

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 388**

51 Int. Cl.:
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08780411 .8**
96 Fecha de presentación: **12.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2250163**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2010**

54 Título: **Inhibidores del virus de la hepatitis C**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 05843-4000, US

72 Inventor/es:
BACHAND, Carol; BELEMA, Makonen;
DEON, Daniel, H.; GOOD, Andrew, C.;
GOODRICH, Jason; JAMES, Clint, A.;
LAVOIE, Rico; LOPEZ, Omar, D.;
MARTEL, Alain; MEANWELL, Nicholas, A.;
NGUYEN, Van N.; ROMINE, Jeffrey, Lee;
RUEDIGER, Edward, H.; SNYDER, Lawrence, B. ;
ST. LAURENT, Denis, R.; YANG, Fukang;
LANGLEY, David, R.; WANG, Gan y
HAMANN, Lawrence, G.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 388 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 del virus de la hepatitis C

La presente divulgación se refiere de forma general a compuestos antivirales, y más específicamente, se refiere a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), a composiciones que comprenden dichos compuestos y a procedimientos para inhibir la función de la proteína NS5A.

El VHC es un importante patógeno humano que infecta a unos 170 millones de personas en todo el mundo (aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1). Una fracción sustancial de estos individuos infectados por el VHC desarrolla una enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En la actualidad, la terapia más eficaz contra el VHC emplea una combinación de alfa-interferón y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40 % de los pacientes. Recientes resultados clínicos demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa sin modificar como monoterapia. No obstante, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de alfa-interferón pegilado y ribavirina, una sustancial fracción de pacientes no tienen una reducción sostenida de la carga vírica. Por lo tanto, existe una clara e importante necesidad de desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

El VHC es un virus de ARN de polaridad positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la gran similitud en la región 5' no traducida, el VHC ha sido clasificado como un género diferente de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de polaridad positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y único.

A lo largo del genoma del VHC hay una heterogeneidad considerable dentro de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos codificada. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos del VHC difieren en su distribución por todo el mundo y la significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo elusiva a pesar de los numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos sobre la patogenia y la terapia.

El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) es llevada a cabo por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde la unión entre NS2 y NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región del extremo N de NS3 (también denominada en el presente documento proteasa NS3) y actúa de mediadora de todas las posteriores escisiones de cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión de NS3 y NS4A, como en trans, para el resto de los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar varias funciones, ya sea actuando de cofactor para la proteasa NS3 como ayudando en la localización en la membrana de NS3 y otros componentes de las replicasas víricas. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los acontecimientos de procesamiento, lo que potencia la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada en el presente documento VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC.

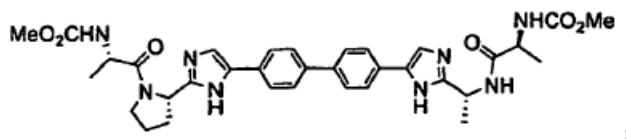
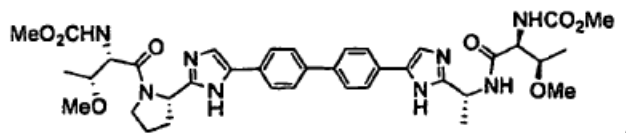
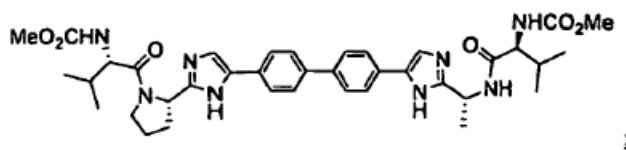
Se desean compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC que inhiban de forma selectiva la replicación viral del VHC. En particular, son deseables compuestos que sean eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A del VHC se describe en, por ejemplo, Tan, S.-L., Katznel, M.G. Virology 2001, 284, 1-12; y en Park, K.-J.; Choi, S.-H, J. Biological Chemistry 2003. El documento WO 2006/133326 describe inhibidores del VHC.

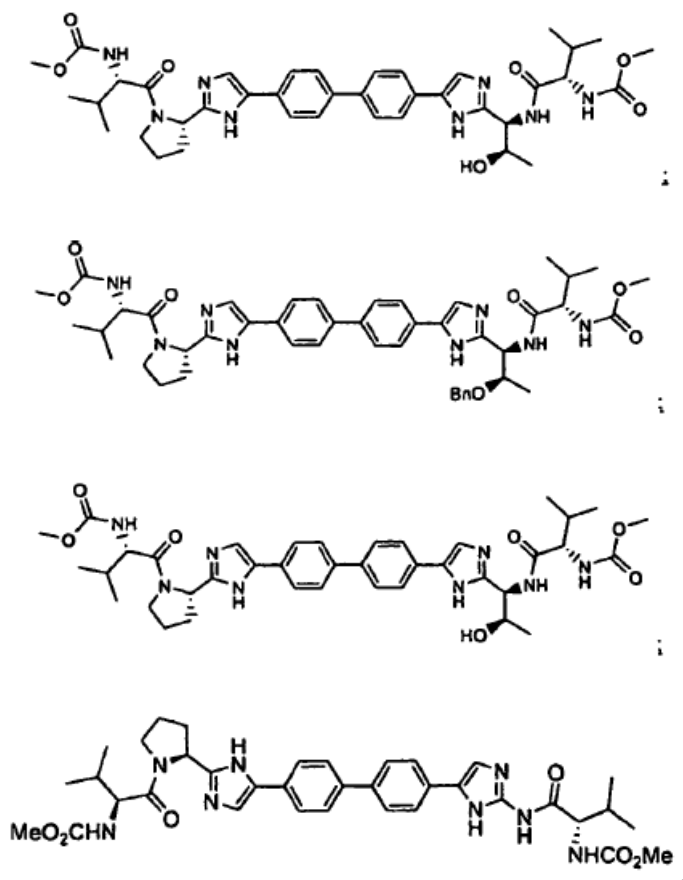
En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de

(4,4'-bifenildiolbisis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiol)imino((2S)-1-oxo-1,2-propanodiol)))
biscarbamato de dimetilo
(4,4'-bifenildiolbisis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiol)imino((2S,3R)-3-metoxi-1-oxo-1,2-
butanodiol)))biscarbamato de dimetilo
(4,4'-bifenildiolbisis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiol)imino((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-
butanodiol)))biscarbamato de dimetilo
(4,4'-bifenildiolbisis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiol)imino((2S)-4-metoxi-1-oxo-1,2-
butanodiol)))biscarbamato de dimetilo
(4,4'-bifenildiolbisis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodiol)imino((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-
butanodiol)))biscarbamato de dimetilo
(4,4'-bifenildiolbisis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodiol)imino((2S)-1-oxo-1,2-propanodiol)))
biscarbamato de dimetilo

- (4,4'-bifenildilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodil)imino((2S)-4-metoxi-1-oxo-1,2-butanodil)))biscarbamato de dimetilo
- (4,4'-bifenildilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodil)imino((2S,3R)-3-metoxi-1-oxo-1,2-butanodil)))biscarbamato de dimetilo
- 5 (4,4'-bifenildilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodil)imino((2R)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodil)))biscarbamato de dimetilo
- (4,4'-bifenildilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodil)imino((2R)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodil)))biscarbamato de dimetilo
- 10 N2-(metoxicarbonil)-N-((1S)-1-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-L-valinamida:
- ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo
- ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo
- 15 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo
- N2-(metoxicarbonil)-N-((1R)-1-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-L-valinamida:
- 20 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo
- ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo; y
- 25 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto (II) seleccionado de





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del tercer aspecto, la composición comprende uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad contra el VHC. En una segunda realización del tercer aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del tercer aspecto, el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
- 10

En una cuarta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o dos compuestos adicionales que presentan actividad contra VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona a partir de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T cooperadores de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

15

En una quinta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tenga actividad contra el VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

20

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del cuarto aspecto, el procedimiento comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad contra el VHC antes, después o simultáneamente al compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una segunda realización del cuarto aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del cuarto aspecto, el

25

30

interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

5 En una cuarta realización del cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para usar en un procedimiento de tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad contra VHC antes, después o simultáneamente al compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, 10 ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

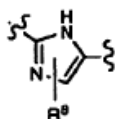
15 En una quinta realización del cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para usar en un procedimiento de tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad contra VHC antes, después o simultáneamente al compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana que se selecciona a partir 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 e IMPDH para el tratamiento de una 20 infección por VHC.

