NaOH [40 ml, 2M en H₂O/MeOH (1:5)] se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de acidificarse con HCl(ac) (4N) a pH 5, la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl(ac) y H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (620 mg, 78 %). ESI MS $m/z = 452.15$ [$M+H$]⁺.

Etapa 1-1f. Una solución del compuesto de la etapa 1-1e (250 mg, 0.55 mmol) en DCM (10 ml) se trató con NBS (295 mg, 1.66 mmol) durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (2 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (columna Cie, MeCN/H₂O) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (103.5 mg, 33 %). ESI MS $m/z = 566.10, 568.10$ [$M+H$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.45 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

Intermedio 2



Etapa 2-2a. A una solución de 1-etinil-4-fluorobenceno (21.500 g, 179 mmol) y acetoacetato de alilo (25.4 g, 179 mmol) en xileno (170 ml) a temperatura ambiente se añadió trifluorometanosulfonato de indio (III) (2.012 g, 3.58 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 3 horas antes de dejarse enfriar y se concentró. El residuo se diluyó con DCM y hexanos (~2/1) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (25.80 g, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 5.98 - 5.89 (m, 0.5 H), 5.66 - 5.56 (m, 0.5 H), 5.37 - 5.24 (m, 1 H), 5.18 - 5.08 (m, 1 H), 4.70 (dt, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 1 H), 4.41 (dt, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 1 H), 2.40 (s, 1.5 H), 2.35 (s, 1.5 H), 2.30 (s, 1.5 H), 1.90 (s, 1.5 H).

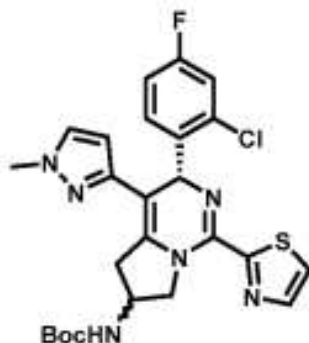
Etapa 2-2b. A una mezcla de clorhidrato de tiazol-2-carboximidamida (5.49 g, 33.6 mmol) y bicarbonato de sodio (5.64 g, 67.1 mmol) en NMP (46 ml) a 120 °C se añadió una solución del compuesto de la etapa 2-2a (8.80 g, 33.6 mmol) en NMP (20 ml). La mezcla se calentó a 120 °C en N₂ durante 2.5 horas antes de dejarse enfriar y se diluyó con MTBE y agua. La capa orgánica se lavó con agua (*1), salmuera (*1), se secó sobre Na₂SO₄(s), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (5.10 g, 41 %). ESI MS m/z = 372.13 [M+H]⁺.

Etapa 2-2c. Una solución del compuesto de la etapa 2-2b (5.10 g, 13.73 mmol), (Boc)₂O (5.74 ml, 24.72 mmol) y DMAP (3.35 g, 27.5 mmol) en DCM (60 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite anaranjado (5.50 g, 85 %). ESI MS m/z = 472.18 [M+H]⁺.

Etapa 2-2d. A una mezcla del compuesto de la etapa 2-2c (0.630 g, 1.336 mmol) y morfolina (0.122 ml, 1.403 mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.077 g, 0.067 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 1.5 horas antes de concentrarse. El residuo se recogió con EtOAc y agua. Se añadió HCl(ac) 1 N (~1.5 ml) para obtener 2 capas transparentes. La capa orgánica se lavó con salmuera (*1), se secó sobre Na₂SO₄(s), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (0.576 g, 100 %). ESI MS m/z = 432.14 [M+H]⁺.

Etapa 2-2e. A una solución del compuesto de la etapa 2-2d (0.290 g, 0.672 mmol) en DCM (6 ml) y heptano (6.00 ml) a temperatura ambiente se agregó NBS (0.251 g, 1.411 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas antes de diluirse con DCM y NaHCO₃(ac) saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (*1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄(s), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (0.344 g, 94 %). ESI MS m/z = 543.97, 545.97, 547.97 [M+H]⁺.

