

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 870**

51 Int. Cl.:
A61K 31/551 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09725965 .9**
96 Fecha de presentación: **24.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2278977**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2011**

54 Título: **INHIBIDORES DE NS5B DE VHC DE INDOLOBENZADIAZEPINA FUSIONADA CON HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS.**

30 Prioridad:
27.03.2008 US 39961 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2012

73 Titular/es:
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
BENDER, John, A.;
YANG, Zhong y
KADOW, John, F.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 870 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de NS5B de VHC de indolobenzadiazepina fusionada con heterocíclicos aromáticos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/039961 presentada el 27 de marzo de 2008.

Antecedentes de la invención

La divulgación se refiere en general a los nuevos compuestos de fórmula I incluyendo sus sales, que tienen actividad contra virus de la hepatitis C (VHC) y son útiles en el tratamiento de los infectados con VHC. La divulgación también se refiere a composiciones y procedimientos de uso de estos compuestos.

- 10 El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano importante, que infecta a un número estimado de 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente 5 veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J Med. 2001, 345, 41-52).
- 15 El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la amplia similitud en la región no traducida 5', el VHC se ha clasificado como un género separado de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante traducción de una única fase abierta de lectura ininterrumpida.
- 20 Se encuentra heterogeneidad considerable dentro del nucleótido y la secuencia de aminoácidos codificada a lo largo del genoma de VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos de VHC difieren en su distribución a nivel mundial y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo difícil de alcanzar a pesar de numerosos estudios del posible efecto de los genotipos en la patogénesis y terapia.
- 25 El genoma de ARN de VHC monocatenario es de aproximadamente 9.500 nucleótidos de longitud y tiene una fase abierta de lectura sencilla (ORF) que codifica una poliproteína grande sencilla de aproximadamente 3.000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde en el punto de unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también denominada proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. Parece que la proteína NS4A cumple múltiples funciones, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando a la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación de complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los acontecimientos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada polimerasa de VHC) es una polimerasa de ARN dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC. La proteína NS5B de VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with
- 30 Ribonucleotides (Bressanelli; S. y col., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y DeFrancesco y Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242.

- 40 En la actualidad la terapia para VHC más eficaz emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, lo que conduce a una eficacia prolongada en el 40 % de los pacientes (Poynard, T. y col. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Recientes resultados clínicos demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia (Zeuzem, S. y col. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de los pacientes no tiene una reducción prolongada en la carga viral. Por lo tanto, existe una clara e importante necesidad de desarrollar compuestos eficaces adicionales para el tratamiento de infección por VHC.
- 45

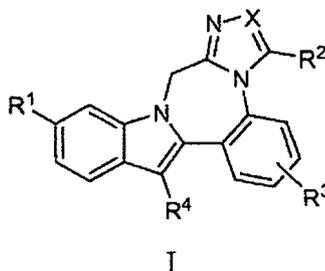
- 50 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son nuevos y son eficaces contra la hepatitis C. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de su mecanismo de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

Se han desvelado inhibidores de NS5B de VHC en la Patente de Estados Unidos 7.456.165.

Descripción de la invención

La invención incluye compuestos de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones y compuestos de fórmula I para su uso en procedimientos de tratamiento.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



5

en la que:

R¹ es CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;

10 R⁴ es cicloalquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilSO₂, cicloalquilSO₂, haloalquilSO₂, (R⁸)(R⁹)NSO₂, o (R¹⁰)SO₂;

R⁷ es hidrógeno o alquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

15 R⁹ es hidrógeno o alquilo;

R¹⁰ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo; y

X es N o CR¹¹

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷; R² es hidrógeno o alquilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es cicloalquilo; R⁵ es hidrógeno; R⁶ es (R⁸)(R⁹)NSO₂; R⁷ es hidrógeno; R⁸ es alquilo; R⁹ es alquilo; R¹¹ es hidrógeno o alquilo; y X es N o CR¹¹; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es CO₂H o CONHSO₂NMe₂; R² es hidrógeno o metilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es ciclohexilo; y X es N, CH o CMe; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es CONR⁶R⁷; R⁶ es alquilSO₂, cicloalquilSO₂, haloalquilSO₂, (R⁸)(R⁹)NSO₂ o (R¹⁰)SO₂; y R⁷ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R³ es hidrógeno.

30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R³ es metoxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R⁴ es ciclohexilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R⁶ es (R⁸)(R⁹)₂NSO₂ o (R¹⁰)SO₂.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X es N.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X es CR¹¹.

Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, incluyendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y X, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de diferentes aspectos.

A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenoilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquinoilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción hidrocarburo. Los términos entre paréntesis y multi-paréntesis pretenden clarificar las relaciones de enlace para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquil) significa un sustituyente alquilo adicional con el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y como tal, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden prepararse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Se conocen en la técnica procedimientos para preparar y separar estereoisómeros.

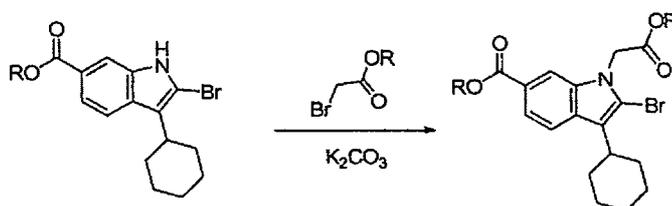
25 Procedimientos de síntesis

Los compuestos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica que incluyen los descritos a continuación y que incluyen las variaciones de los expertos en la técnica. En la técnica se conocen algunos reactivos e intermedios. Otros reactivos e intermedios pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes numerados con "R") usadas para describir la síntesis de los compuestos pretenden ilustrar únicamente cómo prepararr los compuestos y no han de confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes procedimientos son para fines de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

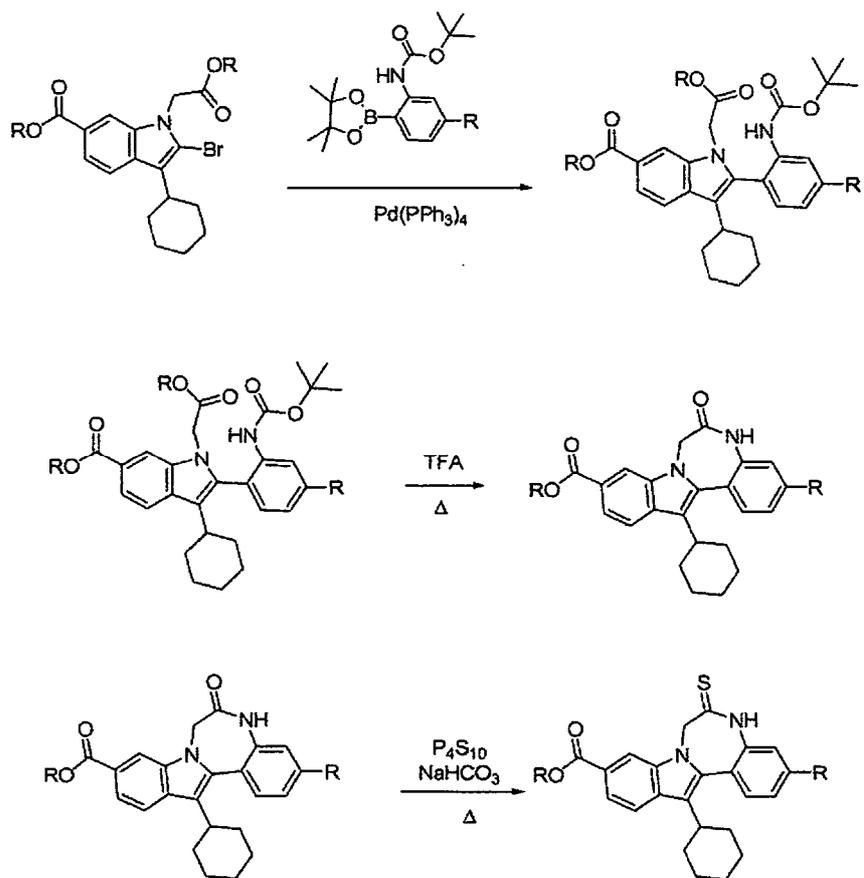
Las abreviaturas usadas en los esquemas generalmente siguen convencionales usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y ejemplos son como se definen a continuación: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N, N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente; "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminetetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para $CF_3(CF_2)_3SO_2^-$; y "TMOF" para ortoformiato de trimetilo.