Otras realizaciones de la presente revelación pueden comprender combinaciones de adecuadas de dos o más realizaciones y/o aspectos revelados en el presente documento.

No obstante, otras realizaciones y aspectos de la revelación serán evidentes de acuerdo con la descripción que se proporciona a continuación.

25 Los compuestos de la presente divulgación también existen como tautómeros; por tanto la presente divulgación también incluye formas tautoméricas.

30 La descripción de la presente realización en el presente documento se interpretaría de forma congruente con las leyes y principios de la formación de enlaces químicos. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier lugar dado. Por ejemplo, en la estructura que se muestra a continuación



R^8 puede estar unido a cualquier átomo de carbono en el anillo imidazol o como alternativa, R^8 puede tomar el lugar del átomo de hidrógeno sobre el anillo de nitrógeno para formar un imidazol N-sustituido.

35 Se entenderá que los compuestos comprendidos por la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para usar como un agente farmacéutico.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y referencias bibliográficas citadas en la memoria descriptiva se incorporan en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En el caso de inconsistencias, la presente divulgación, incluyendo definiciones, prevalecerá.

Tal como se usa en el presente documento descriptivo, los siguientes términos tienen los significados indicados:

40 Como se usa en el presente documento, las formas del singular "un" "uno/una" y "el/la" incluyen referencia al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

45 Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros se designan con los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la divulgación engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Se pueden preparar estereoisómeros individuales de los compuestos sintéticamente a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación como por ejemplo conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular, bien están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar y resolver mediante técnicas conocidas en la 50 técnica.

Ciertos compuestos de la presente discusión pueden existir también en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a rotación restringida sobre un enlace individual asimétrico, por ejemplo debido a su impedimento estérico o tensión de anillo, puede permitir la separación de conformadores diferentes. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

La expresión “compuestos de la presente divulgación” y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de la invención y sus enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables. De forma similar, las referencias a los intermedios se pretende que engloben sus sales cuando el contexto lo permita.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, representa sales o formas híbridas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles en agua o solubles en aceite o dispersables, que son, dentro del alcance del juicio médico bien fundamentado, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación es proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso deseado. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Ejemplos de ácidos que se pueden usar para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básica se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básicas incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Cuando es posible que, para uso en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de compuestos químicos en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de cada ingrediente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, una reducción de la carga vírica. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que provoca el efecto terapéutico, ya se administren combinados, en serie o de forma simultánea. Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, son tal como se han descrito con anterioridad. El/los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial(es) para el receptor del/de los mismo(s). De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso deseado.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. En una monoterapia para la prevención y tratamiento de enfermedad mediada por VHC son típicos niveles de dosis que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 miligramos por kilogramo (“mg/kg”) de peso corporal por día, con preferencia de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o de forma alternativa, en forma de infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse

- con los materiales vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto usado, la duración del tratamiento y la edad, sexo, peso y afección del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se describe anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. El tratamiento se inicia con dosis pequeñas sustancialmente por debajo de la dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra, de la forma más deseable a un nivel de concentración que generalmente conseguirá resultados antiviralmente eficaces sin provocar efectos secundarios dañinos ni perjudiciales.
- 5
- 10 Cuando las composiciones de esta divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional habitualmente están presentes a niveles de dosis de aproximadamente 10 a 150 %, y más preferentemente entre aproximadamente 10 y 80 % de la dosis que normalmente se administra en una pauta de monoterapia.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa o inyecciones intradérmicas o infusiones). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el/los vehículo(s) o excipiente(s). Son preferentes la administración oral o la administración mediante inyección.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades pequeñas tales como cápsulas o comprimidos; polvo o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.
- 25 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saborizante, conservante, dispersante y colorante.
- 30 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando envolturas de gelatina formadas.
- Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de carga. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio puede también añadirse para incrementar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.
- 35 Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados a la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formularon, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o soldando con fusión incompleta, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente molido, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de la resorción, tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo se puede granular humedeciendo con un aglutinante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzando un tamizado. Como alternativa al granulado, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina formadora de comprimidos y el resultado son lingotes formados de manera imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir que se peguen a los moldes formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente revelación también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Se puede proporcionar un recubrimiento protector claro u opaco que consiste en una capa de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento brillantador de cera. Se pueden añadir pigmentos a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.
- 55 Los fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria tal que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el

compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan con el uso de un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivo aromático, tal como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

- 5 Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La formulación se puede preparar también para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, ceras, o similares.

Los compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiropilmetacrilamidafenol, polihidroxiethylaspartamidafenol, o polietilenoóxidopolilisina sustituida con residuos de palitoílo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles de bloque reticulados o anfipáticos.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo se puede liberar desde el parche por iontoforesis, como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra en la forma en la que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de la vía nasal a partir de un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como un pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones de aceite o acuosas del principio activo.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados dosificadores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor objetivo; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado de secado por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Se debe entender que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

50 El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o estado patológico en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado patológico pero al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, causando la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado patológico.

Los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar con una ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A. Se ha demostrado que la ciclosporina A es activa contra el VHC en ensayos clínicos (Hepatology **2003**, 38, 1282; Biochem. Biophys.Res. Commun. 2004, 313, 42; J. Gastroenterol. 2003, 38, 567).

- 5 La Tabla 1 a continuación enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de esta divulgación. Los compuestos de la divulgación se pueden administrar con otros compuestos con actividad contra el VHC en terapia de combinación, bien de forma conjunta o por separado o combinando los compuestos para formar una composición.

Tabla 1

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilón (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Anticanceroso	Inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead
Compuestos y sales de pirazolopirimidina del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-5703 10)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis

ES 2 383 388 T3

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Ratón, FL
Albuferón - α	Interferón	Albúmina IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β y EMZ701	Interferón	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN- α 2b/ α 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	IFN- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- β	Interferón	Interferón- β -1a	Serono
Multiferón	Interferón	IFN de acción prolongada	Viragen/Valen tis
Wellferon	Interferón	IFN- α n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferón	Interferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- α 2a PEGilado / modulador inmunológico	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / ribavirina	Interferón	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys

5 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden usar como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser una contribución decisiva para proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación del virus, validación de sistemas de ensayo en animales y estudios de biología estructural para potenciar más el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad por VHC. Además, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

10 Los compuestos de esta divulgación también pueden ser útiles para tratar o prevenir contaminación viral de materiales y por tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entren en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumental y prendas quirúrgicas, instrumental y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales para la extracción o transfusión de sangre.

15 Esta divulgación pretende incluir compuestos de la invención cuando se preparan por procedimientos de síntesis o por procedimientos metabólicos que incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*en vivo*) o procedimientos que se producen *in vitro*.

- Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en particular en los esquemas y ejemplos ilustrativos siguientes, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes:
- 5 HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; Boc or BOC para terc-butoxicarbonilo; NBS para N-bromosuccinimida; tBu o t-Bu para terc-butilo; SEM para-(trimetilsilil)etoximetilo; DMSO para dimetilsulfóxido; MeOH para metanol; TFA para ácido trifluoroacético; TA para temperatura ambiente y TR para tiempo de retención; t_R para tiempo de retención; EDCI para 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato;
- 10 DMAP para 4-dimetilaminopiridina; THF para tetrahidrofurano; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; t-Bu; DEA para dietilamina; HMDS para hexametildisilazida; DMF para N,N-dimetilformamida; Bzl para bencilo; EtOH para etanol; iPrOH o i-PrOH para isopropanol; Me₂S para dimetilsulfuro; Et₃N o TEA para trietilamina; Ph para fenilo; OAc para acetato; EtOAc para acetato de etilo; dppf para 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno; iPr₂EtN o DIPEA para diisopropiletilamina; Cbz para carbobenciloxi; n-BuLi para n-butilitio; ACN para acetonitrilo; h o hr para horas; m o min para minutos; s para segundos; LiHMDS para hexametildisilazida de litio; DIBAL para hidruro de diisobutil aluminio; TBDMSCl para cloruro de terc-butildimetilsilil; Me para metilo; aprox. para aproximadamente; OAc para acetato; iPr para isopropilo; Et para etilo; Bn para bencilo; y HOAT para 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.
- 15 Los compuestos y procedimientos de la presente divulgación se entenderán mejor en relación con los ejemplos siguientes. Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o preparar mediante procedimientos bien establecidos en la literatura conocidos para los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos definidos anteriormente se pueden sintetizar mediante sustitución de los reactantes y agentes adecuados en las síntesis que se muestran a continuación. También será fácilmente
- 20 evidente para un experto en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectivas, así como el orden de las propias etapas, se pueden realizar en un orden variable, en función de la naturaleza de las variables para completar con éxito las siguientes síntesis.

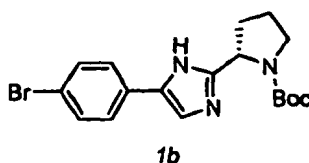
Condiciones de análisis del compuesto

- 25 La evaluación de la pureza y el análisis de masas de resolución baja se realizaron en un sistema Shimadzu LC acoplada con un sistema Waters Micromass ZQ MS. Cabe destacar que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. Las condiciones de CL empleadas para determinar el tiempo de retención (TR) fueron:

	<i>Condición 1</i>	
	Columna	= Phenomenex-Luna 3 X 50 mm S10
	% inicial de B	= 0
30	% final de B	=100
	Tiempo de gradiente	= 2 min
	Tiempo de detención	= 3 min
	Caudal	= 4 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
35	Disolvente A	= 0,1 % de TFA en 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
	Disolvente B	= 0,1 % de TFA en 90 % de metanol/10 % de H ₂ O
	<i>Condición 2</i>	
	Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10
	% inicial de B	= 0
40	% final de B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 2 min
	Tiempo de detención	= 3 min
	Caudal	= 5 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
45	Disolvente A	= 0,1 % de TFA en 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
	Disolvente B	= 0,1 % de TFA en 90 % de metanol/10 % de H ₂ O
	<i>Condición 3</i>	
	Columna	= HPLC XTERRA C18 3,0 x 50mm S7
50	% inicial de B	= 0
	% final de B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 3 min
	Tiempo de detención	= 4 min
	Caudal	= 4 ml/min
55	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= 0,1 % de TFA en 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
	Disolvente B	= 0,1 % de TFA en 90 % de metanol/10 % de H ₂ O

Condición M1

Columna = Luna 4,6X 50 mm S10
 % inicial de B = 0
 % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 3 min
 Tiempo de detención = 4 min
 Caudal = 4 ml/min
 Disolvente A: = 95 % de H₂O: 5 % de CH₃CN, 10 mm acetato amónico
 Disolvente B: = 5 % de H₂O: 95 % de CH₃CN, 10 mm acetato amónico

Ejemplo de referencia 1 , etapa b

Una mezcla de cetoamida 1a (12,8 g, 31,12 mmol) y NH₄OAc (12,0 g, 155,7 mmol) en xilenos (155 ml) se calentó en un tubo sellado a 140 °C durante 2 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre acetato de etilo y agua, de modo que se añadió suficiente solución de NaHCO₃ saturado para alcanzar un pH de la fase acuosa ligeramente básico después de agitar el sistema bifásico. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material resultante se recrystalizó en acetato de etilo/hexanos para proporcionar dos cosechas de imidazol 1b como un sólido denso de color amarillo claro, de peso 5,85 g. El licor madre se concentró *al vacío* y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 30 %/hexanos), para proporcionar 2,23 g adicionales de imidazol 1b. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,92/11,86 (m, 1H), 7,72 - 7,46/7,28 (m, 5H), 4,86 - 4,70 (m, 1H), 3,52 (app s a, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30 - 1,75 (m, 4H), 1,40/1,15 (app s a, 9H), CL (Cond, 1): T_R= 1,71 min; índice de homogeneidad > 98 %; CL/EM: Análisis Calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃N₃O₂ 392,10; hallado 391,96; HRMS: Análisis Calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃BrN₃O₂: 392,0974; hallado 392,0959

La pureza óptica de las dos muestras de 1b se evaluó usando las condiciones de la HPLC quiral indicadas más adelante (ee > 99 % para las cosechas combinadas; ee= 96,7 % para la muestra de cromatografía ultrarrápida):

Columna: Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 50 mm

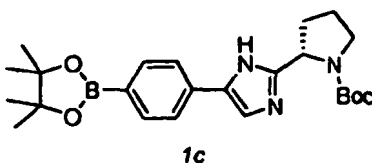
Disolvente: 2 % de etanol/heptano (isocrático)

Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda: 220 o 254 nm

Tiempo de retención relativo: 2,83 minutos (R), 5,34 minutos (S)

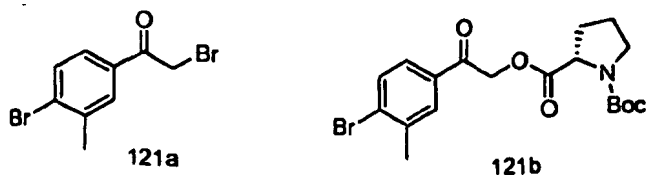
Se pueden preparar compuestos análogos incorporando la cetoamida adecuada.

Ejemplo de referencia 1, etapa c

Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (469 mg, 0,406 mmol) a un tubo de presión que contiene una mezcla de bromo 1b (4,008 g, 10,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,422 g, 21,35 mmol), acetato potásico (2,573 g, 26,21 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El material bruto se repartió cuidadosamente entre CH₂Cl₂ (150 ml) y un medio acuoso (50 ml fe agua + 10 ml de solución de NaHCO₃ saturado). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó con disolvente de elución; 20-35 % de acetato de etilo/CH₂Cl₂) para proporcionar boronato 1c, se contaminó con pinacol, en forma de un sólido denso blancuzco; la proporción molar relativa entre 1c y pinacol fue de aproximadamente 10:1 (RMN ¹H). La muestra pesó 3,925 g tras ~2,5 días de exposición a alto vacío. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,22/11,94/11,87 (m, 1H), 7,79 - 7,50/7,34 - 7,27 (m, 5H), 4,86 - 4,70 (m, 1H), 3,52 (app s a, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,27 - 1,77 (m, 4H), 1,45 - 1,10 (m, 21H), CL (Cond, 1): TR = 1,64 min. CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₄H₃₅N₃O₄ 440,27; hallado 440,23.

Se pueden preparar compuestos análogos incorporando el bromuro de arilo adecuado.