Ejemplo 1



Etapa 1a. A una solución de 2-nitroacetato de etilo (0.941 g, 7.07 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 0.283 g, 7.07 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de enfriarse a 0 °C. El intermediario 1 (2.000 g, 3.54 mmol) se añadió a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Se detuvo con NH₄Cl(ac) saturado y se diluyó con DCM y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (*1), salmuera (*2), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (0.903 g, 41 %). ESI MS m/z = 617.03, 619.03 [M+H]⁺. Etapa 1b. A una solución del compuesto de la etapa 1a (450 mg, 0.728 mmol) y 1-metil-3-(tributilestanil)-1H-pirazolo (351 mg, 0.947 mmol) en tolueno (12 ml) a temperatura ambiente se añadió Pd(Ph₃P)₄ (126 mg, 0.109 mmol). La mezcla se desgasificó 3 veces antes de calentarse a 135 °C mediante el uso de un reactor de microondas durante 45 minutos. La reacción anterior se repitió una vez. Las mezclas de reacción se combinaron y se sometieron a cromatografía directamente (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (525.0 mg, 58 %). ESI MS m/z = 619.16, 621.15 [M+H]⁺.

Etapa 1c. Una solución de color amarillo-anaranjado transparente del compuesto de la etapa 1b (60 mg, 0.097 mmol) en DCM (2.0 ml) y TFA (1.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (*2), después con DCM y algo de DIPEA. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (42.0 mg, 84 %). ESI MS m/z = 519.10, 521.11 [M+H]⁺.

Etapa 1d. El Ni Raney 2800 (exceso, suspensión en agua) se lavó con THF (*3). Una solución del compuesto de la etapa 1c (42 mg, 0.081 mmol) en THF (2 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de (Boc)₂O (0.056 ml, 0.243 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C con un balón de

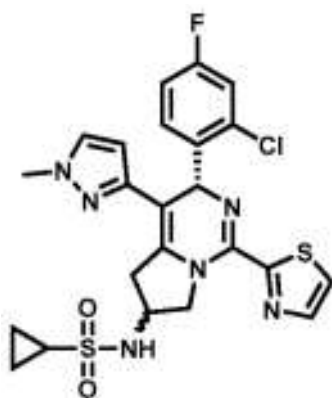
H2 durante 6 horas. Se diluyó con MeOH y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite, y se lavó con DCM/MeOH (1/1). El filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado en forma de una espuma amarilla (21.0 mg, 44 %). ESI MS m/z = 589.18, 591.18 $[M+H]^+$.

5 Etapa 1e. A una solución del compuesto de la etapa 1d (21 mg, 0.036 mmol) en THF (2 ml) se añadió $LiBH_4$ (exceso). La mezcla se calentó a 75 °C durante 45 minutos antes de dejar enfriar. Se añadió gota a gota una solución de HCl 0.5 N hasta que no se observó ninguna burbuja. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (11.8 mg, 60 %). ESI MS m/z = 547.17, 549.17 $[M+H]^+$.

Etapa 1f. A una solución del compuesto de la etapa 1e (11.8 mg, 0.022 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (6.01 μ l, 0.043 mmol), seguido de $MsCl$ (2.52 μ l, 0.032 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de diluirse con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (*2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (13.5 mg, 100 %). ESI MS m/z = 625.15, 627.15 $[M+H]^+$. MS mostró ~50 % del producto ya ciclado.

Etapa 1g. A una solución del compuesto de la etapa 1f (13.5 mg, 0.022 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió Et_3N (6.02 μ l, 0.043 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y después a 40 °C durante 4 horas. Se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (10.0 mg, 88 %). ESI MS m/z = 529.16, 531.16 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

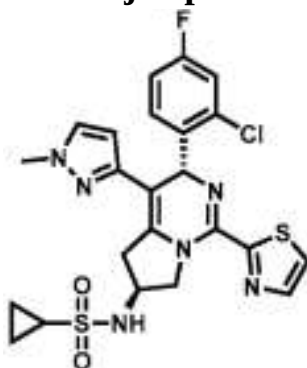


Etapa 2a. A una solución del Ejemplo 1 (10.0 mg, 0.019 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0.095 ml, 0.378 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más HCl 4 N en 1,4-dioxano (0.095 ml, 0.378 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno y se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (8.5 mg, 100 %). ESI MS m/z = 429.11, 431.11 [M+H]⁺.