Los 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilatos de alquilo pueden N-alquilarse en condiciones básicas moderadas con α -halo acetatos para producir alquilo 2-bromo-1-(2-alcoxi-2-oxoetil)-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilatos (Véase el Esquema 1). Estos compuestos pueden someterse a reacciones de acoplamiento conocidas con los ácidos borónicos o ésteres borónicos de anilinas 2-BOC-protégidas. Los compuestos biarilo resultantes pueden ciclarse en condiciones de desprotección BOC convencionales con calentamiento para formar 13-ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-ona-10-carboxilatos de alquilo. La amida contenida en la diazepinona puede convertirse en una tioamida cíclica con P_4S_{10} en condiciones básicas a temperatura elevadas.

Esquema 1



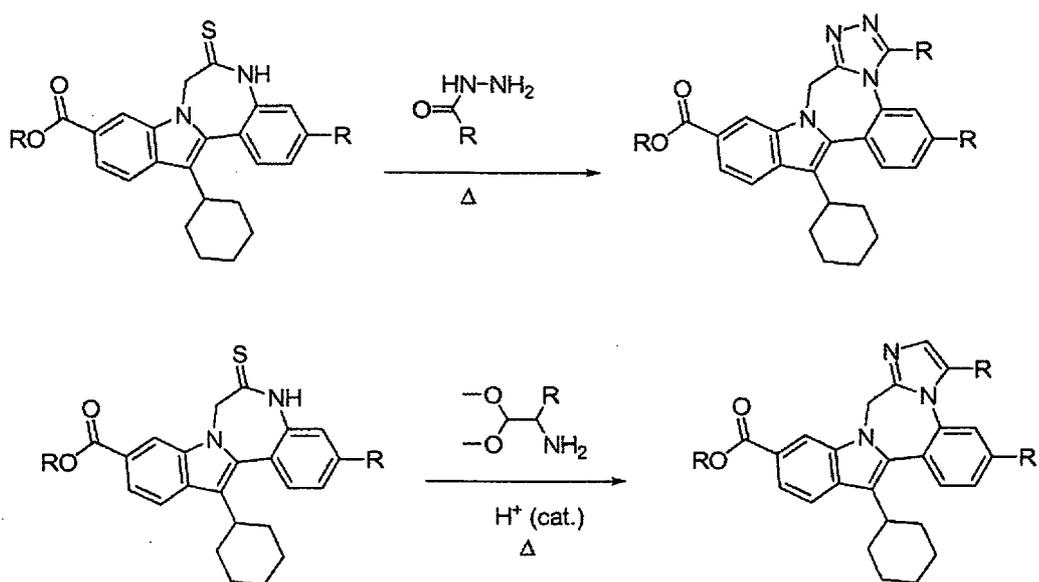
50



Las tioamidas cíclicas pueden ser intermedios útiles en la preparación de algunos compuestos de la invención (Véase el Esquema 2). Se sabe que la reacción de una tioamida cíclica con acil hidrazinas a temperatura elevadas forma 1,2,4-triazoles condensados. Los imidazoles condensados pueden prepararse haciendo reaccionar 1,2-acetal aminas con un intermedio de tioamida a temperaturas elevadas a través de catálisis con ácido.

5

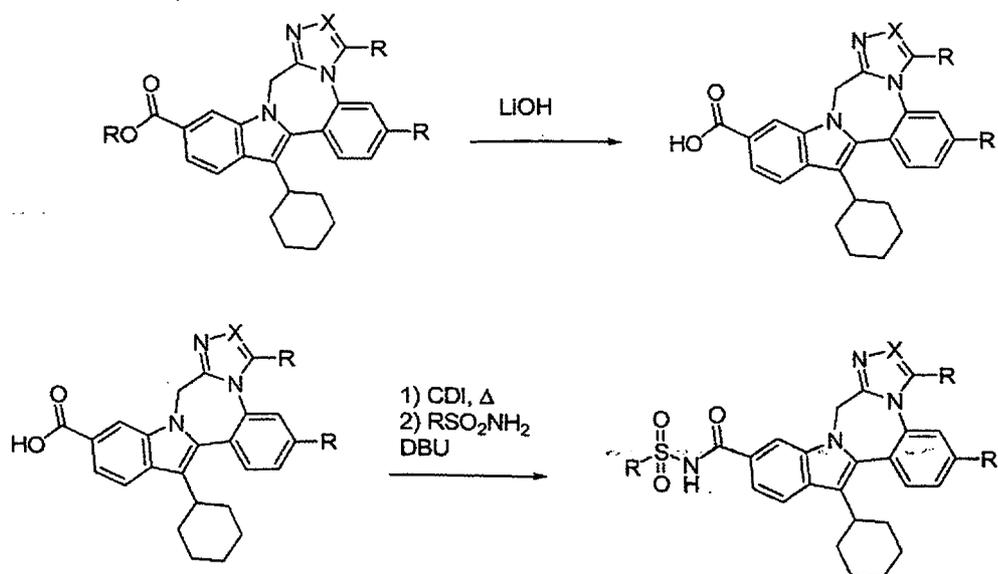
Esquema 2



Los intermedios de éster alquílico pueden hidrolizarse para dar ácidos carboxílicos con los heterociclos de anillos condensados de cinco miembros ya en su lugar (Véase el Esquema 3). Estos compuestos pueden condensarse con una diversidad de sulfonil ureas o sulfonamidas, usando por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol junto con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en THF anhidro para formar acil sulfamidas o acil sulfonamidas.