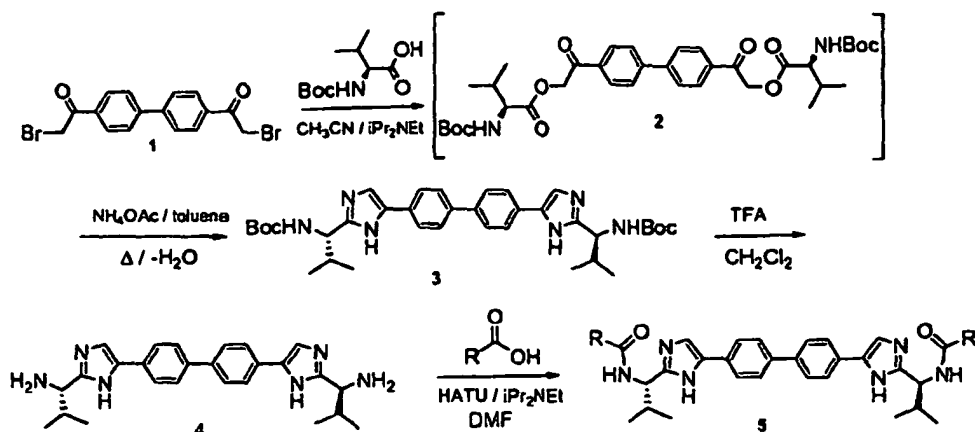
Ejemplo de referencia 2 , etapa a-b



- 5 A una solución en dioxano (45 ml) de 1-bromo-4-yodo-2-metilbenceno (3,01 g, 10,13 mmol) y tri-n-butil(1-etoxivinil)estannano (3,826 g, 10,59 mmol) se añadió PdCl₂(Ph₃P)₂ (257 mg, 0,367 mmol) y se calentó a 80 °C durante ~17 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml), se enfrió hasta 0° C (hieloagua) y, después, se añadió NBS (1,839 g, 10,3 mmol) en lotes durante 7 minutos. Tras aproximadamente 25 minutos de agitación, el componente volátil se eliminó *al vacío* y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. EL material bruto resultante se purificó mediante cromatografía por gravedad (gel de sílice; 4 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar bromuro 121a en forma de un sólido marrónáceo-amarillo (2,699 g); la muestra es impura y contiene impurezas derivadas del estannano, entre otras. RMN de ¹H (CDCl₃, δ = 7,24, 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).
- 10
- 15 Una solución de CH₃CN (15 ml) de 121a (2,69 g, < 9,21 mmol) se añadió, gota a gota, durante 3 minutos a una solución en CH₃CN (30 ml) de (S)-Boc-prolina (2,215 g, 10,3 mmol) y trietilamina (1,40 ml, 10,04 mmol), y se agitó durante 90 minutos. El componente volátil se eliminó *al vacío* y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 15-20 % de acetato de etilo/hexanos), para proporcionar 121b en forma de un aceite incoloro (2,74 g). RMN ¹H (DMSO - d₆, δ = 2,50, 400 MHz): δ 7,98 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,3, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 5,61 - 5,41 (m, 2H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,40/1,36 (s, 9H); CL (Cond, 1): T_R = 1,91 min; índice de homogeneidad > 95 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+Na]⁺ C₁₉H₂₄BrNNaO₅ 448,07; hallado 448,10. Se pueden preparar cetó-ésteres adicionales de un modo análogo.
- 20
- 25 Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100 % de B en 3 minutos, tiempo de suspensión 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de water, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, 220 nm, volumen de inyección de 5 ml. *Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100 % de B en 2 minutos, tiempo de suspensión 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de water, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, 220 nm, volumen de inyección de 5 ml.

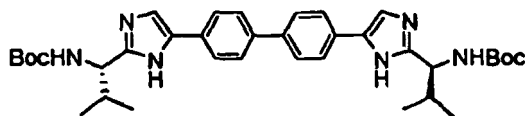
30 Sección R

Esquema 1



35

Ejemplo R1 (1S,1'S)-1,1'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-metilpropano,1,1'- diil) dicarbamato de terc-butilo (3).



5

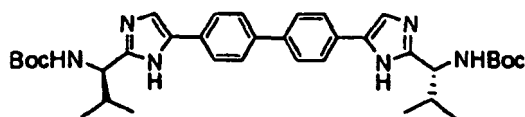
Una solución de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanonona) (1) (5,14 g, 18,4 mmol) y N-Boc-L-Valina (8,00 g, 36,8 mmol) en CH₃CN (40 ml) seco se trató con iPr₂NEt (7,05 ml, 40,5 mmol) y la solución se dejó agitar a TA durante la noche. El disolvente se eliminó *al vacío* y la suspensión espesa resultante se repartió entre EtOAc y H₂O. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se suspendió en tolueno (100 ml) y se añadió NH₄OAc (14,2 g, 184,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas con eliminación azeotrópica de H₂O (Dean-Stark). La mezcla se enfrió hasta la TA y se concentró hasta la sequedad *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage) eluyendo con de 0 a 40 % de CH₃CN en CH₂Cl₂ y, después, 10 % de MeOH en CH₂Cl₂, para dar el compuesto del título (5,77 g, 50 %) como una espuma amarilla. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 - 11,93 (m, 2H), 7,80 (s, a, 4H), 7,66 - 7,68 (m, 4H), 7,53 (s, br, 2H), 6,89 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,43 (app t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,05 - 2,11 (m, 2H), 1,38 (s, 18H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,78 (d, J = 6,6 Hz, 6H), CLEM: Análisis Calculado para C₃₆H₄₈N₆O₄: 628; hallado: 629 (M+H)⁺.

10

15

Ejemplo R2 (1R,1'R)-1,1'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-metilpropano,1,1'- diil) dicarbamato de terc-butilo.

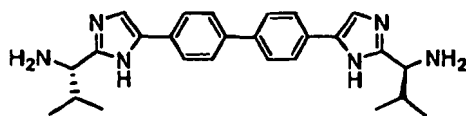
20



25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo R1 comenzando con 1,1'-(bifenil-4,4'-diil) bis(2-bromoetanonona) (1) y N-Boc-D-Valina. CLEM: Análisis Calculado para C₃₆H₄₈N₆O₄: 628; hallado: 629 (M+H)⁺.

Ejemplo R3. (1S,1'S)-1,1'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-metilpropano-1-amina).

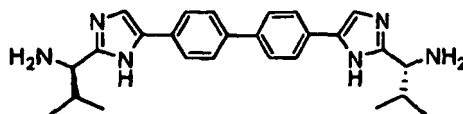


30

35

A una solución de (1R,1'R)-1,1'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-metilpropano,1,1'- diil) dicarbamato de terc-butilo (1,00 g, 1,59 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió TFA (20 ml) y la solución se dejó agitar a TA durante 5 horas. Los disolventes se eliminaron *al vacío*, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂: MeOH (1:1) (aprox. 10 ml) y se absorbió en un cartucho de intercambio catiónico MCX (Oasis). La resina se lavó con MeOH y el material deseado se liberó mediante elución con NH₃ en MeOH (2M). Los disolventes se eliminaron al vacío, para dar el compuesto del título (0,622 g, 91 %) como una espuma amarilla que era lo bastante pura para usar en las etapas siguientes. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (app d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,68 (app d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,38 (s, 2H), 3,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,07 (sept, J = 7,0 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 6H), CLEM: Análisis Calculado para C₂₆H₃₂N₆: 428; hallado: 429 (M+H)⁺.

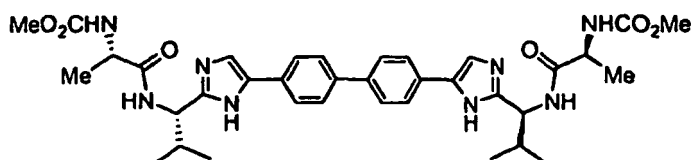
Ejemplo R4. (1R,1'R)-1,1'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-metilpropano-1-amina).



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo R3 comenzando con (1R,1'R)-1,1'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-metilpropano,1,1'- diil) dicarbamato de terc-butilo. CLEM: Análisis Calculado para $C_{26}H_{32}N_6$: 428; hallado: 429 (M+H)⁺.

