

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 107**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2012 E 12798525 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2635588**

54 Título: **Imidazolimidazoles condensados como compuestos antivirales**

30 Prioridad:

16.11.2011 US 201161560654 P

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

27.08.2015

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BACON, ELIZABETH M.;
COTTELL, JEROMY J.;
KATANA, ASHLEY ANNE;
KATO, DARRYL;
KRYGOWSKI, EVAN S.;
LINK, JOHN O.;
TAYLOR, JAMES;
TRAN, CHINH VIET;
TREJO MARTIN, TERESA ALEJANDRA;
YANG, ZHENG-YU y
ZIPFEL, SHEILA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 544 107 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

Imidazolimidazoles condensados como compuestos antivirales

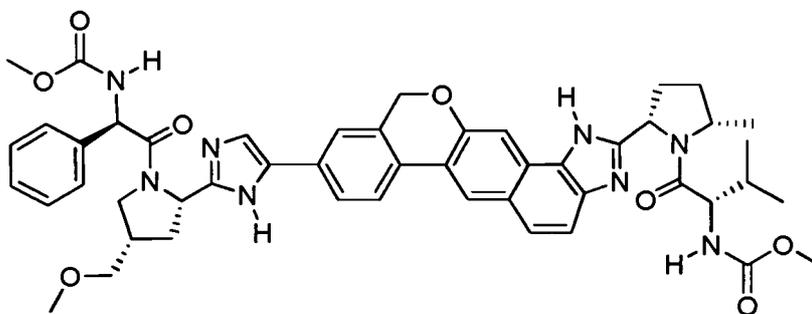
5 **Antecedentes**

La hepatitis C está reconocida como una enfermedad vírica crónica del hígado que se caracteriza por enfermedad hepática. Aunque están en amplio uso fármacos dirigidos al hígado y han demostrado eficacia, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de la hepatitis C (HCV) son útiles para limitar el establecimiento y progresión de infección por HCV así como en ensayos de diagnóstico para HCV.

Existe una necesidad de nuevos agentes terapéuticos contra el HCV. En particular, existe una necesidad de agentes terapéuticos contra el HCV que tengan amplia actividad contra genotipos del HCV (por ejemplo, genotipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). También existe una necesidad particular de agentes que sean menos susceptibles a resistencia viral. En Antimicrobial Agents and Chemotherapy, septiembre de 2010, volumen 54, págs. 3641-3650, se han descrito mutaciones de resistencia contra inhibidores de la NS5A de los genotipos 1a y 1b del HCV.

Sumario

20 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En una realización, la composición farmacéutica descrita anteriormente comprende adicionalmente un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV.

La presente invención también proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente para su uso en un método para tratar la hepatitis C.

35 En una realización, se proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para el uso descrito anteriormente, en combinación con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV.

40 En una realización la composición comprende al menos un agente terapéutico adicional para tratar HCV. En una realización, el agente terapéutico se selecciona entre ribavirina, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV, un inhibidor de alfa-glucosidasa 1, un hepatoprotector, un inhibidor no nucleosídico de la polimerasa del HCV, o combinaciones de los mismos. En una realización, la composición comprende adicionalmente un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV. En una realización, el inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV se selecciona entre ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido, o isatoribina.

45 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en este documento y al menos un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición comprende adicionalmente un interferón, un interferón pegilado, ribavirina o combinaciones de los mismos. En una realización, el compuesto es el compuesto ejemplificado en el Ejemplo PY. En una realización, el inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV es sofosbuvir.

55 En una realización, la presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente un interferón o interferón pegilado.

En una realización, la presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente un análogo nucleosídico.

5 En una realización, la presente descripción también proporciona una composición farmacéutica en la que dicho análogo nucleosídico se selecciona entre ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido, e isatoribina y dicho interferón es α -interferón o α -interferón pegilado.

10 En una realización, la presente descripción también proporciona un compuesto de la descripción para su uso en terapia médica (por ejemplo, para su uso en la inhibición de la actividad de HCV o el tratamiento de una afección asociada con la actividad del HCV).

15 En el presente documento se describen procesos sintéticos y nuevos productos intermedios que son útiles para preparar los compuestos de la descripción. Algunos de los compuestos de la descripción son útiles para preparar otros compuestos de la descripción.

En otro aspecto, la descripción proporciona un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o un trastorno asociado con la hepatitis C.

20 Se ha descubierto que el compuesto de fórmula (I) posee actividad útil contra el genotipo 1 del HCV. Adicionalmente el compuesto de fórmula (I) tiene potencia significativa contra variantes resistentes en GT1.

25 Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) posee propiedades farmacológicas beneficiosas que lo hacen muy adecuado para cumplir la presente necesidad de agentes contra el HCV con dichas propiedades beneficiosas.

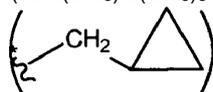
30 En una realización, la descripción proporciona un compuesto que tiene propiedades inhibitorias o farmacocinéticas mejoradas, incluyendo actividad potenciada contra el desarrollo de resistencia viral, biodisponibilidad oral mejorada, mayor potencia (por ejemplo, en la inhibición de la actividad del HCV) o semivida eficaz prolongada *in vivo*. El compuesto de la descripción puede tener menos efectos secundarios, programas de dosificación menos complicados, o ser oralmente activo.

Descripción detallada

35 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la divulgación, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la divulgación se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la divulgación de estas realizaciones. Por el contrario, la divulgación pretende incluir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación como se define por las realizaciones.

40 Compuestos

"Alquilo" es un hidrocarburo C_1 - C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Los ejemplos son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)CH_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)CH_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) y ciclopropilmetilo.



55 "Alqueno" es hidrocarburo C_2 - C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

60 "Alquínilo" es hidrocarburo C_2 - C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp . Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetilénico ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

"Alquileo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico de 1-18 átomos de

carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Los radicales alquileo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquileo precursor. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-) y 4-pentileno (-CH₂CH₂CH₂C≡CH).

El término "alcoxi" o "alquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y -NR^xR^y en la que el arilo y el heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "cicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquiloxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente aromático de 6-20 átomos de carbono derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático precursor. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

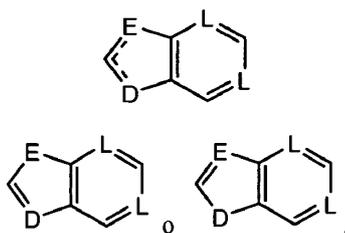
"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se reemplaza por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo, incluyendo los grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo, el grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Alquilo sustituido", "arilo sustituido" y "arilalquilo sustituido" significan alquilo, arilo y arilalquilo respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación: halo (por ejemplo, F, Cl, Br, I), -R, -OR, -SR, -NR₂, -CF₃, -CCl₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N(R)C(=O)R, -C(=O)R, -OC(=O)R, -C(O)OR, -C(=O)NRR, -S(=O)R, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NRR, y cada R es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo. Los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma similar.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de fórmula I, (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes.

El símbolo "-----" en una estructura anular significa que un enlace es un enlace sencillo o doble enlace. En un ejemplo no limitante,

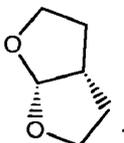
puede ser



5 "Haloalquilo" como se usa en el presente documento, incluye un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos (por ejemplo, F, Cl, Br o I). Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo.

10 "Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento, incluye a modo de ejemplo y no de limitación estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una realización específica, "heterociclo" incluye un
15 "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). El término heterociclo también incluye "heteroarilo" que es un heterociclo en el que al menos un anillo heterocíclico es aromático.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo
20 (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo,
25 fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naffiridinilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4H-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, pirimidínilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidínilo, morfolinilo, oxazolidínilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranoilo:



30 A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la
35 posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina, o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.
40

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un
45 isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene hasta aproximadamente 25 átomos de
50 carbono. Normalmente, un carbociclo tiene aproximadamente de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, aproximadamente de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 25 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos normalmente tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen normalmente de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos
55 como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El término carbociclo incluye "cicloalquilo" que es un carbociclo saturado o insaturado. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-

enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NH₂.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del compañero de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse en su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se refiere a una enfermedad o afección incluye prevenir que la enfermedad o afección aparezca, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos (D y L) o (R y S) se usan para representar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o un racemato, que puede aparecer cuando no hay ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica. La divulgación incluye todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento.

Profármacos

El término "profármaco", como se usa en este documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto de la divulgación que inhibe la actividad HCV ("el compuesto inhibidor activo"). El compuesto puede formarse a partir del profármaco como resultado de: (i) una reacción o reacciones químicas espontáneas, (ii) una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, (iii) fotólisis, y/o (iv) una o más reacciones químicas metabólicas.