5

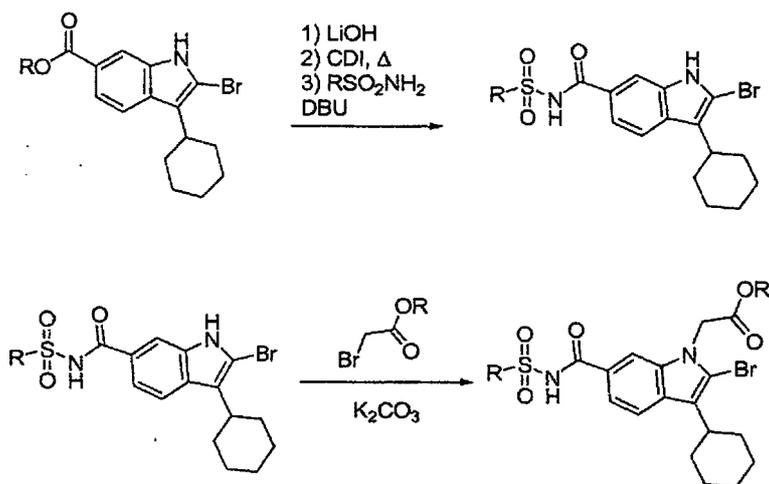
Esquema 3

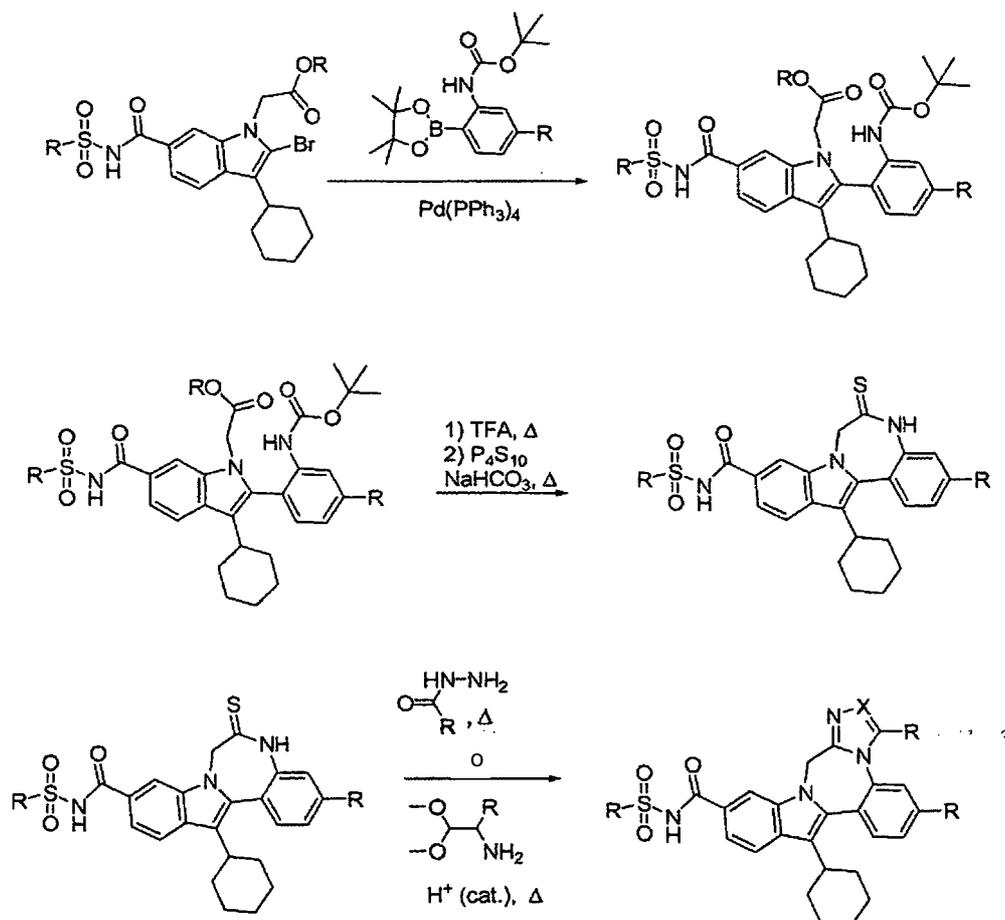


10

La orden de la secuencia de reacción que puede usarse para preparar los compuestos de la invención puede alterarse (Véase el Esquema 4). Por ejemplo, los ésteres alquílicos de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilatos de alquilo pueden hidrolizarse y convertirse en acil sulfamidas y/o acil sulfonamidas antes del acoplamiento de bis arilo y la ciclación de diazapinona. Las etapas finales en esta secuencia implica la formación de heterociclos condensados.

Esquema 4





Procedimientos biológicos

Los compuestos demostraron actividad contra NS5B de VHC como se determinó en los siguientes ensayos de RdRp.

- 5 *Clonación, expresión y purificación de RdRp de NS5B de VHC.* El ADNc que codifica la proteína NS5B de VHC, genotipo 1b, se clonó en el vector de expresión pET21a. La proteína se expresó con un truncamiento C-terminal de 18 aminoácidos para potenciar la solubilidad. La línea celular competente de *E. coli* BL21(DE3) se usó para expresión de la proteína. Se dejaron crecer cultivos a 37 °C durante ~4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron a 20 °C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina fresca a una concentración final de 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se dejó crecer las células durante una noche a 20 °C.

- 15 Los sedimentos celulares (3 l) se lisaron para purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistía en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, tritón X-100 0,5 %, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol 20 %, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl_2 10 mM, desoxirribonucleasa I 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y comprimidos de inhibidor de proteasa Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron usando un homogeneizador tisular. Para reducir la viscosidad de la muestra, se sonicaron alícuotas del lisado en hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. El lisado sonificado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora a 4 °C y se filtró a través de una unidad de filtro de 0,2 μm (Corning).

- 20 La proteína se purificó usando tres etapas de cromatografía secuenciales: sepharose de heparina CL-6B, sepharose poliU 4B y sepharose Hitrap SP (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl_2 o inhibidor de proteasa y la concentración de NaCl del tampón se ajustó de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que varió en longitud de 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90 % basándose en el análisis de SDS-PAGE. La enzima se separó en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

- 25 *Ensayo enzimático de RdRp de NS5B de VHC convencional.* Se realizaron ensayos de RdRp de VHC genotipo 1b en un volumen final de 60 μl en placas e 96 pocillos (Costar 3912). El tampón de ensayo está compuesto por Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl_2 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de RNasa 1,6 U (Promega 2515), BSA 0,1 mg/ml

(Promega R3961) y glicerol 2 %. Todos los compuestos se diluyeron en serie (3 veces) en DMSO y se diluyeron adicionalmente en agua de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2 %. Se usó enzima RdRp de VHC genotipo 1b a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde de poliA a 6 nM y se usó un cebador oligo-dT12 biotinilado a concentración final 180 nM. Se obtuvo molde por vía comercial (Amersham 27-4110). Se preparó cebador biotinilado por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 gCi (UTP total 0,29 μ M). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de enzima, se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y se detuvieron mediante la adición de 25 μ l de perlas SPA que contenían EDTA 50 mM (4 μ g/ μ l, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en un Packard Top Count NXT después de >1 h de incubación a temperatura ambiente.

Ensayo enzimático RdRp de NS5B de VHC modificado. Se realizó un ensayo enzimático modificado esencialmente como se ha descrito para el ensayo enzimático convencional excepto por lo siguiente: el cebador dT12 oligo biotinilado se pre-capturó en perlas de SPA revestidas con estreptavidina mezclando el cebador y las perlas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. El cebador no unido se retiró después de centrifugación. Las perlas unidas a cebador se resuspendieron en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5 y se usaron en el ensayo a concentraciones finales de cebador 20 nM y perlas 0,67 μ g/ μ l. Orden de adición en el ensayo: se añadió enzima (14 nM) a compuesto diluido seguido de adición de una mezcla de molde (0,2 nM), 3H-UTP (0,6 μ Ci, 0,29 μ M) y perlas unidas a cebador, para iniciar la reacción; las concentraciones proporcionadas son las finales. Se permitió que las reacciones continuaran durante 4 horas a 30 °C.