Ejemplo R5: (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((1S)-1-oxo-1,2-propanodiil))) biscarbamato de dimetilo

10

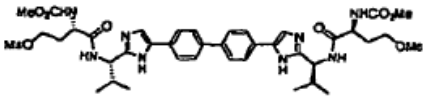
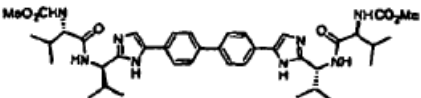
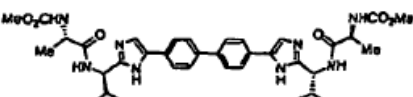
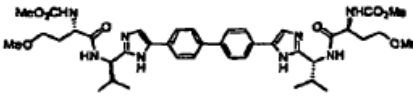
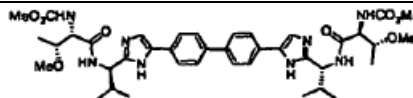
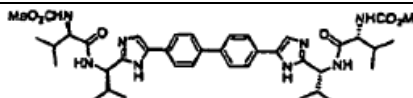
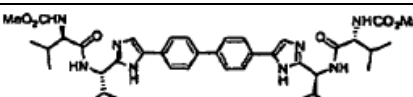


- 15 Una solución de (1S,1'S)-1,1'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-metilpropan-1-amina) (120 mg, 0,280 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)propanoico (124 mg, 0,840 mmol) e iPr_2NEt (0,489 ml, 2,80 mmol) en DMF (5 ml) se trató con HATU (426 mg, 1,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc y las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía de columna (Biotage, 25S) eluyendo con de 0 a 40 % de CH_3CN en CH_2Cl_2 y, después, 10 % de MeOH en CH_2Cl_2 . Las fracciones adecuadas se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (CH_3CN-H_2O-TFA). Dos purificaciones posteriores mediante HPLC pre. ($CH_3CN-H_2O-NH_4OAc$), seguidas de una HPLC pre. final CH_3CN-H_2O-TFA dieron la sal en TFA del compuesto del título 4,9 mg, 2 %) como un sólido incoloro. RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 2H), 7,86 (s, 8H), 4,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,96 (d, J = 7,0 Hz, 6H), CLEM: Análisis Calculado para $C_{36}H_{46}N_8O_6$: 686; hallado: 687 (M+H)⁺.

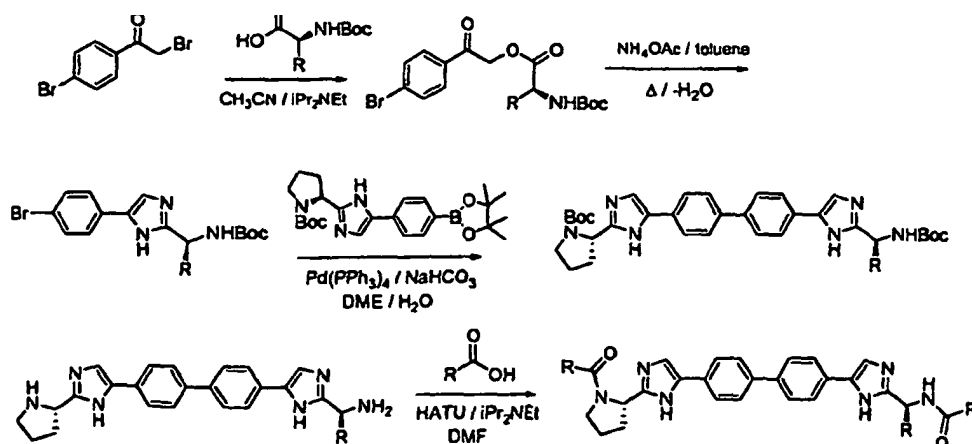
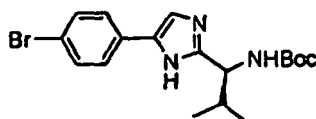
- 25 Tabla 1A. Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar comenzando con la amina y el aminoácido sustituido adecuados

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo R6	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S,3R)-3-metoxi-1-oxo-1,2-butanediil)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Análisis Calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_8$: 774; hallado: 775 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R7	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Análisis Calculado para $C_{44}H_{54}N_8O_6$: 742; hallado: 743 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo R8	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodii)imino((2S)-4-metoxi-1-oxo-1,2-butanodii)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Análisis Calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_8$: 774; hallado: 775 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R9	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodii)imino((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodii)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Análisis Calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_6$: 742; hallado: 743 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R10	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodii)imino((2S)-1-oxo-1,2-propanodii)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Análisis Calculado para $C_{36}H_{46}N_8O_6$: 686; hallado: 687 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R11	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodii)imino((2S)-4-metoxi-1-oxo-1,2-butanodii)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Análisis Calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_8$: 774; hallado: 775 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R12	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodii)imino((2S,3R)-3-metoxi-1-oxo-1,2-butanodii)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Análisis Calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_8$: 774; hallado: 775 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R13	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodii)imino((2R)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodii)))biscarbamato de dimetilo		Análisis Calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_6$: 742; hallado: 743 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R14	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodii)imino((2R)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodii)))biscarbamato de dimetilo		Análisis Calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_6$: 742; hallado: 743 (M+H) ⁺ .

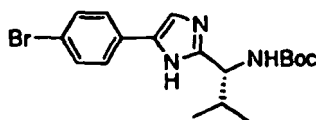
Esquema 2

5 **Ejemplo R15.** 1-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropilcarbamato de (S)-terc-butilo

10 Una solución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (6,23 g, 22,3 mmol) y N-Boc-L-Valina (5,00 g, 23,0 mmol) en CH_3CN (30 ml) seco se trató con $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4,40 ml, 25,3 mmol) y la solución se dejó agitar a TA durante la noche.

15 El disolvente se eliminó *al vacío* y la suspensión espesa resultante se repartió entre EtOAc y H_2O . Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar un aceite amarillo. CLEM: Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$: 413, 415; hallado: 412,414 (M-H)⁻. El residuo se suspendió en tolueno (60 ml) y se añadió NH_4OAc (8,61 g, 111,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas con eliminación azeotrópica de H_2O (Dean-Stark). La mezcla se enfrió hasta la TA y se concentró hasta la sequedad *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage) eluyendo con de 10 % de MeOH en CH_2Cl_2 , para dar el compuesto del título (8,55 g, 94 %) como una espuma amarilla. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,66 (app d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,64 (app d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,23 - 2,27 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 393, 395; hallado: 394, 396 (M+H)⁺.

20

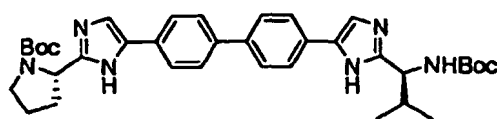
Ejemplo R16. 1-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropilcarbamato de (R)-terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona y N-Boc-D-Valina usando el procedimiento proporcionado en el Ejemplo R15. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,68 (app d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (app d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,26 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 393, 395; hallado: 394, 396 (M+H)⁺.

30

Ejemplo R17. 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

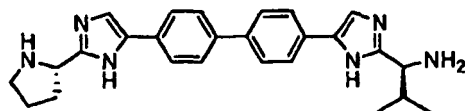
30



Una solución de 1-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropilcarbamato de (S)-terc-butilo (2,00 g, 5,07 mmol), 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-terc-butilo 2,23 g, 5,07 mmol) y NaHCO_3 (1,49 g, 17,8 mmol) en DME (50 ml) y agua (15 ml) se desgasificó evacuando y retrolenando con N_2 .

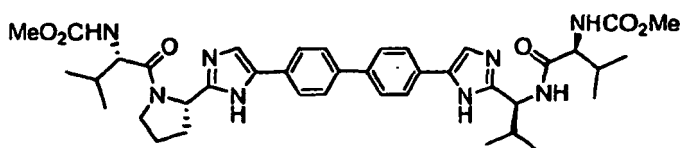
Se añadió Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,293 g, 0,254 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante la noche a 100 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el DME se eliminó *al vacío*. El residuo se repartió entre H_2O y EtOAc y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad al vacío y se purificaron mediante cromatografía de columna (Biotage) eluyendo con un gradiente de 0 a 40 % de CH_3CN en CH_2Cl_2 y, después, de 0 a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2 . El compuesto del título (2,05 g, rendimiento 65 %) se obtuvo en forma de una espuma marrón. Este material se usó como en las etapas siguientes. CLEM: Análisis Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$: 626; hallado: 627 (M+H)⁺.