"Resto profármaco" se refiere a un grupo funcional inestable que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, en el interior de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática, o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de la divulgación incluyen, pero sin limitación, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos profármacos pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofiliidad para optimizar la administración de un fármaco, la biodisponibilidad y la eficacia. Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

Los restos profármacos a modo de ejemplo incluyen los aciloximetil ésteres hidrolíticamente sensibles o inestables -CH₂OC(=O)R⁹⁹ y carbonatos de aciloximetilo -CH₂OC(=O)OR⁹⁹ donde R⁹⁹ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo C₆-C₂₀ o arilo C₆-C₂₀ sustituido. El aciloxialquil éster se usó en primer lugar como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y después se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar y col. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también Patentes de Estados Unidos N^o 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, el aciloxialquil éster se usó para administrar ácidos fosfónicos a través de membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcocarboniloxialquil éster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones

de la divulgación. Un aciloximetil éster a modo de ejemplo es pivaloiloximatoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto profármaco de carbonato de aciloximetilo a modo de ejemplo es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

5 Se indican ésteres de arilo de grupos de fósforo, especialmente ésteres fenílicos, para mejorar la biodisponibilidad oral (De Lombaert y col. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han descrito ésteres fenílicos que contienen un éster carboxílico orto con respecto a un fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115). Se indican ésteres bencílicos para generar ácidos fosfónicos precursores. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado
10 pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, estererasas, oxidasas, etc., que, a su vez, se somete a escisión en el enlace C-O bencílico para generar ácido fosfórico y un intermedio quinona metida. Se describen ejemplos de esta clase de profármacos por Mitchell y col. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721 Se han descrito aún otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier WO 91/19721). Se indican como útiles profármacos que contienen tio para la administración intracelular de fármacos fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el que el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre que posteriormente se descompone en el ácido fosfórico y episulfuro (Puech y col. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria y col. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

20 Grupos protectores

En el contexto de la presente divulgación, los grupos protectores incluyen restos profármacos y grupos protectores químicos.

25 "Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. Se conocen bien en la técnica grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan con frecuencia para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para facilitar la eficiencia de reacciones químicas deseadas, por ejemplo, hacer y romper enlaces químicos de una forma ordenada y planeada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden mostrar propiedades *in vivo* e *in vitro* alteradas, y en algunos casos, optimizadas, tal como el paso a través de membranas celulares y resistencia a la degradación enzimática o secuestro. En esta función, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos de interés pueden denominarse como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco precursor en un profármaco, por lo que el fármaco precursor se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Puesto que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco precursor, los profármacos pueden poseer más potencia *in vivo* que el fármaco precursor. Los grupos protectores se retiran *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

Están disponibles grupos protectores, comúnmente conocidos y usados, y se usan opcionalmente para impedir reacciones adversas con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la divulgación. Para la mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuando hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción frente a la que se va a proteger (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductoras u otras condiciones) y la dirección deseada de la síntesis. Los PG no han de ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, se usará un PG para proteger grupos funcionales, tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, por lo tanto, para impedir reacciones secundarias o de otro modo facilitar la eficiencia sintética. El orden de la desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección de interés de la síntesis y las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede producirse en cualquier orden según se determinó por el experto.

60 Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sea hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores ni de éter ni de éster, como se entenderá por los expertos en la técnica, y se incluyen con amidas, analizadas a continuación.

Se describen un gran número de grupos protectores hidroxilo y grupos formadores de amida y reacciones de escisión química correspondientes en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). En particular el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos véase Greene como se expone a continuación.

A modo de ejemplo y no de limitación, las variables descritas en el presente documento pueden ser sustituyentes recurrentes en ciertas realizaciones. Normalmente, cada uno de estos pueden aparecer independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 veces en una realización dada. Más normalmente, cada uno de estos puede aparecer independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Siempre que un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R¹" o "R³", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio de las uniones de enlace covalente a los grupos, restos o átomos adyacentes.

En una realización de la divulgación, el compuesto está en una forma aislada o purificada. Generalmente, la expresión "aislada y purificada" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo, sangre, tejido, células, etc.). En una realización específica de la divulgación, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está al menos aproximadamente el 50 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está al menos aproximadamente el 75 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está al menos aproximadamente el 90 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está al menos aproximadamente el 98 % en peso libre de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto o conjugado de la divulgación está al menos aproximadamente el 99 % en peso libre de materiales biológicos. En otra realización específica, la divulgación proporciona un compuesto o conjugado de la divulgación que se ha preparado sintéticamente (por ejemplo, *ex vivo*).

Estereoisómeros

Los compuestos de la divulgación pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Por lo tanto, los compuestos de la divulgación incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la divulgación incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la divulgación. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros a través de técnicas bien conocidos, tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adjuntos ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguidos de conversión de nuevo en sustancias ópticamente activas. En la mayor parte de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la divulgación también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque únicamente puede representarse un tautómero, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la divulgación. Por ejemplo, pueden existir tautómeros ene-amina para sistemas purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la divulgación.

Sales e hidratos

Los ejemplos de sales fisiológica o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación incluyen sales obtenidas a partir de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX₄⁺ (en la que X es alquilo C₁-C₄). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto junto con un catión adecuado, tal como Na⁺ y NX₄⁺ (en la que X se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo C₁-C₄).

Para su uso terapéutico, las sales de los principios activos de los compuestos de la divulgación serán normalmente

fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales obtenidas a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya se obtengan o no a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente divulgación.

Las sales metálicas se preparan normalmente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de esta divulgación. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ y K^+ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácidos de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, se entenderá que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos de la divulgación en su forma desionizada, así como zwitterionica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua en forma de hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de esta divulgación las sales de los compuestos precursores con uno o más aminoácidos. Es adecuado cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, especialmente los aminoácidos de origen natural encontrados como componentes proteicos, aunque el aminoácido normalmente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro, tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Métodos de inhibición de HCV

En este documento se describen métodos para inhibir la actividad del HCV que comprenden la etapa de tratar una muestra que se sospecha que contiene el HCV con un compuesto o composición de la descripción.

Los compuestos de la descripción pueden actuar como inhibidores del HCV, como productos intermedios para dichos inhibidores o tener otras utilidades como se describe a continuación. Los inhibidores generalmente se unirán a localizaciones en la superficie o en una cavidad del hígado. Los compuestos que se unen en el hígado pueden unirse con grados variables de reversibilidad. Esos compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para su uso en el método de la descripción. Una vez marcados, los compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversibles son útiles como sondas para la detección del HCV. Por consiguiente, en este documento se describen métodos para detectar NS3 en una muestra que se sospecha que contiene el HCV que comprende las etapas de: tratar una muestra que se sospecha que contiene el HCV con una composición que comprende un compuesto de la descripción unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidos en el campo de diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de este documento se marcan de un modo convencional usando grupos funcionales como hidroxilo o amino. Dentro del contexto de la descripción las muestras que se sospecha que contienen el HCV incluyen materiales naturales o fabricadas por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras tisulares, y similares); muestras de laboratorio; alimentos, agua, o muestras de aire; muestra de bioproducto tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente la muestra será sospechosa de contener HCV. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, materiales fabricados por el hombre tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento de la descripción comprende añadir el compuesto de la descripción a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración descrito anteriormente.

Si se desea, la actividad del HCV después de la aplicación del compuesto puede observarse por cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad de HCV. Se contemplan métodos cuantitativos, cuantitativos y semi-cuantitativos para determinar la actividad del HCV. Normalmente se aplica uno de los métodos de selección descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Muchos organismos contienen el HCV. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la activación del HCV en animales o en el ser humano.

Sin embargo, la selección de compuestos capaces de inhibir la actividad del HCV debe tenerse en mente que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionarse siempre con los ensayos de cultivo celular. Por tanto, la herramienta principal de selección normalmente debe ser un ensayo basado en células.

Formulaciones farmacéuticas

5 Los compuestos de esta descripción se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionaran de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretenden para suministro por administración diferente a oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones opcionalmente contendrán excipientes tales como los expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmeltilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es habitualmente de aproximadamente 7 a 10. Normalmente, el compuesto se administrará en una dosis de 0,01 miligramos a 2 gramos. En una realización, la dosis será de aproximadamente 10 miligramos a 450 miligramos. En otra realización, la dosificación será de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 miligramos. En otra realización, la dosificación será de aproximadamente 50 a 100 miligramos. En una realización, la dosificación será de aproximadamente 100 miligramos. Se contempla que el compuesto pueda administrarse una vez, dos veces o tres veces al día.

20 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la descripción comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables de los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el destinatario de la misma.

25 Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, conformando el producto.

35 Las formulaciones de la presente descripción adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades concretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contiene cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

40 Un comprimido se prepara por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y se formulan opcionalmente de modo que proporcionen liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos.

50 Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, el 0,075 al 20 % p/p (incluyendo ingrediente o ingredientes activos en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 % en incrementos del 0,1 % p/p tales como el 0,6 % p/p, el 0,7 % p/p, etc.), preferiblemente del 0,2 al 15 % p/p y mucho más preferiblemente del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

55 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

65 La fase oleosa de las emulsiones de esta descripción puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de un modo conocido. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante

lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante o emulsionantes con o sin uno o más estabilizantes componen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema.

5 Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la descripción incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

10 La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato isocetílico, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

20 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción comprenden uno o más compuestos de la descripción junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método pretendido de administración. Cuando se usan para uso oral por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, grajeas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y dispersión, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de esterilo solo o con una cera.