Etapa 2b. A una solución del compuesto de la etapa 2a (8.5 mg, 0.019 mmol) en piridina (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (5.34 mg, 0.038 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se calentó después a 30 °C durante toda la noche. Se añadió DMAP (2.321 mg, 0.019 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas antes de dejarse enfriar y se detuvo con agua. Se concentró. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno y se sometió a cromatografía (sílice, DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (4.7 mg, 44 %). ESI MS m/z = 533.10, 535.10 [M+H]⁺.

La RMN 1H mostró que era una mezcla de 2 diastereoisómeros, dr ~3/2.

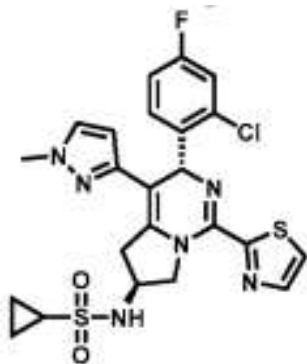
Ejemplo 3



El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC quiral del Ejemplo 2 con una columna Chiralpak OD-H (mediante elución con *z*-PrOH al 30 % en hexanos). ESI MS m/z = 533.10, 535.10 [M+H]⁺.

Vía alternativa para la preparación del Ejemplo 3:

5



10

15

Etapa 3a. A una suspensión del intermediario 1 (3.00 g, 5.30 mmol) y acetato 2-((difenilmetilen)amino) de etilo (1.985 g, 7.42 mmol) en tolueno (54 ml) enfriada a 0 °C se añadió bromuro de O-Alil-N-(9-antracenilmetil)cinchonidinio (0.321 g, 0.530 mmol), seguido de KOH(ac) al 50 % (17.68 ml, 265 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 horas antes de diluirse con NaHCO₃(ac) saturado y MTBE. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃(ac) saturado (*1), salmuera (*1), se secó sobre Na₂SO₄(s), se filtró y se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (5.40 g), que se usó directamente para la etapa siguiente. ESI MS m/z = 751.14, 753.14 [M+H]⁺.

20

Etapa 3b. Una solución de color naranja transparente del compuesto de la etapa 3a (5.40 g, 5.30 mmol) en THF (30 ml), agua (30.00 ml) y AcOH (20.00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas antes de concentrarse. El residuo se evaporó conjuntamente con DCM y algo de Et₃N (*1). Se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (2.540 g, 82 % en 2 etapas). ESI MS m/z = 587.06, 589.06 [M+H]⁺. La RMN ¹H mostró que el dr era ~5/1.

25

Etapa 3c. A una solución amarilla clara del compuesto de la etapa 3b (0.500 g, 0.851 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió DMAP (0.208 g, 1.701 mmol), seguido de Cbz-Cl (0.146 ml, 1.021 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de detenerse con NaHCO₃(ac) y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (*1), se secó sobre Na₂SO₄(s), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (0.284 g, 46 %). ESI MS m/z = 721.11, 723.11 [M+H]⁺.

30

Etapa 3d. A una solución del compuesto de la etapa 3c (0.284 g, 0.393 mmol) y 1-metil-3-(tributilestanil)-1H-pirazolo (0.190 g, 0.511 mmol) en tolueno (8 ml) a temperatura ambiente se añadió Pd(Ph₃P)₄ (68.2 mg, 0.059 mmol). La mezcla se desgasificó 3 veces antes de calentarse a 135 °C mediante el uso de un reactor de microondas durante 45 minutos. La mezcla se purificó

directamente por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (0.240 g, 84 %). ESI MS m/z = 723.24, 725.24 $[M+H]^+$.

Etapa 3e. Una solución del compuesto de la etapa 3d (0.240 g, 0.332 mmol) en DCM (4 ml) y TFA (2.000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (*1) y después DCM con algo de Et₃N (*1). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (0.195 g, 94 %). ESI MS m/z = 623.18, 625.17 $[M+H]^+$.