Se determinaron los valores CI_{50} para los compuestos usando siete [I] diferentes. Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de la inhibición usando la fórmula $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

Preparación del ensayo FRET. Para realizar el ensayo de exploración FRET de VHC, se usaron placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani y col., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) contiene un donador de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se interrumpe por transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donador y el aceptor, pero como la proteasa NS3 escinde el péptido los productos se liberan de la interrupción por RET y la fluorescencia del donador resulta evidente. El reactivo de ensayo se realizó como sigue: reactivo de lisis de cultivo celular de Luciferasa 5X células de Promega (N° E153A) diluido a 1X con dH₂O, NaCl añadido a 150 mM final, el péptido FRET diluido a 20 μ M de una reserva de 2 mM.

Para preparar las placas, se tripsinizaron células con replicón de VHC, con o sin un gen inhibidor de luciferasa de Renilla, y se colocaron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos con compuestos de ensayo valorados añadidos en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto de control (inhibidor de proteasa de VHC) y la fila inferior contenía células sin compuesto. Las placas se colocaron después en un incubador de CO₂ a 37 °C.

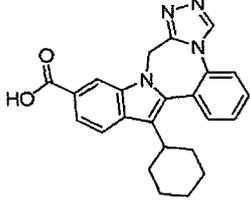
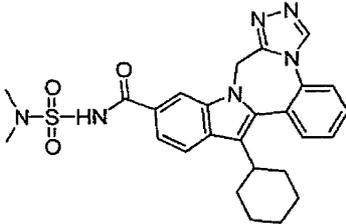
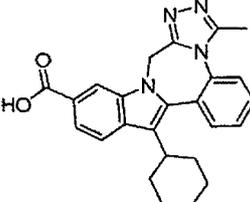
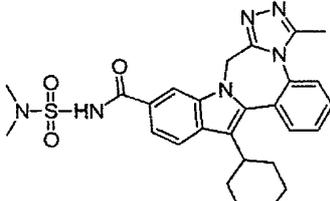
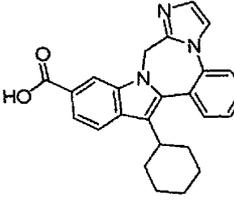
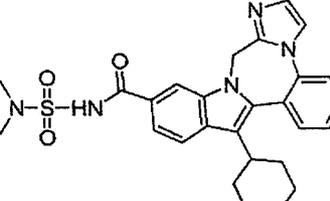
Ensayos. Después de la adición de los compuestos de ensayo descrita anteriormente (Preparación de Ensayo de FRET), en diversos momentos la placa se retiró y se añadió solución de azul Alamar (Trek Diagnostics, N° 00-100) por pocillo como una medida de toxicidad celular. Después de leer en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y después se usaron para ensayo de FRET mediante la adición de 30 μ l del reactivo de ensayo peptídico de FRET descrito anteriormente (Preparación de Ensayo de FRET) por pocillo. La placa se colocó después en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a excitación 340/emisión 490, modo automático durante 20 ciclos y se leyó la placa en un modo cinético. Normalmente, la señal para ruido usando un análisis de criterios de valoración después de las lecturas fue de al menos tres veces. Como alternativa, después de lectura azul de Alamar, las placas se aclararon con PBS, se añadieron 50 μ l de DMEM (alta glucosa) sin rojo fenol y las placas se usaron después para ensayo de luciferasa usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Promega Dual-Glo.

El análisis de compuestos se determinó por cuantificación de la inhibición del replicón de VHC relativa y los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, las señales de fluorescencia de Azul de Alamar medias de los pocillos de control se establecieron como 100 % no tóxicas. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo del compuesto se dividieron después por la señal de control media y se multiplicaron por 100 % para determinar el porcentaje de citotoxicidad. Para calcular los valores de inhibición del replicón de VHC, se obtuvo un valor de fondo medio de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad de inhibidor de proteasa de VHC al final del periodo de ensayo. Estos números fueron similares a los obtenidos de células Huh-7 vírgenes.

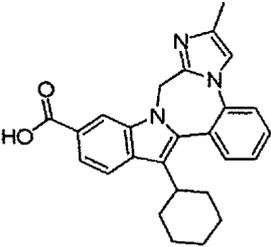
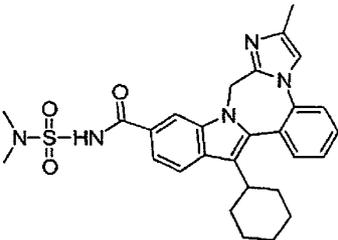
Los números de fondo se restaron después de la señal media obtenida de los pocillos de control y este número se usó como el 100 % de actividad. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo del compuesto se dividieron después por los valores de control promediados después de la resta del fondo y se multiplicaron por 100 % para determinar el porcentaje de actividad. Los valores de CE_{50} para una valoración de inhibidor de proteasa se calcularon como la concentración que provocaba una reducción del 50 % en actividad FRET o luciferasa. Los dos números generados para la placa de compuestos, porcentaje de citotoxicidad y porcentaje de actividad se usaron para determinar compuestos de interés para análisis adicional.

Se indican datos representativos para compuestos en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)
1		0,14	0,91
2		0,020	0,16
3		0,17	0,77
4		0,054	0,32
5		0,026	0,74
6		0,019	0,39

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CI50 (μM)	CE50 (μM)
7		0,13	2,85
8		0,033	0,7
A>0,5 μM; B 0,02 μM- 0,55 μM; C <0,02 μM pero no se determinó un valor exacto; los valores de CI ₅₀ se determinaron usando el protocolo de preincubación. Los valores de CE50 se determinaron usando ensayo de FRET.			

Composiciones farmacéuticas

- Los compuestos demostraron actividad contra NS5B de VHC y pueden ser útiles en el tratamiento de VHC e infección por VHC. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende una compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hepatitis C.
- Otro aspecto de la invención es una composición que comprende adicionalmente un compuesto que tiene actividad anti-VHC.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón. Otro aspecto de la invención es en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina. Otro aspecto de la invención es en el que la ciclosporina es ciclosporina A.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona del grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo I, ARN de interferencia, ARN anti-sentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosin 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, proteína NS5B de VHC, replicón de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.
- Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un interferón y ribavirina.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para inhibir la función del replicón de VHC.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para

su uso en un procedimiento para tratar una infección por VHC. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón de VHC. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con (antes de, después de o simultáneamente con) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

En otro aspecto de la invención el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón.

10 En otro aspecto de la invención el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

En otro aspecto de la invención el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

En otro aspecto de la invención la ciclosporina es ciclosporina A.

15 En otro aspecto de la invención el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo I, ARN de interferencia, ARN anti-sentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosin 5'-monofosfato dehidrogenasa, amantadina y rimantadina.

20 En otro aspecto de la invención el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada del grupo que consiste en metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, proteína NS5B de VHC, replicón de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

En otro aspecto de la invención el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de diana en el ciclo de vida de VHC distinta de la proteína NS5B de VHC.