Ejemplo R17A. (S)-2-metil-1-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)propan-1-amina.



A una solución de 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,05 g, 3,27 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol) y la solución se dejó agitar durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 ; MeOH (1:1) (aprox. 10 ml) y se absorbió en un cartucho de intercambio catiónico MCX (Oasis). La resina se lavó con MeOH y el material deseado se liberó mediante elución con NH_3 en MeOH (2M). Los disolventes se eliminaron al vacío, para dar el compuesto del título (0,622 g, 91 %) como una espuma amarilla que era lo bastante pura para usar en las etapas siguientes. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,85 - 7,88 (m, 4H), 7,75 (m, app d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,70 (app d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,96 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,54 - 3,57 (m, 1H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 2,55 - 2,62 (m, 1H), 2,38 2,46 (m, 1H), 2,28 - 2,36 (m, 1H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), CLEM: Análisis Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6$: 426; hallado: 427 (M+H)⁺.

Ejemplo R18. N2-(metoxicarbonil)-N-((1S)-1-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-L-valinamida

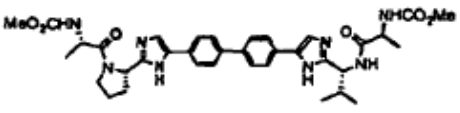


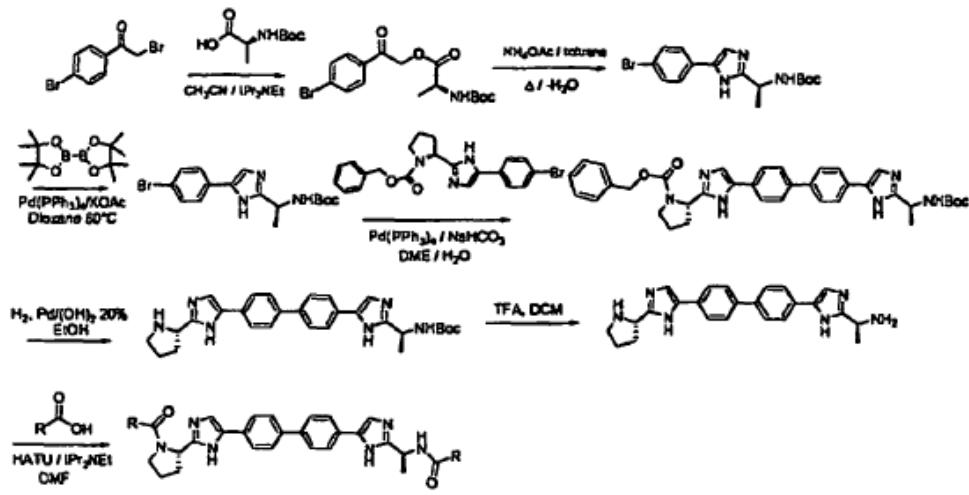
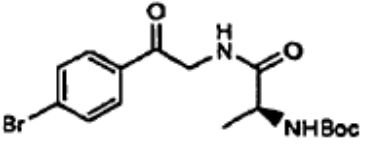
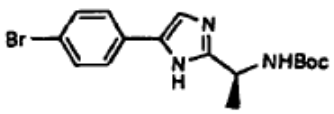
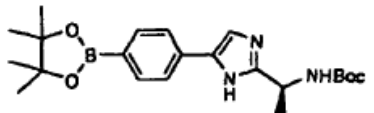
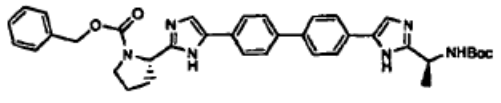
Un matraz de un solo cuello de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con (S)-2-metil-1-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)propan-1-amina (80 mg, 0,188 mmol) y ácido (S)-2-(metoxi carbonilamino)-3-metilbutanoico (99 mg, 0,563 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió DIEA (0,328 ml, 1,875 mmol). A esta solución se añadió HATU (285 mg, 0,750 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 4 horas a TA. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc y las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía de columna (Biotage, 25S) eluyendo con de 0 a 40 % de CH_3CN en CH_2Cl_2 y, después, 10 % de MeOH en CH_2Cl_2 . Las fracciones adecuadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (CH_3CN - H_2O -TFA) y, después, una purificación posterior mediante HPLC prep. (CH_3CN - H_2O - NH_4OAc) dieron el compuesto del título (31,8 mg, 23 %) como un sólido incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (m, 4H), 7,64 - 7,67 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,33 - 5,34 (m, 0,2H), 5,17 (dd, J = 7,6, 5,5 Hz, 0,8H), 4,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 and 4,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H, rotamers 4:1 ratio), 3,97 - 4,01 (m, 1H), 3,94 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,84 - 3,89 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 2,28 - 2,35 (m, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 3H), 1,98 - 2,08 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 and 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H), CLEM: Análisis Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$: 740; hallado: 741 (M+H)⁺.

Tabla 2A. Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar comenzando con la amina y el aminoácido sustituido adecuados

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo R19	((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo		CLEM: Análisis Calculado para C ₄₀ H ₅₂ N ₈ O ₈ : 772; hallado: 773 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R20	((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo		CLEM: Análisis Calculado para C ₄₀ H ₅₂ N ₈ O ₈ : 772; hallado: 773 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R21	((1S)-2-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo		CLEM: Análisis Calculado para C ₃₆ H ₄₄ N ₈ O ₆ : 684; hallado: 685 (M+H) ⁺ .
Example R22	N2-(metoxicarbonil)-N-(((1R)-1-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-L-valinamida		CLEM: Análisis Calculado para C ₄₀ H ₅₂ N ₈ O ₆ : 740; hallado: 741 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R23	((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo		CLEM: Análisis Calculado para C ₄₀ H ₅₂ N ₈ O ₈ : 772; hallado: 773 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R24	((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo		CLEM: Análisis Calculado para C ₄₀ H ₅₂ N ₈ O ₈ : 772; hallado: 773 (M+H) ⁺ .

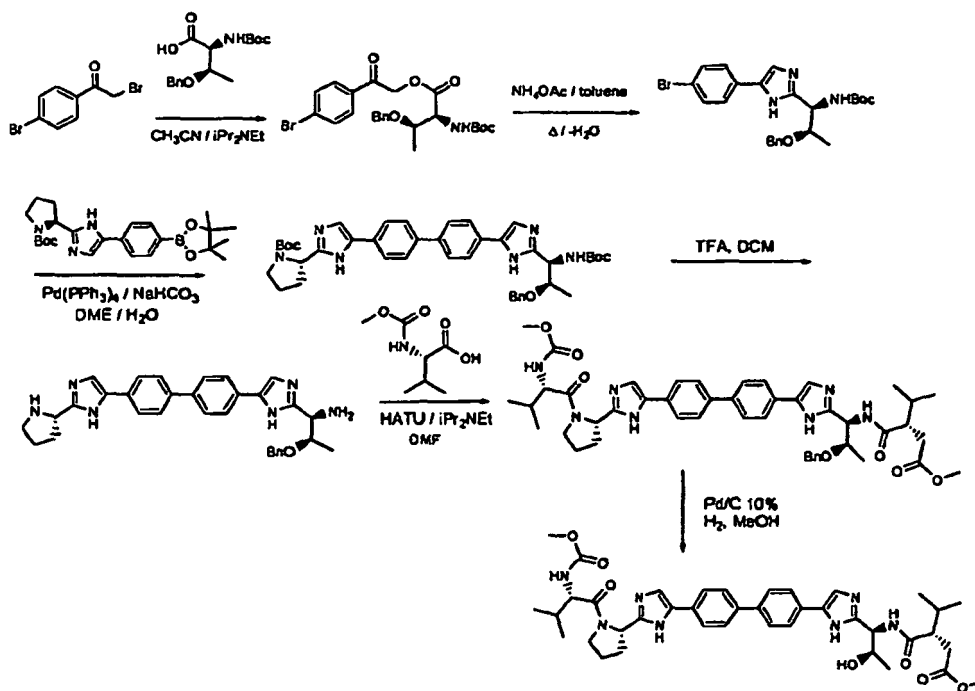
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo R25	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo		CLEM: Análisis Calculado para C ₃₆ H ₄₄ N ₈ O ₆ : 684; hallado: 685 (M+H) ⁺ .