Etapa 3f. A una solución del compuesto de la etapa 3e (0.195 g, 0.313 mmol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente se añadió LiBH₄ (1.0 M en THF, 0.939 ml, 0.939 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Se añadió gota a gota una solución de HCl 1.0 N hasta que no se observó ninguna burbuja. Se añadió exceso de triamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de diluirse con EtOAc y NH₄Cl(ac) saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera (*1), se secó sobre Na₂SO₄(s), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (0.165 g, 91 %). ESI MS m/z = 581.16, 583.16 $[M+H]^+$.

Etapa 3g. A una solución amarilla del compuesto de la etapa 3f (0.145 g, 0.250 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C se añadió Et₃N (0.070 ml, 0.499 mmol), seguido de una solución de MsCl (0.029 ml, 0.374 mmol) en DCM (0.1 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de diluirse con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (*2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄(s), se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en DCM (5 ml). Se añadió Et₃N (0.070 ml, 0.500 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas. La mezcla se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (0.124 g, 88 %). ESI MS m/z = 563.15, 565.14 $[M+H]^+$.

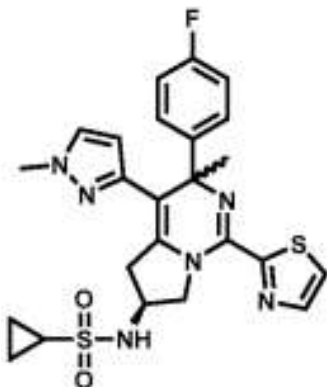
Etapa 3h. El compuesto de la etapa 3g (2.420 g, 4.30 mmol) se trató con HBr al 30 % en ácido acético (15.56 ml, 86 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se liberó de compuestos volátiles mediante un evaporador rotatorio. El aceite residual se trituró con hexano/DCM (~2/1, *2). El aceite residual se disolvió en MeOH y se vertió en exceso de NH₃ 7 M en MeOH a 0 °C. La solución transparente resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se concentró. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (*2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄(s), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por

cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el diastereoisómero principal deseado como una espuma amarilla (1.410 g, 76 %). ESI MS m/z = 429.10, 431.09 $[M+H]^+$.

5 Etapa 3i. A una solución amarilla del compuesto de la etapa 3h (26.1 mg, 0.061 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DMAP (14.87 mg, 0.122 mmol), seguido de una solución de cloruro de ciclopropanosulfonilo (9.30 μ l, 0.091 mmol) en DCM (0.1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de inactivarse con exceso de z-PrOH a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (26.3
10 mg, 81 %). ESI MS m/z = 533.10, 535.10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

15



20 Etapa 4a. A una suspensión del intermediario 2 (0.945 g, 1.733 mmol) y acetato 2-((difenilmetileno)amino) de etilo (0.927 g, 3.47 mmol) en tolueno (17 ml) enfriada a 0 °C se añadió bromuro de O-Alil-N-(9-antracenilmetil)cinchonidinio (0.105 g, 0.173 mmol), seguido de KOH(ac) al 50 % (5.78 ml, 87 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 horas antes de diluirse con NaHCO₃(ac) saturado y MTBE. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃(ac)
25 saturado (*1), salmuera (*1), se secó sobre Na₂SO₄(s), se filtró y se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (1.830 g), que se usó directamente para la etapa siguiente. ESI MS m/z = 731.17, 733.17 $[M+H]^+$.

Etapa 4b. Una solución naranja transparente del compuesto de la etapa 4a (1.268 g, 1.733 mmol) en THF (9 ml), agua (9.00 ml) y AcOH (6.00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes
30 de concentrarse. El residuo se recogió en DCM y NaHCO₃(ac) saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (*1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄(s), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice,

hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (0.820 g, 83 % en 2 etapas). ESI MS m/z = 567.11, 569.11 $[M+H]^+$.

Etapa 4c. A una solución amarilla transparente del compuesto de la etapa 4b (50.0 mg, 0.088 mmol) en DCM (0.6 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.551 ml, 2.203 mmol) a temperatura ambiente.

- 5 La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas antes de liberarse de compuestos volátiles. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (*1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de una espuma amarilla (40.8 mg), que se usó directamente para la etapa siguiente.
- 10 ESI MS m/z = 467.05, 469.05 $[M+H]^+$.