25 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo al paciente como se entiende por parte de los facultativos en el campo de la hepatitis e infección por VHC.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus de VHC y adecuado para terapia como se entiende por parte de los facultativos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VHC" y términos relacionados se usan como se entiende por parte de los facultativos en el campo de la hepatitis e infección por VHC.

30 Los compuestos de la presente invención se proporcionan generalmente como composiciones farmacéuticas comprendidas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad
35 aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos así como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones líquidas. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación habituales y generalmente se usan excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como alcoholes y agua) para las composiciones.

40 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades farmacéuticas y se prefieren composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1.000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg y 1.000 mg. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, esto es de 0,25 a 1.000 mg/unidad

45 Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos de unidades farmacéuticas. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo farmacéutico unitario de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, esto es 1-100 mg/ml.

50 También se describen todos los modos convencionales de administración; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar a otros agentes usados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente. Generalmente, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando criterios médicos razonables.

También se describen procedimientos en los que el compuesto se proporciona en terapia de combinación. Es decir, el compuesto puede usarse junto con, pero separado de, otros agentes útiles en el tratamiento de hepatitis e

ES 2 374 870 T3

infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto generalmente se proporcionará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se proporcionarán en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando criterios médicos razonables.

- 5 Algunos ejemplos de los compuestos adecuados para composiciones y procedimientos se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

Nombre de la Marca	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía Proveedora
Omega IFN	IFN- ω	BioMedicines Inc., Emeryville, CA
BILN-2061	inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon	IFN- α 2a	A F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirin	IFN- α 2a/ribavirina PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- α n1 linfoblastóide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Albuferon - a	IFN- α 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Pegasys y Ceplene	modulador inmune/ IFN- α 2a PEGilado	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	modulador inmune	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir Nabi	inmunosupresor de IgG de VHC	Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A y Zadaxin	IFN- α 2b/timosina α 1	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirin	inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

(continuación)

Nombre de la Marca	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía Proveedora
Ribavirin	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	modulador inmune	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- β y EMZ701	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
T67	inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
VX-497	inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
VX-950/LY-570310	inhibidor de serina proteasa	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-002	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

Las abreviaturas usadas de los esquemas generalmente siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los Ejemplos son como se definen a continuación:

5 "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N, N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente; "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminatetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato;

10 "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₃SO₂-; y "TMOF" para ortoformiato de trimetilo.

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes,

15 "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kPa" para kilopascal o kilopascales; "psi" libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopia de masas de ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para espectrometría de masas de cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia por resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son

25 denominaciones estereoquímicas familiar para un experto en la técnica.

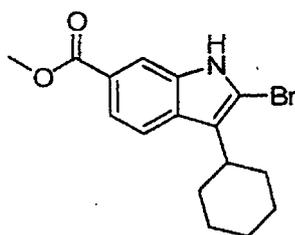
A menos que se especifique otra cosa, los datos de CLEM analítica en los siguientes intermedios y ejemplos se adquieren usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Tiempo de gradiente: 2 minutos (a menos que se indique otra cosa). Conc. de partida: 0 % de B a menos que se indique otra cosa; Conc. de finalización: 100 % de B; Eluyente A: MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %;

30 Eluyente B: MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 %; Columna: Phenomenex 10 μ 4,6 x 50 mm C 18.

Datos de HPLC preparativa. Gradiente: Lineal durante 20 min a menos que se indique otra cosa; Conc. de partida: 15 % de B a menos que se indique otra cosa; Conc. de finalización: 100 % de B; Eluyente A: MeOH al 10 %/H₂O al 90 % con TFA al 0,1 %; Eluyente B: MeOH al 90 %/H₂O al 10 % con TFA al 0,1 %; Columna: Phenomenex Luna C₁₈ 10 μ 30 x 100 mm.

35

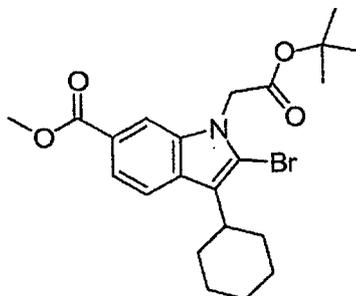
Intermedio 1



5 *Ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico.* Se añadió en porciones tribromuro de piridinio recientemente recristalizado (recristalización en AcOH caliente (5 ml por 1 g), aclarado con AcOH frío y se secó a alto vacío sobre KOH) (durante 10 min) a una solución en agitación de 3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (60 g, 233 mmol) (preparado usando procedimientos descritos en el WO2004/065367) en CHCl₃/THF (1:1, 1,25 l) a 2 °C. La solución de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2,5 h, y se lavó con NaHSO₃ sat. ac. (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El aceite de color rojo resultante se diluyó con Et₂O y se concentró. El sólido de color rosa resultante se disolvió en Et₂O (200 ml), se trató con hexanos (300 ml) y se concentró parcialmente. Los sólidos se recogieron por filtración y se aclararon con hexanos. Las aguas madre se concentraron a sequedad y el procedimiento se repitió. Los sólidos se combinaron, produciendo ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico (64 g, 190 mmol, 82 %) en forma de un sólido mullido de color rosa, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,27 (m, 3H), 1,98-1,72 (m, 7H), 2,82 (tt, J = 3,7, 11,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 26,1, 27,0(2), 32,2(2), 37,0, 52,1, 110,7, 112,8, 118,7, 120,3, 120,8, 123,1, 130,2, 135,6, 168,2, CLEM: m/e 334 (M-H)⁻, tiempo de ret. 3,34 min, gradiente de 4 minutos. Tiempo de detención: 5 minutos; Tiempo de gradiente: 4 minutos; Conc. de partida: 0 % de B; Conc. de finalización: 100 % de B; Eluyente A: CH₃CN al 5 %/H₂O al 95 % con NH₄OAc 10 mM; Eluyente B: CH₃CN al 95 %/H₂O al 5 % con NH₄OAc 10 mM; Columna: Phenomenex 10 μ 4,6 x 50 mm C18.

20

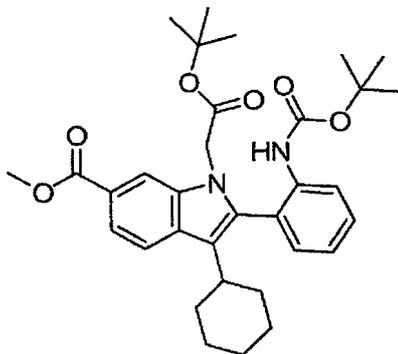
Intermedio 2



25

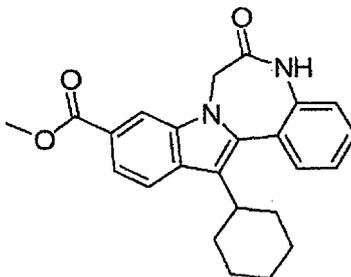
25 *2-Bromo-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo.* A una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (10 g, 30 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (29 g, 150 mmol) y después K₂CO₃ (25 g, 180 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. A la mezcla se le añadió H₂O (250 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó en una atmósfera de N₂, produciendo 2-bromo-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (14 g, 30 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. CLEM: m/e 450 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,44 min.