40 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 Las suspensiones acuosas de la descripción contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfatidas de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

55 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

60 Los polvos y gránulos dispersables de la descripción adecuadas para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y

65

agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

5 Las composiciones farmacéuticas de la descripción también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o acetite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes de emulsión adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábica y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente aromatizante o colorante.

15 Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butano-diol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

25 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada pretendida para administración oral a seres humanos puede contener 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede comprender de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que puede suceder infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

35 Las formulaciones adecuadas para administración al ojo incluyen colirios donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en dichas formulaciones en una concentración del 0, 5 al 20 %, de forma ventajosa del 0,5 al 10 % particularmente aproximadamente el 1,5 % p/p.

40 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grajeas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

45 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

50 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca de modo que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos hasta ahora usados en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la actividad de HCV.

55 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo vehículos tales como los conocidos en la técnica como apropiados.

60 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

65 Las formulaciones se presentan en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y

pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisadas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones monodosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta descripción pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La descripción proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición o pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la descripción también pueden formularse para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la descripción también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la descripción formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis inferiores), el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico usando estudios convencionales de escala de dosis.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la descripción (mencionados en este documento como ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del destinatario. Una ventaja de los compuestos de esta descripción es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación para HCV

En otra realización, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones del compuesto de fórmula (I) con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 del HCV, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del HCV, inhibidores de NS5A del HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del HCV, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos o agentes terapéuticos para tratar el HCV.

Más específicamente, los compuestos descritos en este documento pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), y belerofón;
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidina);
- 3) inhibidores de proteasa NS3 del HCV, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325, y MK2748;
- 4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B;
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ;
- 6) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del HCV, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, sofosbuvir (GS-7977 (antiguamente PSI-7977)), y INX-189 (ahora BMS986094);
- 7) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del HCV, por ejemplo, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773,

A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792, y GS-9190;

8) inhibidores de NS5A del HCV, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719, y A-689;

9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), y SM-360320;

10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, y NIM811;

11) inhibidores de IRES de HCV, por ejemplo, MCI-067;

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina; y

13) otros fármacos para tratar el HCV, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

Más específicamente, uno o más compuestos descritos en este documento pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del HCV (ABT-072 y ABT-333), inhibidores de NS5A del HCV (ACH-3102 y ACH-2928) e inhibidores de la proteasa NS3 del HCV (ABT-450 y ACH-1625).

En otra realización más, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en este documento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto descrito en este documento puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto descrito en este documento. Por ejemplo, el agente terapéutico usando en combinación con el compuesto descrito en este documento puede ser interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la polimerasa NS5B, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleosídicos de HCV, y otros fármacos para tratar el HCV.

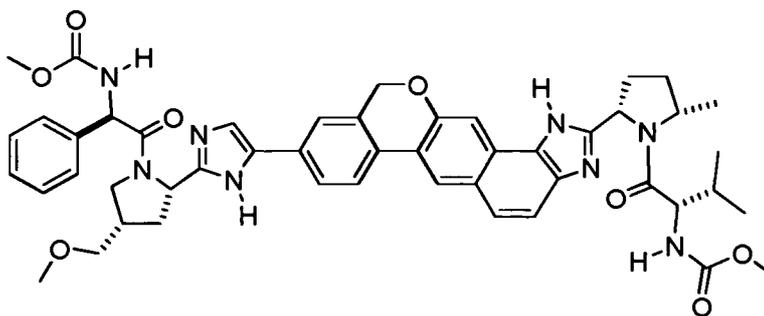
En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirina, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, y NIM811 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleosídicos del HCV, y otros fármacos para tratar el HCV, y combinaciones de los mismos.

En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) descrito en este documento y un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV y opcionalmente un interferón o ribavirina. En una realización, el compuesto es $\{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-\{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxycarbonil})\text{amino}] -2\text{-fenilacetil}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il})-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2-d]\text{imidazol-2-il})-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo}$ que tiene la fórmula:



y el inhibidor es sofosbuvir.

- 5 Pueden seleccionarse combinaciones del compuesto de fórmula (I) y agentes terapéuticos activos adicionales para tratar a pacientes infectados con HCV y otras afecciones tales como infecciones por VIH. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (1) puede combinarse con uno o más compuestos útiles para tratar VIH, por ejemplo compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la polimerasa NS5B, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleosídicos del HCV, y otros fármacos para tratar el HCV.
- 10
- 15 Más específicamente, el compuesto de fórmula (I) puede combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en 1) inhibidores de proteasa del VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfmavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, tenofovir, disoproxil fumarato de tenofovir + emtricitabina, disoproxil fumarato de tenofovir + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feiron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, levovirina, VX-497, y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS5A, por ejemplo, A-831, A-689, y BMS-790052, 14) inhibidores de la polimerasa NS5B, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleosídicos del HCV, por ejemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar la Hepatitis C, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolina, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, y PA-1050040.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 Se contempla que el segundo agente terapéutico se administre de un modo conocido en la técnica y que la

dosificación pueda seleccionarla un especialista en la técnica. Por ejemplo, el segundo agente puede administrarse en una dosis de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 2 gramos por día.

Metabolitos de los compuestos

También se incluyen en el alcance de la presente descripción los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en este documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la descripción incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta descripción con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos normalmente se identifican preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³) de la descripción, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono, o al ser humano, permitiendo suficiente tiempo para que suceda el metabolismo (normalmente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de un modo convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace del mismo modo que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la descripción incluso si no poseen actividad inhibitoria de HCV por sí mismos.

Se muestran métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sucedáneas.

Ejemplos de métodos de preparación de compuestos

La divulgación también se refiere a métodos de preparaciones de las composiciones de la divulgación. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de la síntesis orgánica. Se conocen bien en la técnica muchas de dichas técnicas. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en el Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nueva York), Vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegeudus y Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Vol. 6, Michael B. Smith; así como March, J., Advanced Organic Chemistry, Tercera Edición, (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency en Modern Organic Chemistry. En 9 Volúmenes, Barry M. Trost, Editor Jefe (Pergamon Press, Nueva York, impresión de 1993). Se describen otros métodos adecuados para la preparación de compuestos de la divulgación en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2006/020276.

Se proporcionan varios métodos a modo de ejemplo para la preparación de las composiciones de la divulgación en los esquemas y ejemplos a continuación. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de dichas preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables.

Generalmente, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de tratamiento, y similares, serán aquellos comunes en la técnica para la reacción particular que se va a realizar. El material de referencia citado, junto con el material citado en el presente documento contiene descripciones detalladas de dichas condiciones. Normalmente, las temperaturas serán de -100 °C a 200 °C, los disolventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. El tratamiento consiste normalmente en inactivar cualquier reactivo sin reaccionar seguido de reparto entre un sistema de capa acuosa/orgánica (extracción) y separar la capa que contiene el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción se realizan normalmente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C), aunque para las reducciones de hidruro metálico con frecuencia la temperatura se reduce de 0 °C a -100 °C, los disolventes son normalmente apróticos para las reducciones y pueden ser próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para conseguir las conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación se realizan normalmente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para condensaciones controladas cinéticas y no equilibrantes también son comunes temperaturas reducidas (de 0 °C a -100 °C). Los disolventes pueden ser próticos (comunes en reacciones equilibrantes) o apróticos (comunes en reacciones controlada cinéticamente).

Las técnicas sintéticas convencionales, tales como retirada azeotrópica de subproductos de reacción y uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, entornos de gas inerte) son comunes en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicable.

Las expresiones "tratado", "tratar", "tratamiento", y similares, cuando se usan junto con una operación sintética química, contacto medio, mezcla, reacción, permitir reaccionar, poner en contacto, y otros términos comunes en la

técnica para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que se conviertan en una o más entidades químicas diferentes. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinónimo de "permitir que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos", "poner en contacto el compuesto uno con el compuesto dos", "hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos", y otras expresiones comunes en la técnica de la síntesis orgánica para indicar de forma razonable que el compuesto uno se "trató", "reaccionó", "se dejó reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, tratar indica la manera razonable y habitual en la que los productos químicos orgánicos se permiten reaccionar. Se pretenden concentraciones normales (de 0,01 M a 10 M, normalmente de 0,1 M a 1 M), temperaturas (de -100 °C a 250 °C, normalmente de -78 °C a 150 °C, más normalmente de -78 °C a 100 °C, aún más normalmente de 0 °C a 100 °C), recipientes de reacción (normalmente vidrio, plástico, metal), disolventes, presiones, atmósferas (normalmente aire para reacciones insensibles a oxígeno y agua o nitrógeno o argón para las sensibles a oxígeno o agua), etc., a menos que se indique otra cosa. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica se usa en la selección de las condiciones y aparatos para el "tratamiento" en un proceso dado. En particular, un experto en la técnica de la síntesis orgánica selecciona condiciones y aparatos esperados de forma razonable para realizar con éxito las reacciones químicas de los procesos descritos basándose en el conocimiento en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas a modo de ejemplo y en los Ejemplos (en lo sucesivo por la presente "esquemas a modo de ejemplo") conducen a diversos análogos de los materiales a modo de ejemplo específicos producidos. Las citas que se han citado anteriormente que describen métodos adecuados de la síntesis orgánica son aplicables a dichas modificaciones.