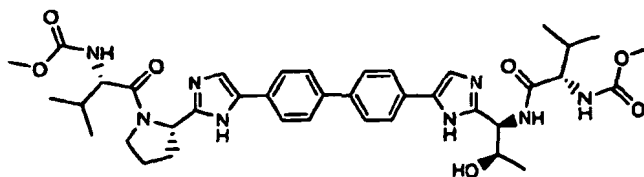
		
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo A		CLEM: Anal. Calcd. para C ₁₆ H ₂₁ BrN ₂ O ₄ : 385; hallado: 386 (M+H) ⁺ .
Ejemplo B		CLEM: Anal. Calcd. para C ₁₆ H ₂₁ BrN ₃ O ₂ : 366; hallado: 367 (M+H) ⁺ .
Ejemplo C		CLEM: Análisis Calculado para C ₂₂ H ₃₁ BN ₃ O ₆ : 413; hallado: 414 (M+H) ⁺ .
Ejemplo D		CLEM: Análisis Calculado para C ₃₇ H ₄₀ N ₆ O ₄ : 632; hallado: 633 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo E		CLEM: Análisis Calculado para $C_{29}H_{34}N_6O_2$: 498; hallado: 499 (M+H) ⁺ .
Ejemplo F		CLEM: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{26}N_6$: 398; hallado: 399 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R26		CLEM: Análisis Calculado para $C_{38}H_{48}N_8O_6$: 712; hallado: 713 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R27		CLEM: Análisis Calculado para $C_{38}F_{48}N_8O_8$: 744; hallado: 745 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R28		CLEM: Análisis Calculado para $C_{34}H_{40}N_8O_6$: 756; hallado: 757 (M+H) ⁺ .



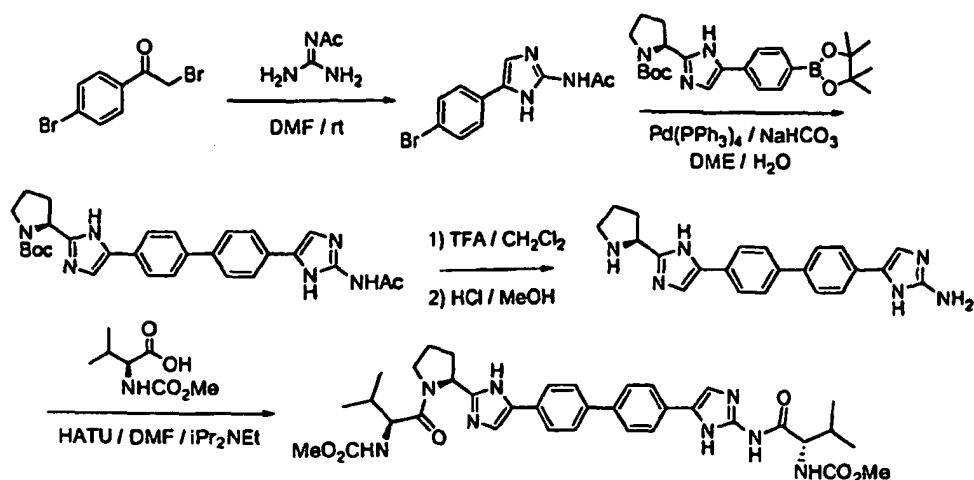
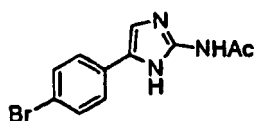
Ejemplo R29.



- 5 Un matraz de 50 ml de un solo cuello equipado con un agitador magnético se cargó con un compuesto del ejemplo (150 mg, 180 μ mol) en metanol (5 ml). A esta solución se añadió una suspensión espesa de paladio sobre carbono al 10 % (100 mg) en metanol (2 ml). La mezcla se purgó con 60 psi de hidrógeno. La mezcla se agitó en un Parr a temperatura ambiente durante la noche. El contenido del reactor se analizó mediante CL-EM y mostró una finalización del 20 %. Se añadió una suspensión espesa de hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (100 mg)
- 10 en ácido acético (2 ml). La mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó en un agitador Parr con 60 psi de hidrógeno durante el fin de semana. La reacción se filtró a través de una lámina de celite y el filtrado se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó después HPLC prep. (CH₃CN-H₂O-TFA) para dar el compuesto (Ejemplo R29) 32 mg, rendimiento del 23 % en forma de un sólido blanco. CLEM: Análisis Calculado para C₃₉H₅₀N₈O₇: 742; hallado: 743 (M+H)⁺

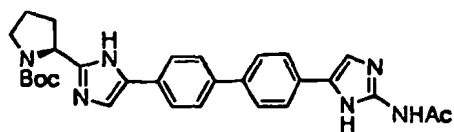
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo G		CLEM: Análisis Calculado para C ₂₄ H ₂₈ BrNO ₆ : 506; hallado: Sin ionización (M+H) ⁺ .
Ejemplo H		CLEM: Anal. Calcd. para C ₂₄ H ₂₈ BrN ₃ O ₃ : 486; hallado: 487 (M+H) ⁺ .
Ejemplo I		CLEM: Anal. Calcd. para C ₄₂ H ₅₀ BN ₆ O ₅ : 718; hallado: 719 (M+H) ⁺ .
Ejemplo J		CLEM: Análisis Calculado para C ₄₆ H ₅₆ N ₈ O ₇ : 832; hallado: 833 (M+H) ⁺ .
Ejemplo R29		CLEM: Análisis Calculado para C ₄₆ H ₅₆ N ₈ O ₇ : 742; hallado: 743 (M+H) ⁺ .

Esquema 3

5 **Ejemplo R30.** N-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-acetamida

10 Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (2,00 g, 7,20 mmol) y acetilguanidina (2,18 g, 21,6 mmol) en DMF (40 ml) se agitó a TA durante 48 horas. La solución se concentró hasta sequedad al vacío y el sólido marrón resultante tuvo pureza suficiente para usar en la etapa siguiente. CLEM: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{10}BrN_3O$: 279, 281; hallado: 280, 282 (M+H)⁺.

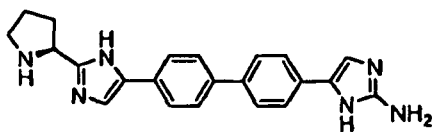
15 **Ejemplo R31.** 2-(5-(4'-(2-acetamido-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



20 Una mezcla de N-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)acetamida (0,604 g, 2,16 mmol), 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,950 g, 2,16 mmol), $NaHCO_3$ (0,636 g, 7,57 mmol) en DME (20 ml) y H_2O (5 ml) se desgasificó evacuando y retrollenando con N_2 (X3). A esta solución se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,125 g, 0,11 mmol) y la suspensión se calentó a 125 °C durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage) eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2 . Después, el material se purificó mediante HPLC prep. ($CH_3CN-H_2O-NH_4OAc$), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. 7,76 (app dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 4H), 7,69 (app d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (app d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,66 -3,72 (m, 1H), 3,48 - 3,53 (s, 1H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,96 - 2,10 (m, 3H), 1,46, 1,25 (s, 9H, rotámeros, 1:2 ratio), CLEM: Análisis Calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512; hallado: 513, 282 (M+H)⁺.

25

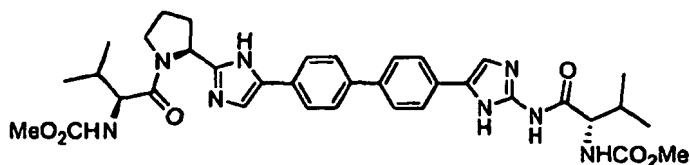
Ejemplo R32. (S)-5-(4'-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-amina.