Intermedio 3



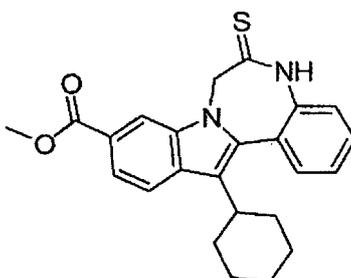
5 1-(2-*tert*-Butoxi-2-oxoetil)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenil)-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo. A una solución de 2-bromo-1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (5,0 g, 11 mmol), pinacol éster del ácido (2-BOC-aminofenil)borónico (5,3 g, 16 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (1,3 g, 1,1 mmol) en tolueno/EtOH (1:1, 80 ml) se le añadieron Na₂CO₃ (3,0 g, 28 mmol), LiCl ac. (2,0 M, 22 ml, 44 mmol) y H₂O (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C durante 2 h, y después los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y la fase orgánica se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiO₂, EtOAc en hexanos, 5 %-40 %), produciendo 1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenil)-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (5,7 g, 10 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 563 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,52 min.

Intermedio 4



15 13-Ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-ona-10-carboxilato de metilo. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de 1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenil)-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (5,6 g, 10 mmol) en tolueno (90 ml) y se calentó a 100 C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se vertió cuidadosamente en una solución de NaHCO₃ (10 g) en H₂O (200 ml) mientras estaba en agitación. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó abundantemente con agua y EtOAc y se secó en una atmósfera de N₂, produciendo 13-ciclohexil-5H-indolo[1,2-d] [1,4]benzodiazepin-6(7H)-ona-10-carboxilato de metilo (2,9 g, 7,5 mol, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 389 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,22 min.

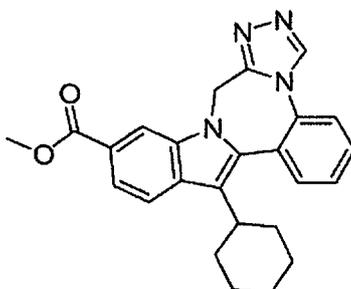
Intermedio 5



25 13-Ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-iona-10-carboxilato de metilo. Se añadieron P₄S₁₀ (352 mg, 0,791 mmol) y NaHCO₃ (554 mg, 6,60 mmol) a una solución de 13-ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4] benzodiazepin-6(7H)-ona-10-carboxilato de metilo (511 mg, 1,32 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100

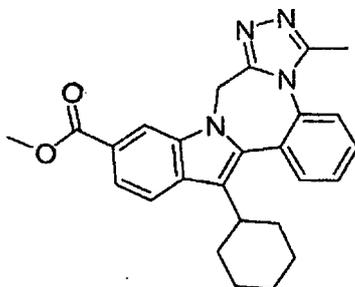
5 °C durante 1 h, se enfrió a ta y se diluyó con la adición gota a gota de H₂O (~20 ml) mientras estaba en agitación. El precipitado de color amarillo resultante se dejó en reposo durante 1 h, se recogió por filtración, se lavó abundantemente con agua y se secó en una atmósfera de N₂, produciendo 13-ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-tiona-10-carboxilato de metilo (528 mg, 1,31 mmol), 99 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. CLEM: m/e 405 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,26 min.

Intermedio 6



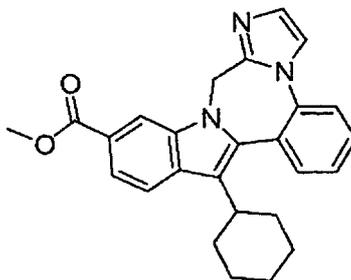
10 10-Ciclohexil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo. Una mezcla de 13-ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-tiona-10-carboxilato de metilo (144 mg, 0,356 mmol) y hidrazida fórmica (108 mg, 1,80 mmol, en n-BuOH (4 ml) se calentó a 140 °C con irradiación por microondas durante 2 h, se enfrió, se diluyó con DMSO y MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (66,2 mg, 0,161 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,17-1,28 (m, 1H), 1,39-1,55 (m, 3H), 1,74-1,85 (m, 2H), 1,94-2,24 (m, 4H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,11 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,70-7,81 (m, 4H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). CLEM: m/e 413 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,16 min.

Intermedio 7



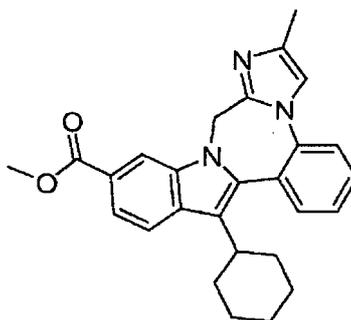
20 10-Ciclohexil-1-metil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo. Una mezcla de 13-ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-tiona-10-carboxilato de metilo (385 mg, 0,953 mmol) y acético hidrazida (353 mg, 4,77 mmol) en n-BuOH (7 ml) se calentó a 140 °C con irradiación con microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-1-metil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (180 mg, 0,422 mmol, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,20-1,32 (m, 1H), 1,36-1,60 (m, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,94-2,20 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,02 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,72-7,84 (m, 5H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H). CLEM: m/e 427 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,15 min.

Intermedio 8



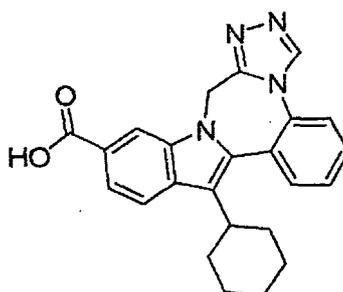
5 *10-Ciclohexil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo.* Se añadieron 2,2-dimetoxietanamina (260 mg, 2,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (94 mg, 0,5 mmol) a una solución de 13-ciclohexil-5H-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-tionea-10-carboxilato de metilo (200 mg, 0,50 mmol) en n-BuOH (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 1 h, después se añadió más cantidad de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (380 mg, 2,0 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 1 h más. La reacción se diluyó con MeOH y DMSO, y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (37 mg, 0,090 mmol, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,15-1,32 (m, 1H), 1,35-1,59 (m, 3H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,94-2,22 (m, 4H), 2,84-3,00 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,16 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,90 (m, 5H), 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H). CLEM: m/e 412 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,00 min.

Intermedio 9



15 *10-Ciclohexil-2-metil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo.* Se añadieron 1,1-dimetoxipropan-2-amina (330 mg, 2,8 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (590 mg, 3,1 mmol) a una solución de 13-ciclohexil-5H indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-tionea-10-carboxilato de metilo (250 mg, 0,62 mmol) en n-BuOH (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 6 h, se enfrió a ta, se diluyó con MeOH y DMSO y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-2-metil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (78 mg, 0,18 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14-1,30 (m, 1H), 1,39-1,57 (m, 3H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,93-2,19 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,81-2,97 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,20 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,06 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,76-7,91 (m, 5H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H). CLEM: m/e 426 (M+H)⁺, tiempo de ret. 1,80 min.