Etapa 4d. A una solución amarilla transparente del compuesto de la etapa 4c (40.8 mg, 0.087 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DMAP (21.33 mg, 0.175 mmol), seguido de una solución de cloruro de ciclopropanosulfonilo (9.78 μl , 0.096 mmol) en DCM (0.1 ml) gota a gota. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió un exceso de *z*-PrOH a

15 temperatura ambiente para detener la reacción. Después de 5 minutos, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (40.6 mg, 81 %). ESI MS m/z = 571.05, 573.05 $[M+H]^+$.

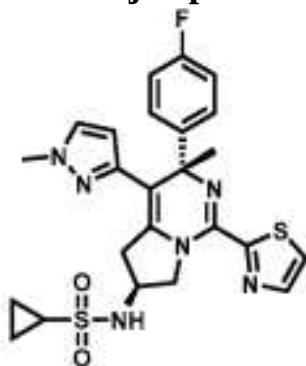
- Etapa 4e. A una solución del compuesto de la etapa 4d (40.6 mg, 0.071 mmol) en THF (1 ml) a
- 20 temperatura ambiente se añadió una solución de LiBH_4 en THF (1.0 M, 0.213 ml, 0.213 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se añadió gota a gota una solución de HCl 0.5 N hasta que no se observó ninguna burbuja. Se añadió exceso de triamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de diluirse con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (*1), se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por
- 25 cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (32.4 mg, 86 %). ESI MS m/z = 529.04, 531.04 $[M+H]^+$.

- Etapa 4f. A una solución del compuesto de la etapa 4e (32.4 mg, 0.061 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0.026 ml, 0.184 mmol), seguido de anhídrido metanosulfónico (11.19 mg, 0.064 mmol). La solución se agitó a 55 °C durante 2 horas. Se añadió
- 30 más anhídrido metanosulfónico (11.19 mg, 0.064 mmol). La solución se agitó a 55 °C durante 1.5 horas antes de dejar enfriarse. Se añadieron dos gotas de *z*-PrOH a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para

proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (27.4 mg, 88 %). ESI MS m/z = 511.03, 513.03 [M+H]⁺.

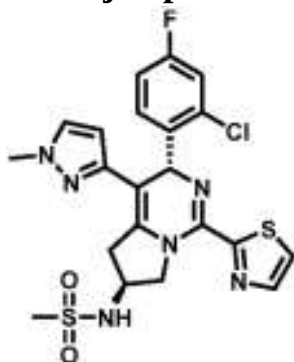
Etapa 4g. A una solución del compuesto de la etapa 4f (27.4 mg, 0.054 mmol) y 1-metil-3-(tributilestanil)-1H-pirazolo (25.9 mg, 0.070 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente se
5 añadió Pd(Ph₃P)₄ (9.29 mg, 8.04 μmol). La mezcla se desgasificó 3 veces antes de calentarse a 135 °C mediante el uso de un reactor de microondas durante 45 minutos. La mezcla se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (19.2 mg, 70 %). ESI MS m/z = 513.15 [M+H]⁺.

Ejemplo 5



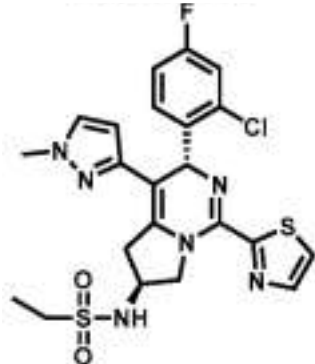
El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC quiral del Ejemplo 4 con una columna Chiralpak OD-H (mediante elución con z-PrOH al 10 % en hexanos). ESI MS m/z = 513.15
20 [M+H]⁺.

Ejemplo 6



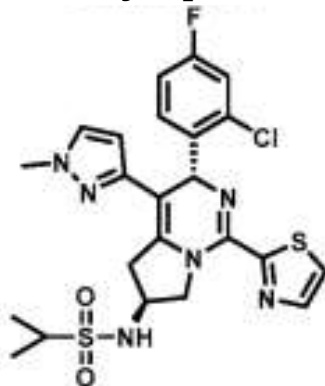
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 507.08, 509.08 [M+H]⁺.