En cada uno de los esquemas a modo de ejemplo puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo en el presente documento se separan) al grado deseado de homogeneidad por las técnicas comunes en la técnica. Normalmente dichas separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o una mezcla de disolvente, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos, incluyendo, por ejemplo: de fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o convertirse de otro modo en separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción, o similar. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbono activado, tamices moleculares, medio de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición, y peso molecular en destilación o sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares. Un experto en la técnica aplicará técnicas más probablemente para conseguir la separación deseada.

Puede obtenerse un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (*Stereochemistry of Carbon Compounds*, (1962) de E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la divulgación pueden separarse y aislarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccional u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quirales, la separación de los diastereómeros, y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

En el método (1), las sales diastereoméricas pueden formarse por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que llevan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse para separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede dar como resultado la formación de sales diastereoméricas.

Como alternativa, mediante el método (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo

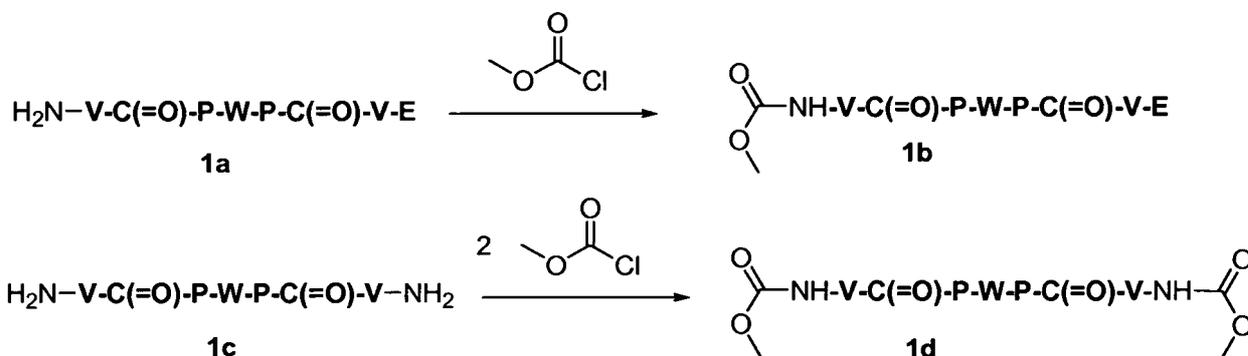
reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivación quirales enantioméricamente puros, tales como derivados metilo seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el sustrato enantioméricamente enriquecido libre. Un método para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster metílico, por ejemplo, (-)-cloroformiato de metilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro RMN para la presencia de los dos diastereómeros atropisómeros. Los diastereómeros estables de compuestos atropisómeros pueden separarse y aislarse por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., documento WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos y purificados mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

15 Esquemas y Ejemplos

Se describen aspectos generales de estos métodos a modo de ejemplo a continuación y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos se separa opcionalmente, se aísla y/o se purifica antes de su uso en procesos posteriores.

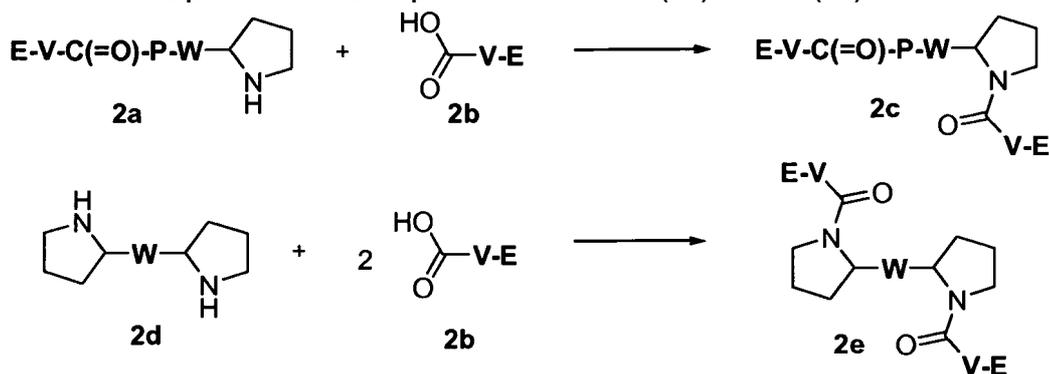
En el presente documento se proporcionan varios métodos a modo de ejemplo para la preparación de compuestos de la divulgación, por ejemplo, en los Ejemplos a continuación. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de dichas preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables. Ciertos compuestos de la divulgación pueden usarse como intermedios para la preparación de otros compuestos de la divulgación. En los métodos a modo de ejemplo descritos en el presente documento, el fragmento **E-V-** también puede escribirse como **R9-**. PG representa un grupo protector común para el grupo funcional dado que está unido. La instalación y retirada del grupo protector puede realizarse usando técnicas convencionales, tales como las descritas en Wuts, P. G. M., Greene, T. Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, Nueva Jersey, 2007.

30 Esquema 1. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



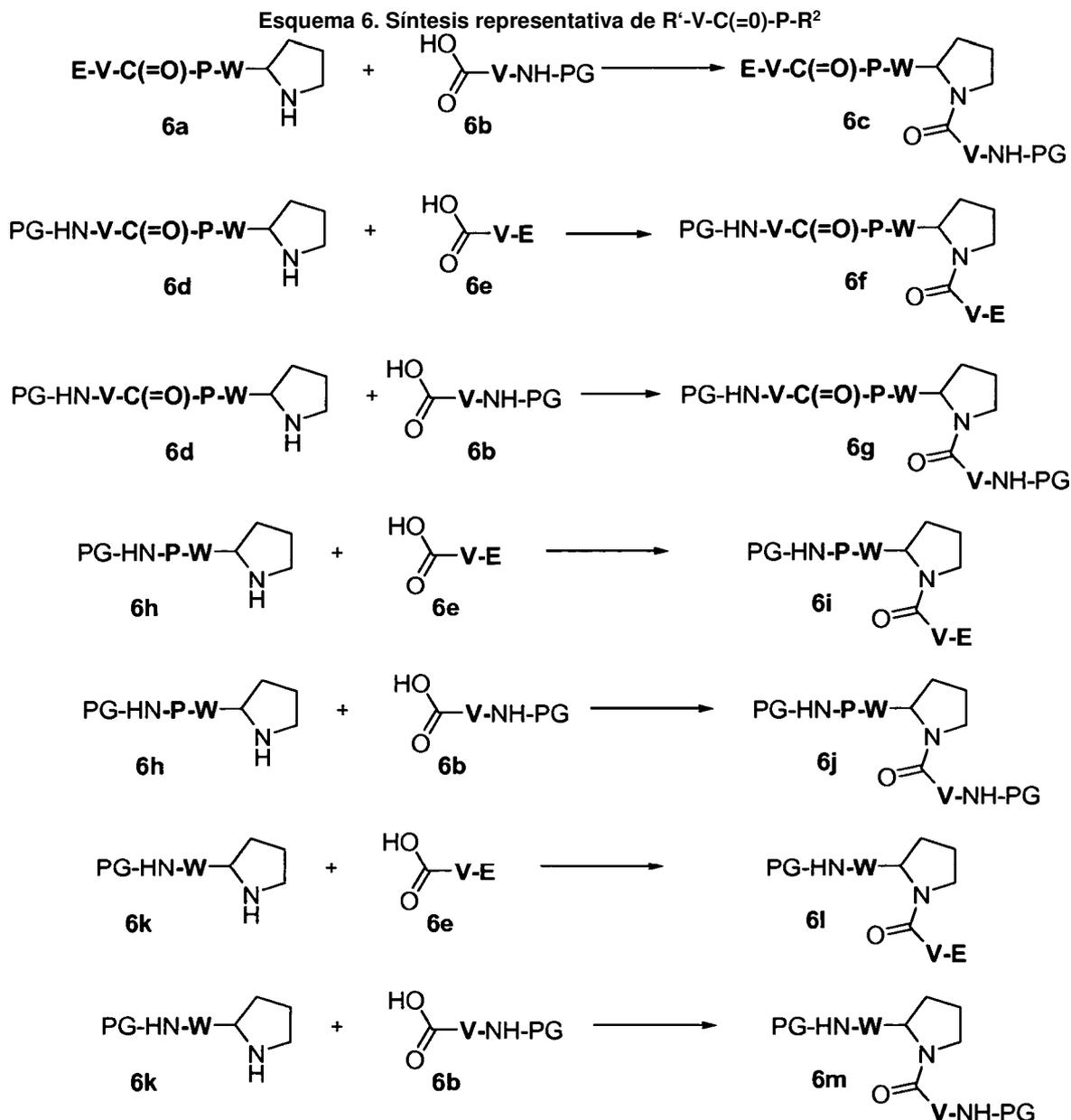
El Esquema 1 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de **1a** o **1c** con uno o dos equivalentes respectivamente de cloroformiato de metilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido sódico) proporciona la molécula **1b** o **1d**.