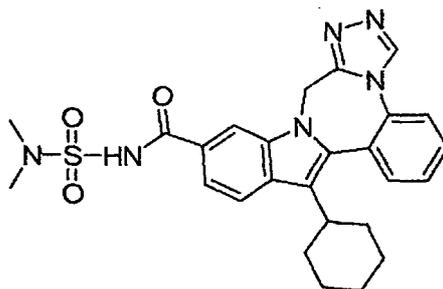
Ejemplo 1



Ácido 10-ciclohexil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico. A una solución de 10-ciclohexil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (66 mg, 0,16 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió NaOH ac. (1,0 N, 1,5 ml, 1,5 mmol), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Los disolventes se retiraron, el residuo sólido de color blanco se lavó con agua y EtOAc, se aisló por centrifugación y se secó al vacío, produciendo ácido 10-ciclohexil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico en bruto (54 mg, 0,14 mmol, 85 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1,07-1,19 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,86-2,12 (m, 4H), 2,73-2,84 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,63-7,74 (m, 5H), 7,79-7,85 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). CLEM: m/e 399 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,02 min.

10

Ejemplo 2

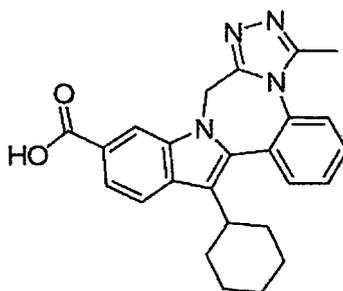


10-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxamida. A una solución de ácido 10-ciclohexil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) y N,N-dimetilsulfamida (78 mg, 0,63 mmol) en DMA (2 ml) se le añadió DMAP (77 mg, 0,63 mmol) y después EDCI-HCl (96 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante una noche, se diluyó con DMSO y MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxamida (20 mg, 0,040 mmol, 31 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,16- 1,26 (m, 1H), 1,39-1,55 (m, 3H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,93-2,22 (m, 4H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 5,14 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,55, 1,5 Hz, 1H), 7,72- 7,80 (m, 3H), 7,82- 7,87 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). CLEM: m/e 505 (M+H)⁺, tiempo de ret. 1,94 min.

15

20

Ejemplo 3

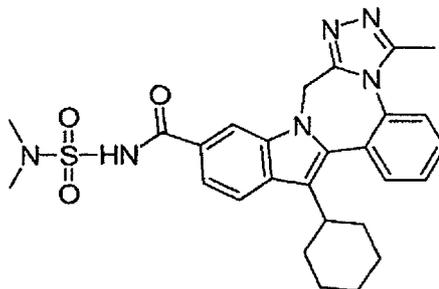


Ácido 10-ciclohexil-1-metil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico. A una solución de 10-ciclohexil-1-metil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (173 mg, 0,406 mmol) en THF (7 ml) y MeOH (3,5 ml) se le añadió NaOH ac. (1,0 N, 1,8 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h y los disolventes se retiraron. El residuo sólido de color blanco resultante se lavó con agua, se aisló por centrifugación y se secó en una atmósfera de N₂, produciendo ácido 10-ciclohexil-1-metil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico (132 mg, 0,320 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1,13-1,24 (m, 1H), 1,35-1,51 (m, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,85-2,08 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,79-2,89 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,65- 7,72 (m, 5H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,15 (s, 1H). CLEM: m/e 413 (M+H)⁺, tiempo de ret. 2,01 min.

25

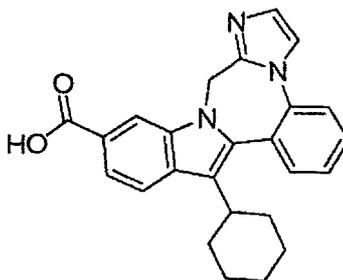
30

Ejemplo 4



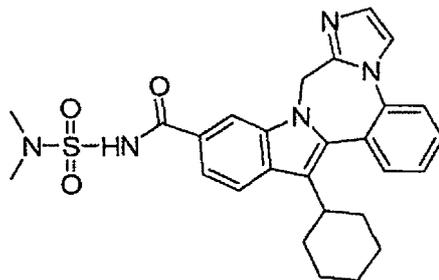
10- Ciclohexil-N-((dimetilamino) sulfonil)-1-metil-4H-indolo [1,2-d] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-7-carboxamida. A una solución de ácido 10-ciclohexil-1-metil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico (54 mg, 0,13 mmol) y N,N-dimetilsulfamida (81 mg, 0,65 mmol) en DMA (2 ml) se le añadieron DMAP (80 mg, 0,65 mmol) y EDCI-HCl (100 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se diluyó con DMSO y MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-1-metil-4H-indolo[1,2-d][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxamida (29 mg, 0,056 mmol, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,22- 1,34 (m, 1H, 1,41 -1,62 (m, 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,95-2,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 5,09 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,03 (d, = 15,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 4H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H). CLEM: m/e 519 (M+H)⁺, tiempo de ret. 1,96 min.

Ejemplo 5



15 Ácido 10-ciclohexil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico. A una solución de 10-ciclohexil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (34 mg, 0,083 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaOH ac. (1,0 N, 0,4 ml, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se neutralizó con HCl ac. (1,0 N, 0,4 ml) y se concentró a sequedad. El residuo sólido se disolvió en MeOH, se filtró, se concentró y se secó en una atmósfera de N₂, produciendo ácido 10-ciclohexil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico (47 mg, 0,12 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1,04-1,22 (m, 1H), 1,32-1,50 (m, 3H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,84-2,15 (m, 4H), 2,74-2,90 (m, 1H), 5,05(d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,63-7,85 (m, 5H), 7,91-7,99 (m, 2H), 8,37 (s, 1H). CLEM: m/e 398 (M+H)⁺, tiempo de ret. 1,87 min.

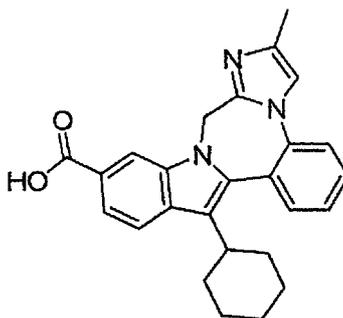
Ejemplo 6



25 10-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxamida. A una solución de ácido 10-ciclohexil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico (25 mg, 0,063 mmol) y

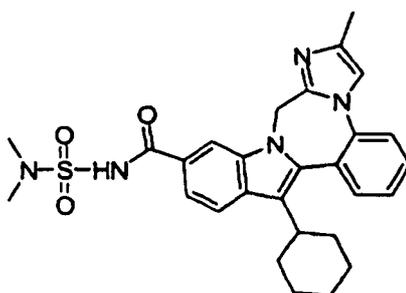
5 N,N-dimetilsulfamida (41 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DMAP (40 mg, 0,33 mmol) y después EDCI-HCl (50 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se diluyó con DMSO y MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxamida (5,4 mg, 0,011 mmol, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,18 1,56 (m, 4H), 1,74- 1,85 (m, 2H), 1,95-2,21 (m,4H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 5,19 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4,1,5 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m,4H),7,94(d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H). CLEM: m/e 504 (M+H)⁺, tiempo de ret. 1,81 min.

Ejemplo 7



10 *Ácido 10-ciclohexil-2-metil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico.* A una solución de 10-ciclohexil-2-metil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxilato de metilo (74 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se le añadió NaOH ac. (1,0 N, 0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 C durante 2 h, se enfrió a ta, se neutralizó con HCl ac. (1,0 N, 0,8 ml, 0,8 mmol) y se concentró a sequedad. El residuo sólido se disolvió en MeOH/DCM, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se secó en una atmósfera de N₂, produciendo ácido 10-ciclohexil-2-metil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico en bruto (60 mg, 0,15 mmol, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,16-1,56 (m,4H), 1,72-2,22 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,80-3,01 (m, 1H),5,12(d, J = 16,1 Hz, 1H),5,91 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72-7,86 (m, 5H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H). CLEM: m/e 412 (M+H)⁺, tiempo de ret. 1,65 min.