Ejemplo 7



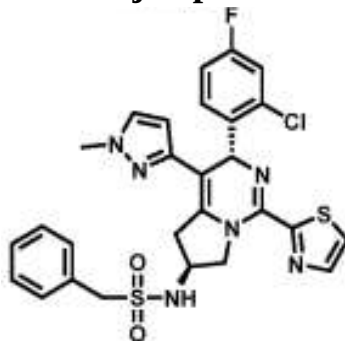
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 521.10, 523.10 [M+H]⁺.

Ejemplo 8



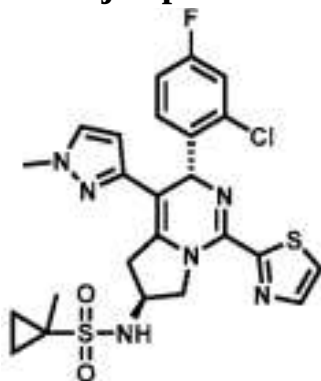
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 535.12, 537.12 [M+H]⁺.

Ejemplo 9



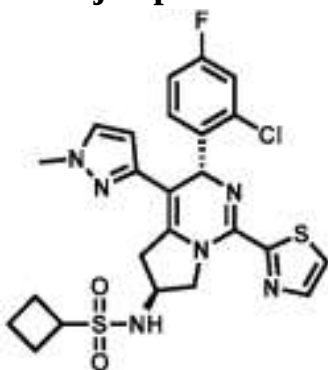
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 583.12, 585.11 [M+H]⁺.

Ejemplo 10



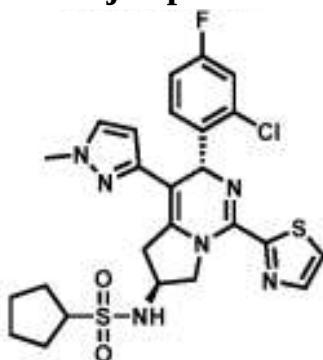
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 547.12, 549.11 [M+H]⁺.

Ejemplo 11



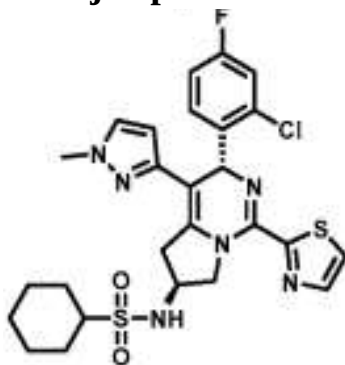
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 547.11, 549.11 [M+H]⁺.

Ejemplo 12



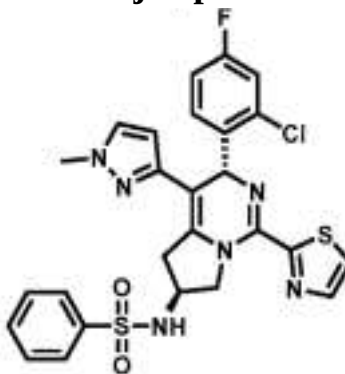
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 579.10, 581.10 [M+H₂O+H]⁺.

Ejemplo 13



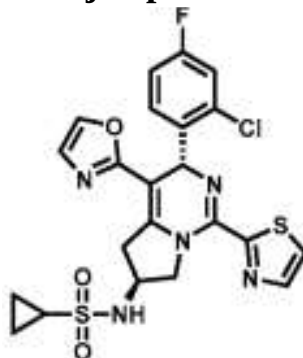
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 593.11, 595.11 [M+H₂O+H]⁺.

Ejemplo 14



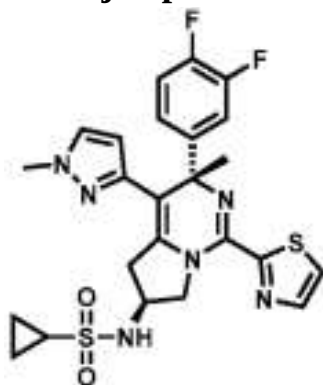
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la etapa 3i. ESI MS m/z = 569.10, 571.10 [M +H]⁺.