40 Esquema 2. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



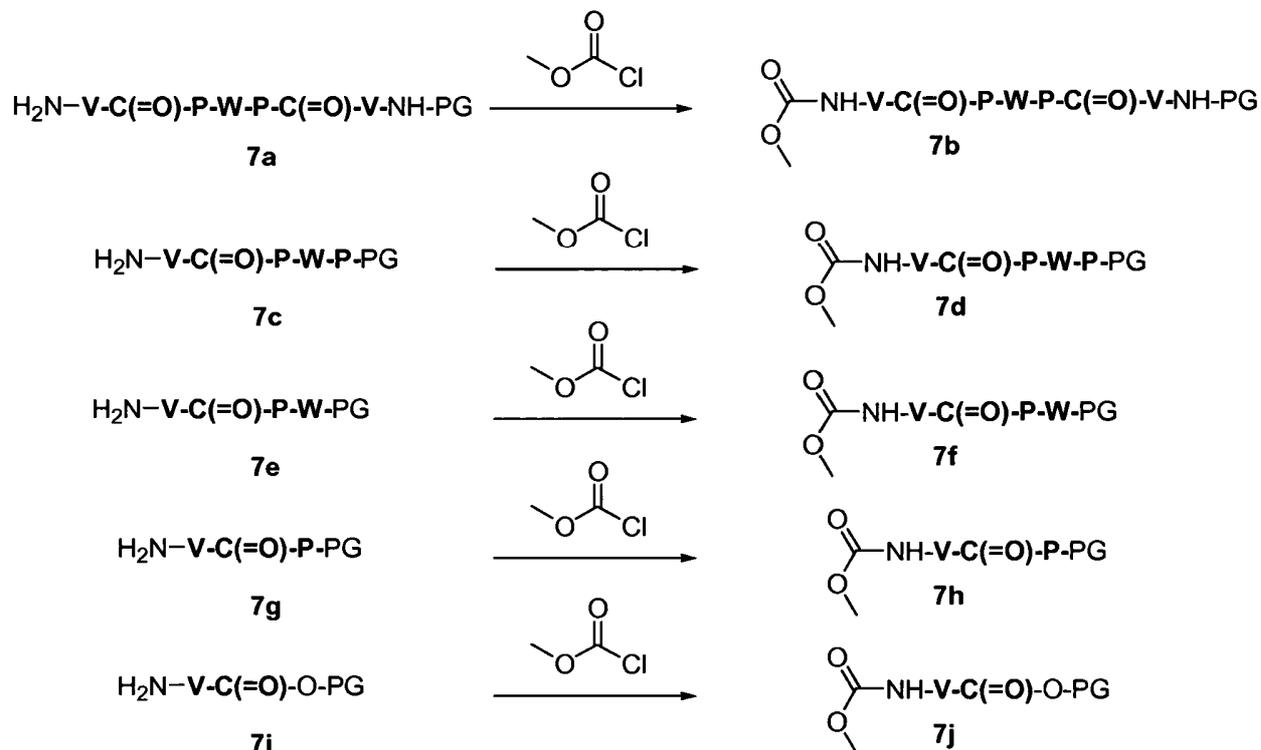
El Esquema 2 muestra una síntesis general de una molécula $E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E$ de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina. El acoplamiento de amina **2a** con el ácido **2b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU) para proporcionar **2c**. Como alternativa, la amina **2d** se acopla con dos equivalentes de **2b** en condiciones similares para proporcionar **2e**.

5

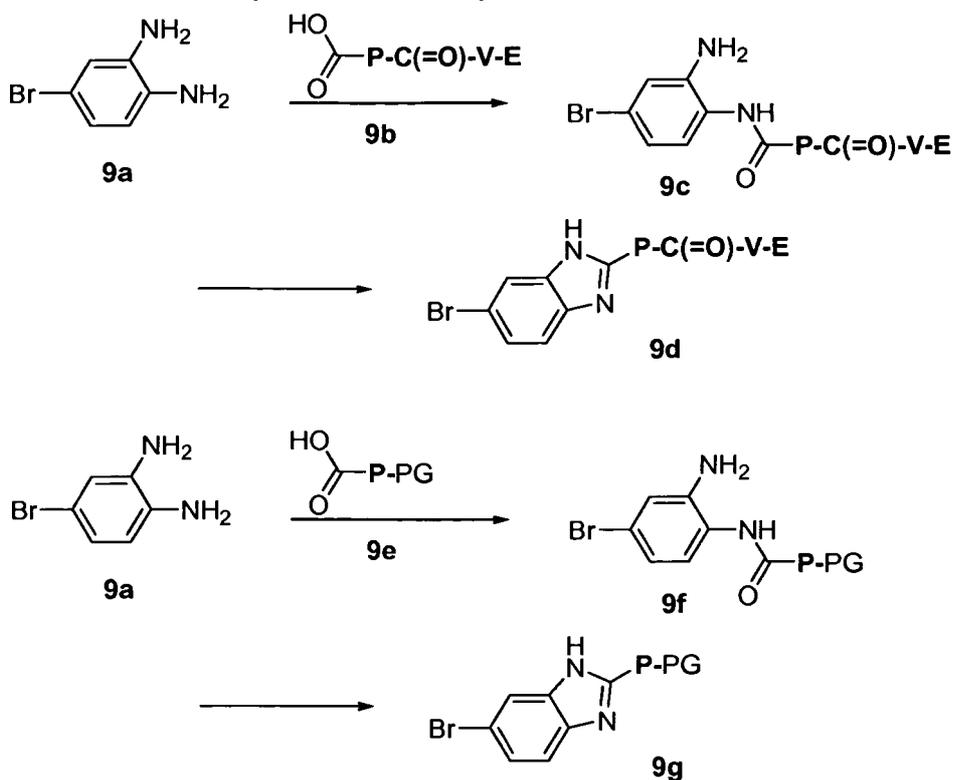


10 El Esquema 6 muestra una síntesis general de un intermedio $R^1-V-C(=O)-P-R^2$ en el que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina, R^1 es un grupo genérico que se representa como $-E$ o un grupo protector amino, y R^2 es un grupo genérico que se representa como $-W-P-C(=O)-V-E$, $-W-P-C(=O)-V-NH-PG$, $-W-P-NH-PG$, o $-W-NH-PG$. El acoplamiento de amina **6a** (o **6d**, **6h**, **6k**) con el ácido **6b** o **6e** se realiza usando un reactivo de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU) para proporcionar **6c** (o **6f**, **6g**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**) respectivamente.

15

Esquema 7. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-R¹

5 El Esquema 7 muestra una síntesis general de un intermedio E-V-C(=O)-R¹ en el que, para fines ilustrativos, E es metoxycarbonilamino y R¹ es un grupo genérico que se representa como -P-W-P-C(=O)-V-NH-PG, -P-W-P-PG, -P-W-PG, -P-PG o -O-PG. El tratamiento de 7a (o 7c, 7e, 7g, 7i) con cloruro de metoxycarbonilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido sódico) proporciona la molécula 7b (o 7d, 7f, 7h, 7j).

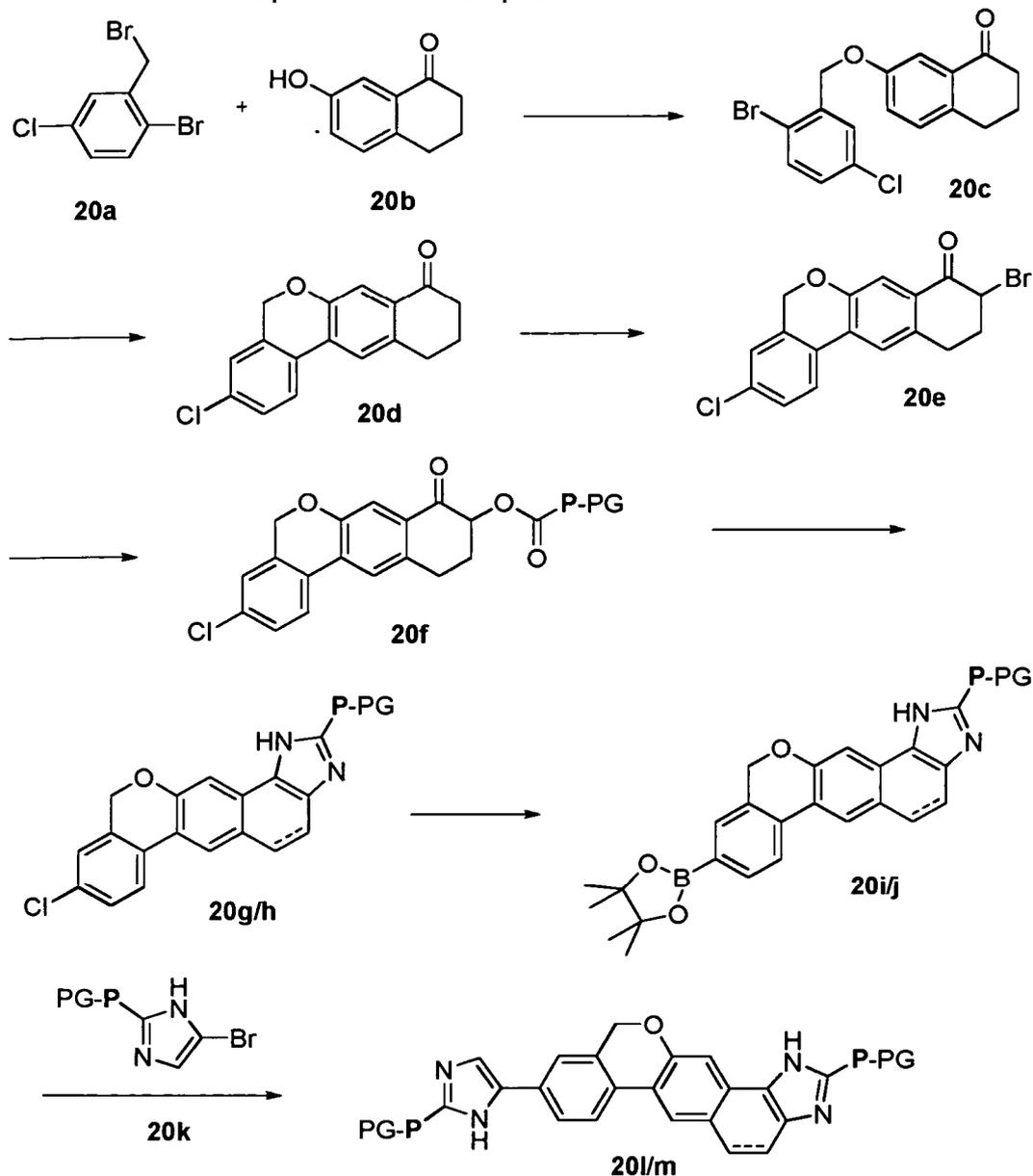
Esquema 9. Síntesis representativa de R¹-P-R²