Ejemplo 8

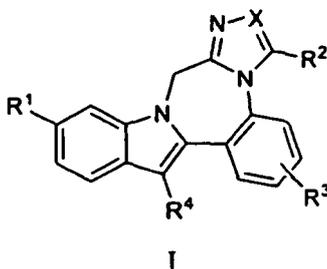


25 *10-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-2-metil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxamida.* A una solución de ácido 10-ciclohexil-2-metil-4H-imidazo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxílico (58 g, 0,14 mmol) y N,N-dimetilsulfamida (82 g, 0,66 mol) en DMF (2 ml) se le añadió DMAP (80 mg, 0,66 mmol) y después EDCI-HCl (100 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se diluyó con DMSO y MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeOH/H₂O con tampón TFA 10 mM), produciendo 10-ciclohexil-N-((dimetilamino) sulfonyl)-2-metil-4H-indolo[1,2-a]indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-7-carboxamida (32 mg, 0,062 mmol, 44 %) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 -1,32 (m, 1H), 1,36-1,57 (m, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,94-2,20 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,84-2,98 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 5,20 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,77-7,90 (m, 4H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H). CLEM: m/e 518 (M+H)⁺, tiempo de ret. 1,80 min.

35 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no limitantes, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores.

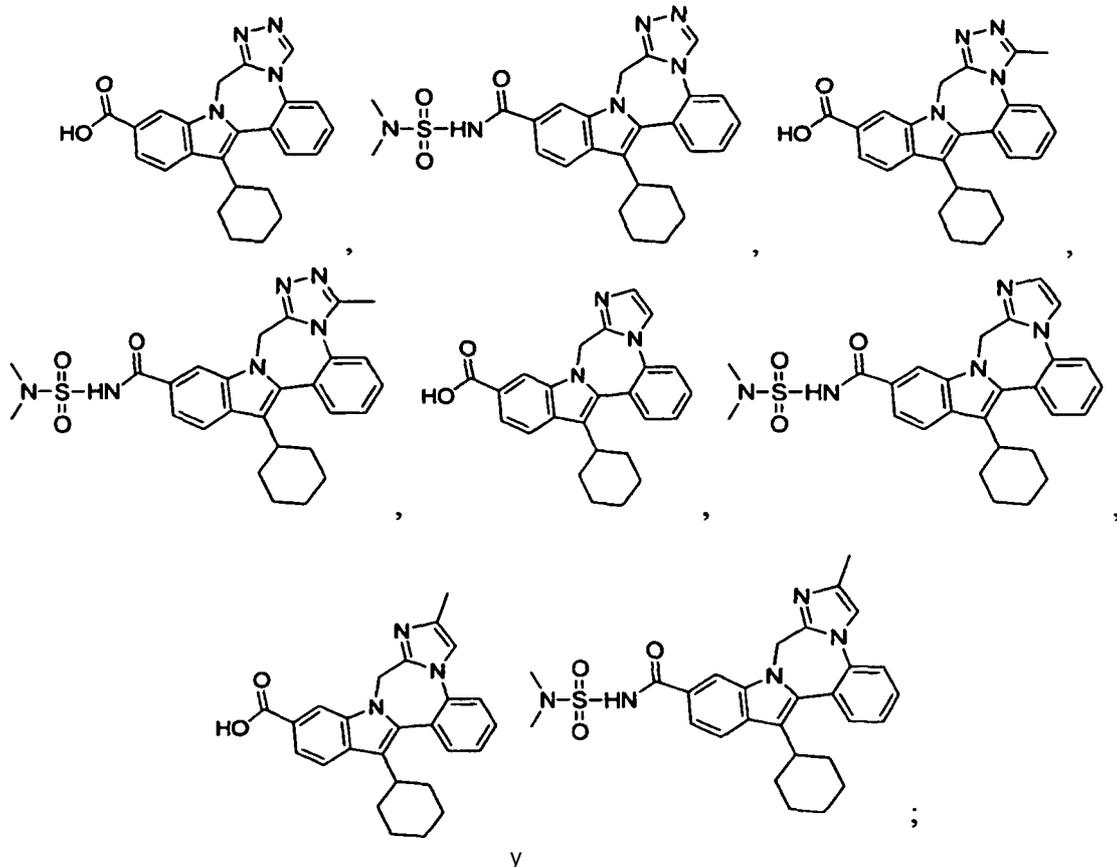
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

- 5 R^1 es CO_2R^5 o CONR^6R^7 ;
 R^2 es hidrógeno o alquilo;
 R^3 es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;
 R^4 es cicloalquilo;
 R^5 es hidrógeno o alquilo;
10 R^6 es hidrógeno, alquilo, alquilSO_2 , cicloalquilSO_2 , haloalquilSO_2 , $(R^8)(R^9)\text{NSO}_2$ o $(R^{10})\text{SO}_2$;
 R^7 es hidrógeno o alquilo;
 R^8 es hidrógeno o alquilo;
 R^9 es hidrógeno o alquilo;
 R^{10} es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino,
15 homopiperidino u homomorfolino;
 R^{11} es hidrógeno o alquilo; y
X es N o CR^{11} ;
en la que alquilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos; alqueno significa
un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace; y
20 cicloalquilo significa un sistema de anillos monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es CO_2R^5 o CONR^6R^7 ; R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es
hidrógeno; R^4 es cicloalquilo; R^5 es hidrógeno; R^6 es $(R^8)(R^9)\text{NSO}_2$; R^7 es hidrógeno; R^8 es alquilo; R^9 es alquilo; R^{11}
es hidrógeno o alquilo; y X es N o CR^{11} ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es CO_2H o $\text{CONHSO}_2\text{NMe}_2$; R^2 es hidrógeno o metilo; R^3 es
hidrógeno; R^4 es ciclohexilo; y X es N, CH o CMe; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es CONR^6R^7 ; R^6 es alquilSO_2 , cicloalquilSO_2 , haloalquilSO_2 ,
 $(R^8)(R^9)\text{NSO}_2$ o $(R^{10})\text{SO}_2$; y R^7 es hidrógeno.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno.
- 30 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es metoxi.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es ciclohexilo.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 es $(R^8)(R^9)\text{NSO}_2$ o $(R^{10})\text{SO}_2$.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es N.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CR^{11} .
- 35 11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 12. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 13. La composición de la reivindicación 12 que comprende además al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para VHC en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa de VHC, inhibidores de serina proteasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de proteína NS4B de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de ensamblaje de VHC, inhibidores de salida de VHC, inhibidores de proteína NS5A de VHC, inhibidores de proteína NS5B de VHC e inhibidores de replicones de VHC.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para tratar infección de hepatitis C.

15 15. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el procedimiento comprende además administrar al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para VHC, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa de VHC, inhibidores de serina proteasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de proteína NS4B de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de ensamblaje de VHC, inhibidores de salida de VHC, inhibidores de proteína NS5A de VHC, inhibidores de proteína NS5B de VHC e inhibidores de replicones de VHC.

20