Ejemplo 15



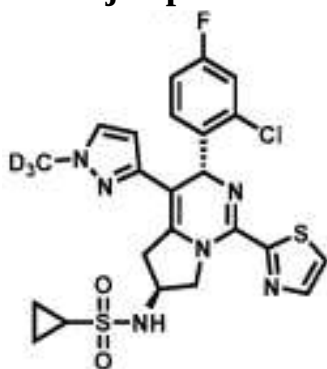
5

10



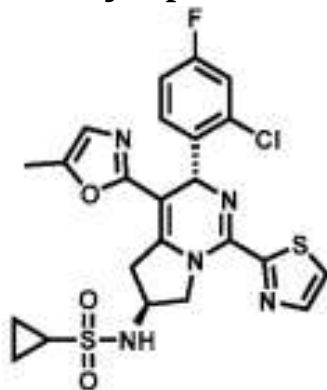
15

20



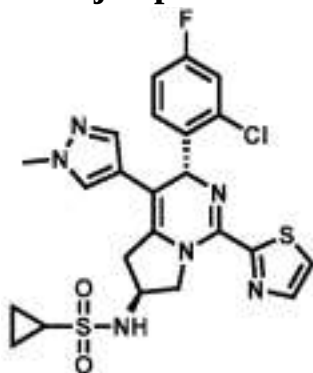
25

30



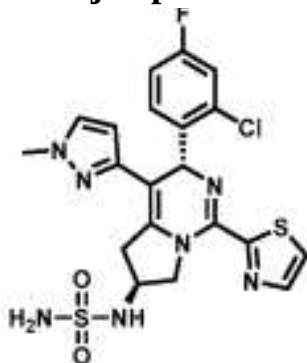
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5. ESI MS m/z = 534.08, 536.08 [M+H]⁺.

Ejemplo 19



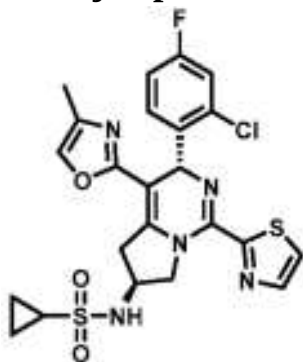
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5. ESI MS m/z = 533.10, 535.10 [M+H]⁺.

Ejemplo 20



Etapa 20a. Una solución del compuesto de la etapa 3h (50.0 mg, 0.117 mmol) y sulfamida (33.6 mg, 0.350 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con N₂ y después se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y se liberó de compuestos volátiles con una corriente de N₂. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC (40-90 % de ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (42 mg, 72 %). ESI MS m/z = 508.07, 510.07 [M+H]⁺.

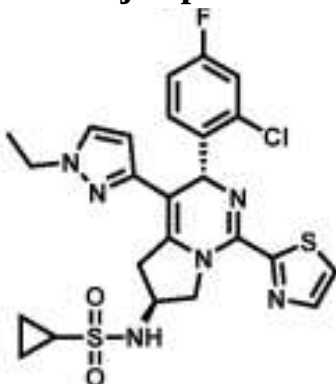
Ejemplo 21



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5.

ESI MS m/z = 534.08, 536.08 $[M+H]^+$

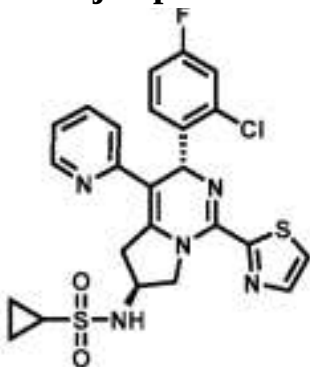
Ejemplo 22



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5.

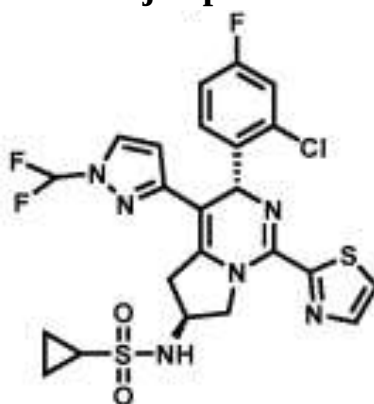
ESI MS m/z = 547.11, 549.11 $[M+H]^+$

Ejemplo 23



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5. ESI MS m/z = 530.09, 532.09 $[M+H]^+$.