10

El Esquema 9 muestra una síntesis general de un intermedio R¹-P-R² en el que, para fines ilustrativos, R¹ es -C(=O)-

V-E o un grupo protector y R² es un bencimidazol sustituido. La formación del bencimidazol se realiza por acoplamiento del ácido **9b** o **9e** con una arilamina **9a**, usando un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como HATU, para proporcionar **9c** o **9d**. La ciclación de la amida en presencia de un ácido (tal como ácido acético) proporciona la molécula que contiene bencimidazol **9d** o **9g**.

5 La formación de múltiples bencimidazoles se realiza de la misma manera, partiendo de una bis-diamina para proporcionar el bis-bencimidazol correspondiente.

Esquema 20. Síntesis representativa de R¹P-W-P-R²

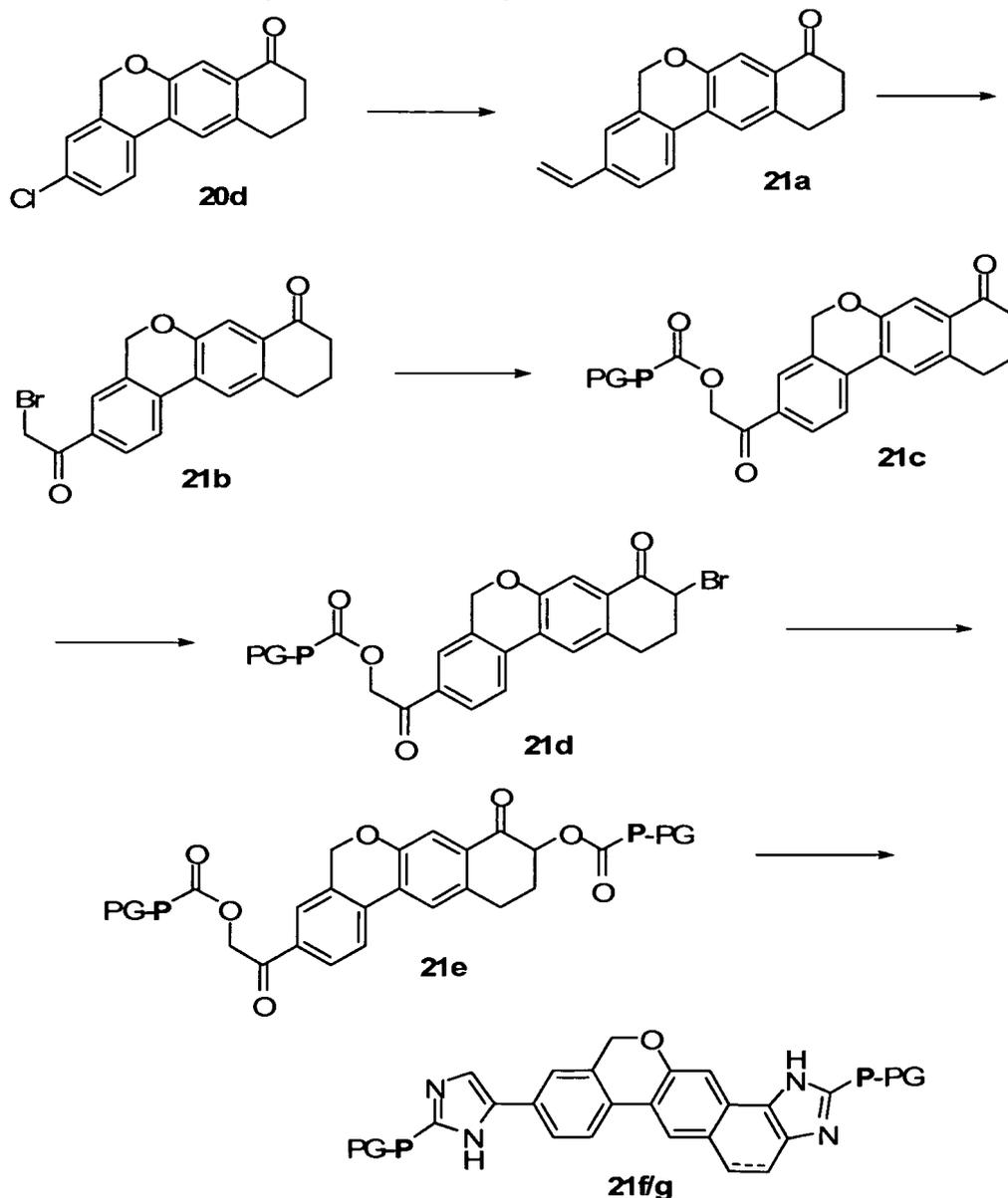
10 El Esquema 20 muestra una síntesis general de un intermedio R¹-P-W-P-R² de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, R¹ y R² son grupos protectores independientes y W es una unidad de dos anillos aromáticos construida a través de una ciclación mediada por metal de transición. La alquilación de fenol **20b** con un bromuro de alquilo, tal como **20a**, proporciona el éter **20c**. La ciclación de los anillos aromáticos en presencia de un catalizador de paladio proporciona el compuesto **20d**. El tratamiento de **20d** con CuBr₂ proporciona la α-halocetona **20e**, que proporciona **20f** tras la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et₃N). La reacción de **20f** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula que contiene imidazol **20g**. La oxidación de **20g**, **20i**, o **20l** puede realizarse mediante calentamiento en presencia de MnO₂ para proporcionar **20h**, **20j** o **20m**, respectivamente. La conversión de **20g** o **20h** con un catalizador de paladio, tal como Pd₂dba₃ y X-Phos, y una fuente de boro, tal como bis(pinacolato)diboro proporciona el éster borónico.

15

20

5 **20i** o **20j**. El éster borónico se acopla con un compañero de acoplamiento apropiado (por ejemplo, **20k**) usando un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂(dppf), para proporcionar **20l** o **20m**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediado por metal de transición, las funciones del nucleófilo y el electrófilo pueden invertirse para proporcionar el mismo producto de acoplamiento. Otros acoplamientos cruzados mediados por metal de transición que permiten la construcción de **W**, pero emplean compañeros y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, pero sin limitación, los acoplamientos de Negishi, Kumada, Stille y Ullman. Para la preparación de grupos **W** que contienen dos anillos aromáticos alternos, este esquema general puede aplicarse a través de la elección de los reactivos de partida.