5 Etapa 1. Una solución de 2-(5-(4'-(2-acetamido-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (55,0 mg, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y TFA (1 ml) se dejó agitar a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar la sal en TFA del compuesto del título (55,0 mg) que se pasó directamente a la etapa siguiente. CLEM: Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: 412; hallado: 413 (M+H)⁺.

10 Etapa 2. El aceite marrón de la Etapa 1 se suspendió en HCl al 25 % conc. en MeOH (10 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$) para dar la sal en TFA del compuesto del título (20 mg, 42 %). CLEM: Análisis Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6$: 370; hallado: 371 (M+H)⁺.

Ejemplo R33. (S)-2-metoxicarbonilamino-N-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)-3-metilbutanamida



15 A una solución de ácido trifluoroacético de (S)-5-(4'-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-amina (20 mg, 0,04 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (25 mg, 0,14 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,09 ml, 0,53 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (54 mg, 0,14 mmol). La solución se dejó agitar durante 3 horas y después se vertió en H_2O . La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$), dando el compuesto del título y el material de partida recuperado. El material de partida recuperado se volvió a someter a las condiciones de la reacción y se purificó como se ha indicado anteriormente. Después, los dos lotes del producto se purificaron mediante HPLC prep. ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OAc}$), para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (18 mg, 76 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 – 7,88 (m, 9H), 7,56 (s, 1H), 5,24 (app t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 1H), 3,83 - 3,90 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,54 - 2,63 (m, 1H), 2,17 2,30 (m, 4H), 2,01 – 2,09 (m, 1H). CLEM: Análisis Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_8\text{O}_6$: 684; hallado: 685 (M+H)⁺.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

30 Se usó un ensayo VHC Replicón en la presente divulgación, y se preparó, realizó y validó como se describe en la patente de propiedad conjunta PCT/US2006/022197 y en O'Boyle et. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49 (4):1346-53.

35 Se usaron células 1b-377-neo replicón del VHC para analizar la serie de compuestos descritos actualmente, así como células resistentes al compuesto A debido a una mutación Y2065H en NS5A (descrita en la solicitud PCT/US2006/022197). Se determinó que los compuestos tenían una actividad de inhibición más de 10 veces menor en las células resistentes al compuesto A que en las células de tipo silvestre, lo que indica un mecanismo de acción relacionado entre las dos series de compuestos. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A de VHC y se entiende que son tan eficaces en combinaciones como se ha descrito anteriormente en la solicitud de patente PCT/US2006/022197 y en la patente de propiedad conjunta WO/O4014852. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra el genotipo del VHC 1b. Debe entenderse además que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La Tabla 2 muestra los valores de CE_{50} de compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo 1b de VHC. En una realización, los compuestos de la presente divulgación son activos contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los valores de CE_{50} contra el genotipo 1b de VHC son como sigue: A = 1-10 μM ; B = 100-999 nM; C = 1-99 nM; y D = 1-999 pM.

45 Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir VHC mediante mecanismos además de, o distintos a, la inhibición de NS5A. En una realización, los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón de VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben NS5A.

Tabla 2

Ejemplo Intervalo	
R26	D
R27	D
R28	D
R34	D
R35	B
R29	D
R36	D
R20	D
R37	D
R33	C

5 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede realizarse en otras formas específicas sin separarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y como no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones anexas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y por lo tanto se pretende que todos los cambios que entren dentro del significado y del alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en ellas.

10 Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir VHC mediante mecanismos además de, o distintos a, la inhibición de NS5A. En una realización, los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón de VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben NS5A. Los compuestos de la presente revelación pueden inhibir múltiples genotipos del VHC.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre:

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S)-1-oxo-1,2-propanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

5 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S,3R)-3-metoxi-1,2-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

10 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S)-4-metoxi-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S)-1-oxo-1,2-propanodiil))) biscarbamato de dimetilo;

15 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S)-4-metoxi-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2S,3R)-3-metoxi-1,2-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

20 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1R)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2R)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((1S)-2-metil-1,1-propanodiil)imino((2R)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

N2-(metoxicarbonil)-N-((1S)-1-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-L-valinamida;

25 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

30 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

N2-(metoxicarbonil)-N-((1R)-1-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-L-valinamida;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

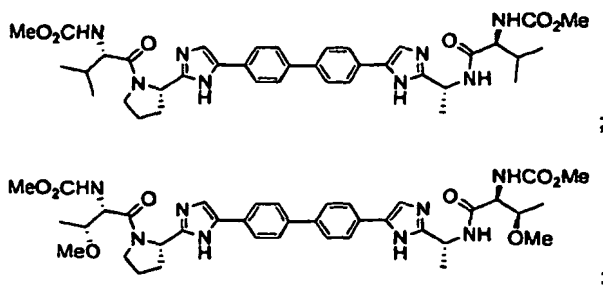
35 ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

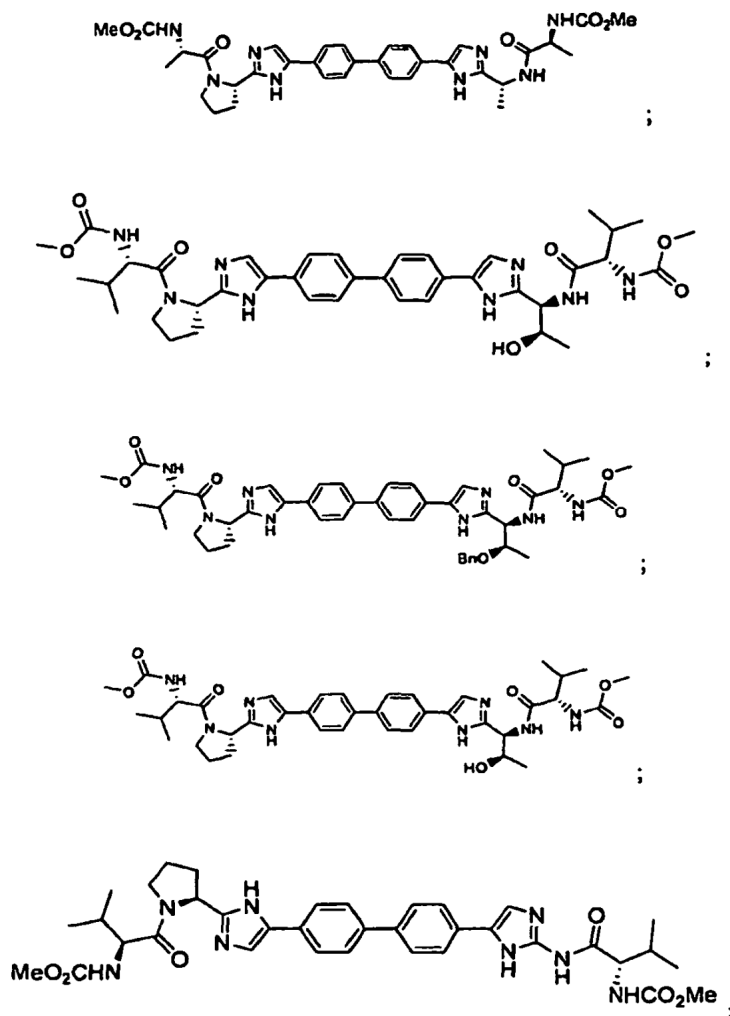
y

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((1R)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto seleccionado de entre:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. La composición según la reivindicación 3, que además comprende uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC.
5. La composición según la reivindicación 4, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
7. La composición de la reivindicación 4, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T colaboradoras de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
8. La composición de la reivindicación 4, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.
9. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente.

10. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además usar uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad contra el VHC antes, después o simultáneamente al compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
12. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
- 10 13. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T colaboradoras de tipo1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 15 14. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de la infección por VHC.