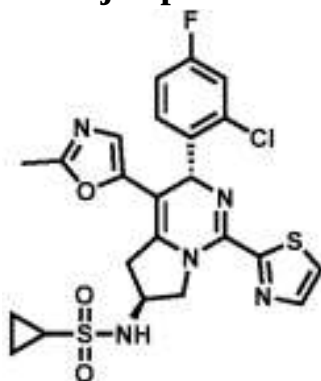
Ejemplo 24



5

10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5. ESI-MS (m/z) = 569.08, 571.08 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

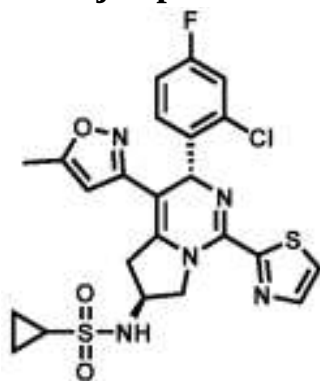


15

20

El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5.

Ejemplo 26

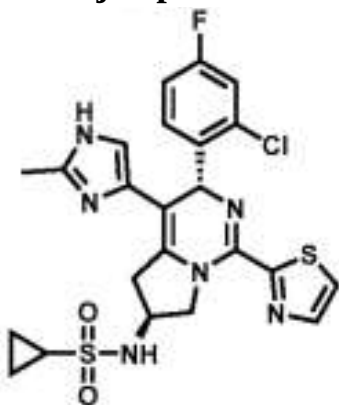


25

30

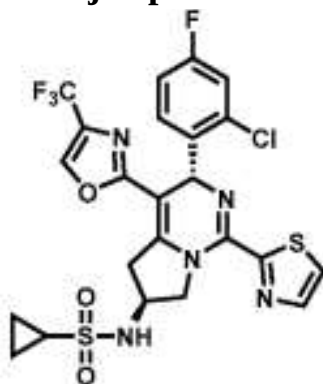
El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5.

5



15

20



25

30

70

El día de la cosecha, se obtiene el ADN del virión mediante la lisis con Tampón de Lisis y Estabilización SideStep y después se cuantifica mediante PCR cuantitativo en tiempo real. Los kit de ELISA disponibles comercialmente se usan para cuantificar las proteínas virales HBsAg (Alpco) o HbeAg (US Biological) mediante el protocolo recomendado por el fabricante después de diluir las muestras para que coincida con el rango lineal de sus ensayos respectivos. Independientemente de la lectura, se informan las concentraciones de compuestos que reducen la acumulación de producto viral en los lisados celulares o los sobrenadantes en un 50 % con relación a los controles sin fármaco (CE₅₀); los rangos de CE₅₀ son los siguientes: A < 0.1 µM; B 0.1-1 µM; C > 1 µM.

La toxicidad de los compuestos se evalúa mediante la siembra de células a 15,000 células/pocillo y el tratamiento con el compuesto como se describió anteriormente. Tres días después de la adición del compuesto, las células se tratan con reactivo ATPLite y se informan las concentraciones de compuesto que reducen los niveles totales de ATP en los pocillos en un 50 % con relación a los controles sin fármaco (CC₅₀); los rangos de CC₅₀ son los siguientes: A > 25 µM; B 10-25 µM; C < 10 µM.

Tabla 1 Resumen de Actividades

Número de Compuesto	HepAD38 CE ₅₀ (µM)	HepG2 CC ₅₀ (µM)
1	A	C
2	A	A
3	A	
4	A	
5	A	
6	A	
7	A	
8	A	
9	A	
10	A	
11	A	
12	A	
13	A	
14	A	
15	A	
16	A	
17	A	A
18	A	A
19	A	
20	A	A
21	A	
22	A	>6
23	B	

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a modalidades preferidas de esta, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.