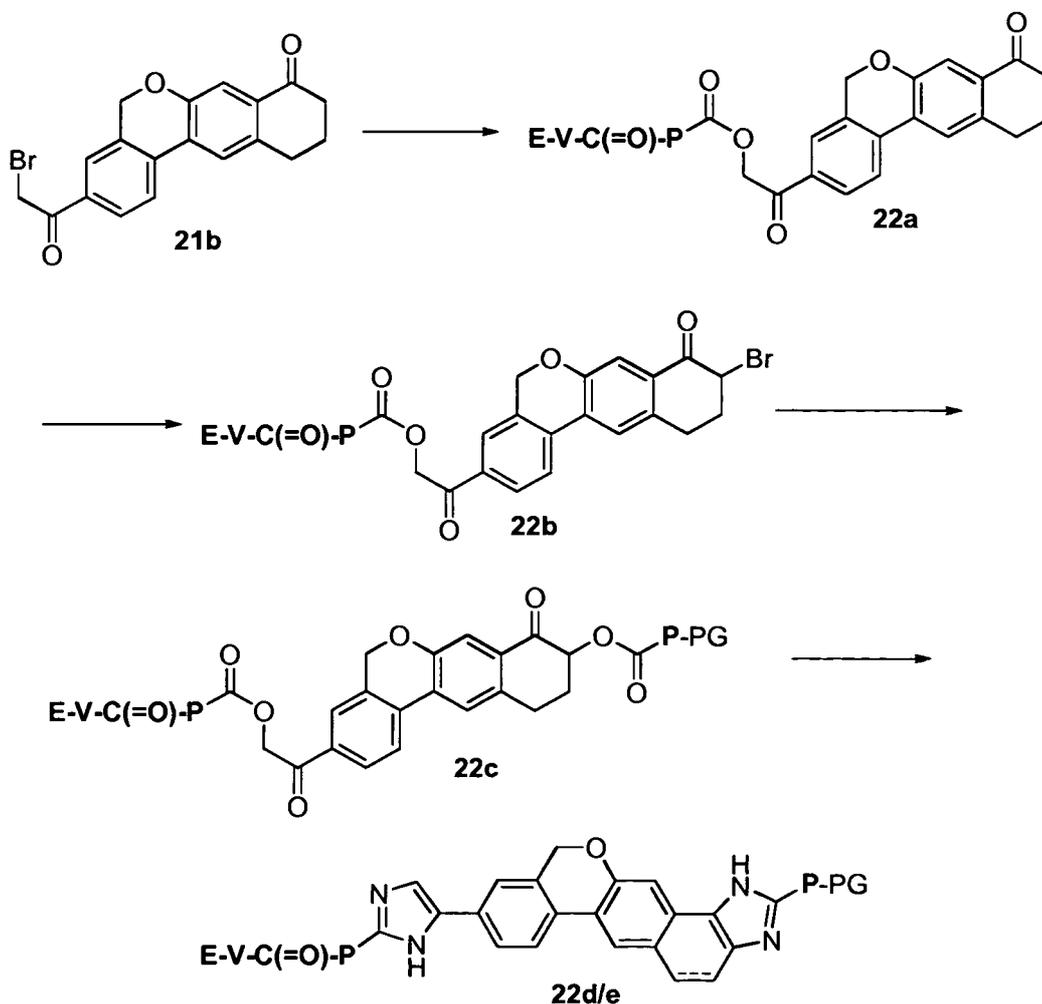
10

Esquema 21. Síntesis representativa de R¹-P-W-R²

15 El Esquema 21 muestra una síntesis general de un intermedio R¹-P-W-P-R² intermedio de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, R¹ y R² son grupos protectores independientes y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos construida a través de una ciclación mediada por metal de transición. El tratamiento de **20d** con un reactivo de vinilo activado (por ejemplo, viniltrifluoroborato potásico) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio y S-Phos) proporciona el compuesto vinilo **21a**. La conversión en la α -halo cetona correspondiente puede realizarse por bromación con N-bromosuccinimida seguido de oxidación con MnO₂. El desplazamiento de la α -halo cetona procede mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et₃N). La bromación de **21d** continúa tras el tratamiento con tribromuro de piridinio, y se sigue de la adición de un segundo ácido en condiciones básicas para proporcionar el diéster **21e**. La reacción de **21e** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula que contiene imidazol **21f**. La oxidación de **21f** puede realizarse en presencia de MnO₂ para proporcionar **21 g**.

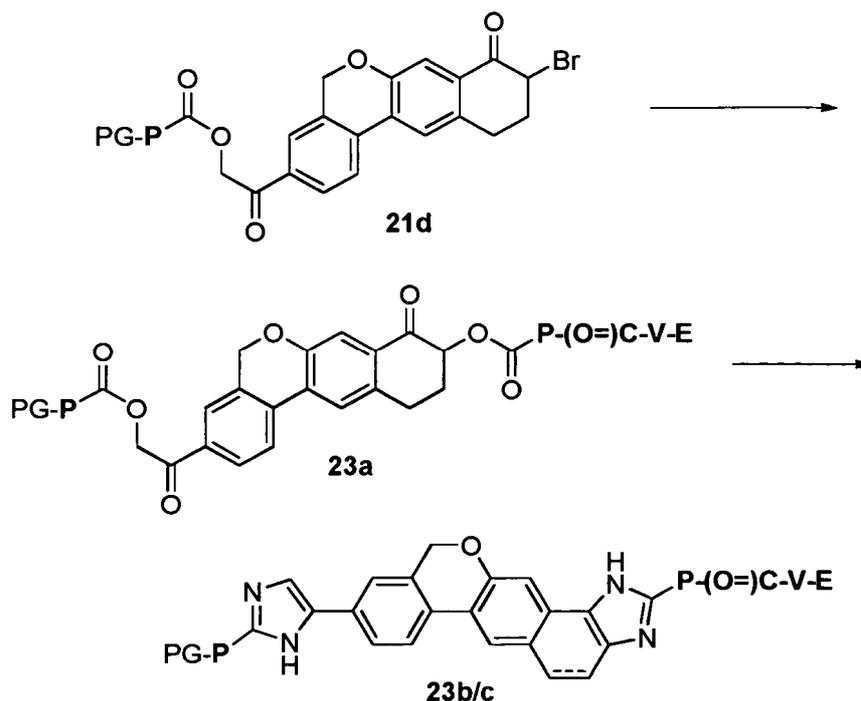
20

Esquema 22. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-R



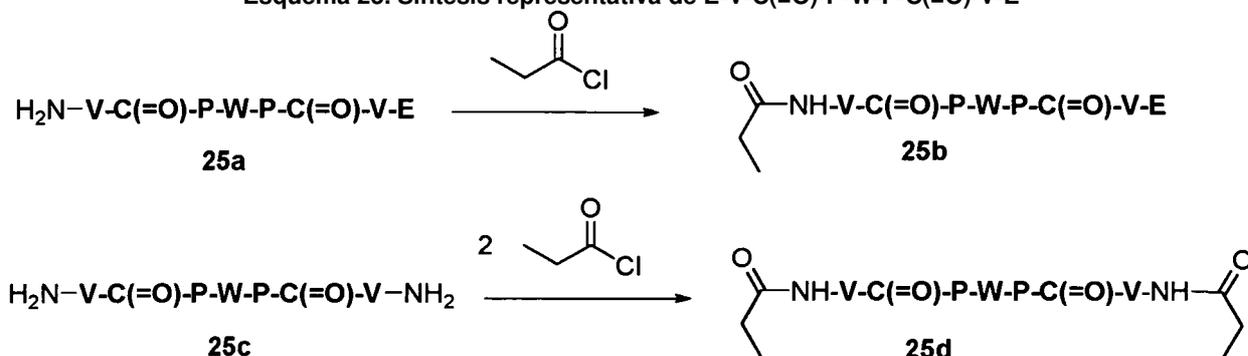
- 5 El Esquema 22 muestra una síntesis general de un intermedio E-V-C(=O)-P-W-P-R de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo protector y W es una unidad de dos anillos aromáticos. El desplazamiento de la α -halo cetona **21b** procede mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et₃N). La bromación de **22b** continúa tras el tratamiento con tribromuro de piridinio, y se sigue de la adición de un segundo ácido en condiciones básicas para proporcionar el diéster **22c**. La reacción de **22c** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula que contiene imidazol **22d**. La oxidación de **22d** puede realizarse en presencia de MnO₂ para proporcionar **22e**.
- 10

Esquema 23. Síntesis representativa de R-P-W-P-C(=O)-V-E

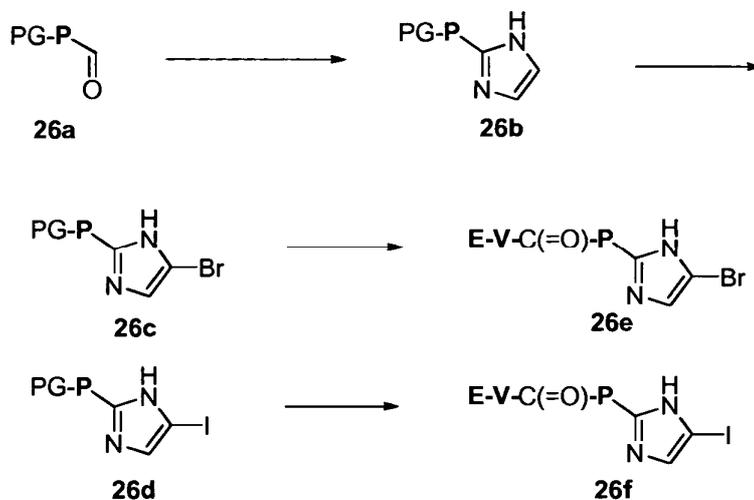


El Esquema 23 muestra una síntesis general de un intermedio **E-V-C(=O)-P-W-P-R** de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, **R** es un grupo protector y **W** es una unidad de dos anillos aromáticos. El desplazamiento de la α -halo cetona **21d** procede mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N). La reacción de **23a** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato amónico) proporciona la molécula que contiene imidazol **23b**. La oxidación de **23b** puede realizarse en presencia de MnO_2 para proporcionar **23c**.

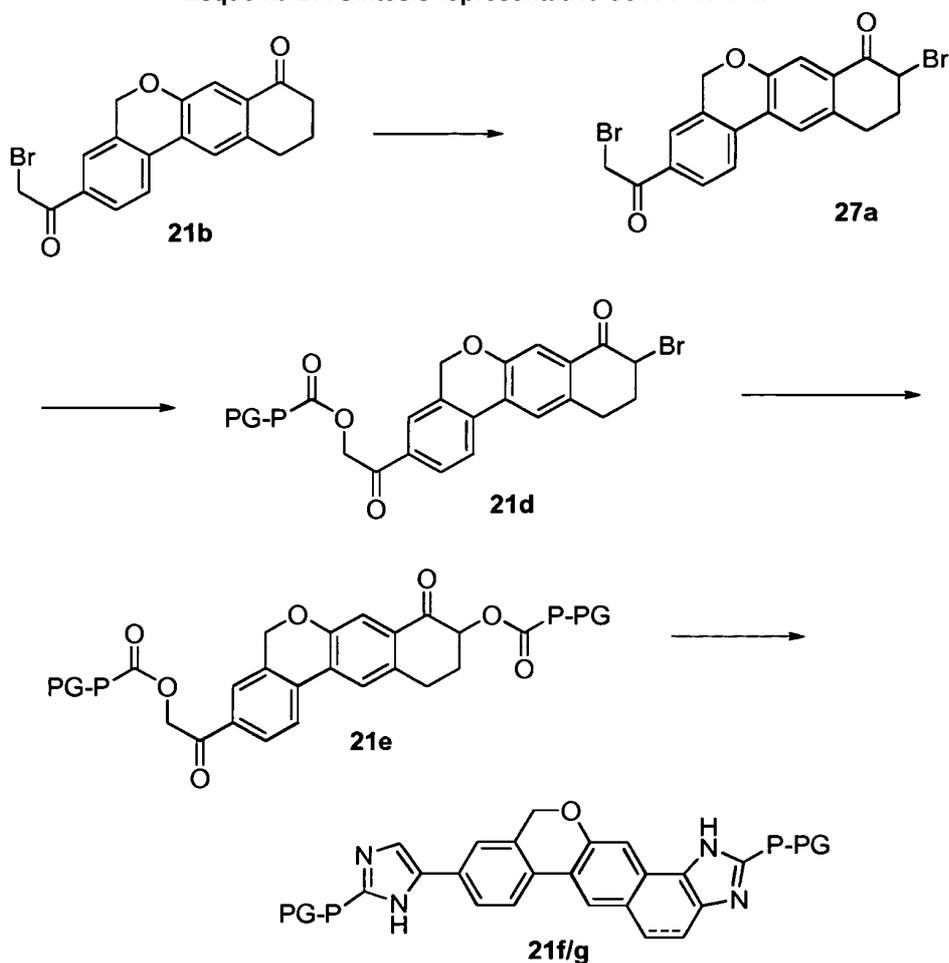
Esquema 25. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



El Esquema 25 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** de la divulgación en el que, para fines ilustrativos, **E** es etilcarbonilamino. El tratamiento de **25a** o **25c** con uno o dos equivalentes respectivamente de cloruro de propionilo en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido sódico) proporciona la molécula **25b** o **25d**.

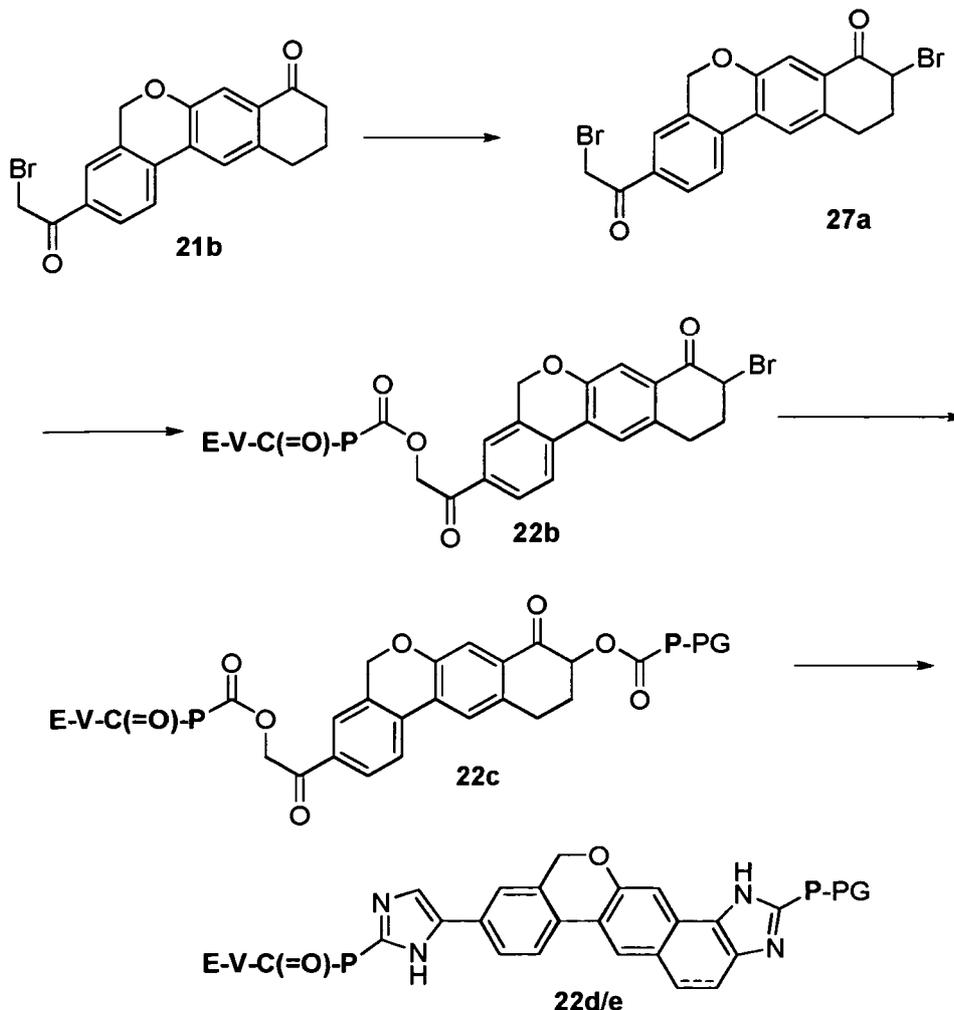
Esquema 26. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-R y R¹-P-R

El Esquema 26 muestra una síntesis general de una molécula E-V-C(=O)-P-R y una molécula R¹-P-R de la divulgación en el que, para fines ilustrativos R es un haloimidazol. El tratamiento del aldehído **26a** con glioxal, en presencia de hidróxido de amonio proporciona el imidazol **26b**. El tratamiento con N-bromosuccinamida o yodo proporciona el haloimidazol correspondiente **26c** y **26d** respectivamente. La separación del compuesto bis-haloimidazol en el mono-haloimidazol también puede realizarse tras el calentamiento en presencia de sulfito sódico. La funcionalización adicional del grupo P puede realizarse tras la eliminación del grupo protector y el acoplamiento con un ácido apropiado (E-V-C(=O)-OH).

Esquema 27. Síntesis representativa de R¹P-W-P-R²

5 El Esquema 27 muestra una síntesis general alternativa de un intermedio $R^1\text{-P-W-P-R}^2$ de la invención en el que, para fines ilustrativos, R^1 y R^2 son grupos protectores independientes y W es una unidad de dos anillos aromáticos construida a través de una ciclación mediada por metal de transición. La bromación de **21b** con un agente de bromación (es decir tribromuro de piridinio) proporciona el dibromuro **27a**. El desplazamiento del bromuro primario después procede mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, K_2CO_3) para proporcionar **21d**. La conversión de **21f** o **21 g** puede realizarse siguiendo los métodos descritos en el Esquema 21.

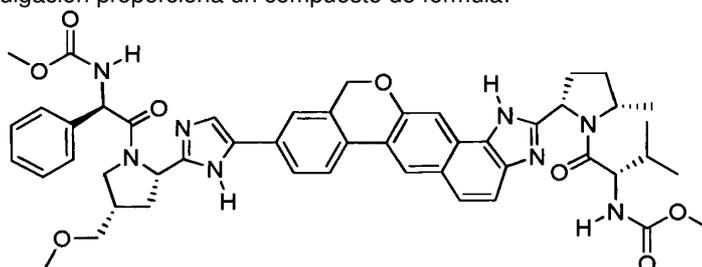
Esquema 28. Síntesis representativa de E-V-C(=O)-P-W-P-R



10 El Esquema 28 muestra una síntesis general alternativa de un intermedio $E\text{-V-C(=O)-P-W-P-R}$ en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo protector y W es una unidad de dos anillos aromáticos. La bromación de **21b** con un agente de bromación (es decir tribromuro de piridinio) proporciona el dibromuro **27a**. Después, el desplazamiento del bromuro primario continua mediante la adición de un ácido en condiciones básicas (por ejemplo, K_2CO_3) para proporcionar **22d**. La conversión en **22d** o **22e** puede realizarse siguiendo los métodos descritos en el Esquema 22.

Realizaciones específicas

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ahora, la divulgación se describirá mediante los siguientes Ejemplos no limitantes. Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva, incluyendo los Ejemplos.

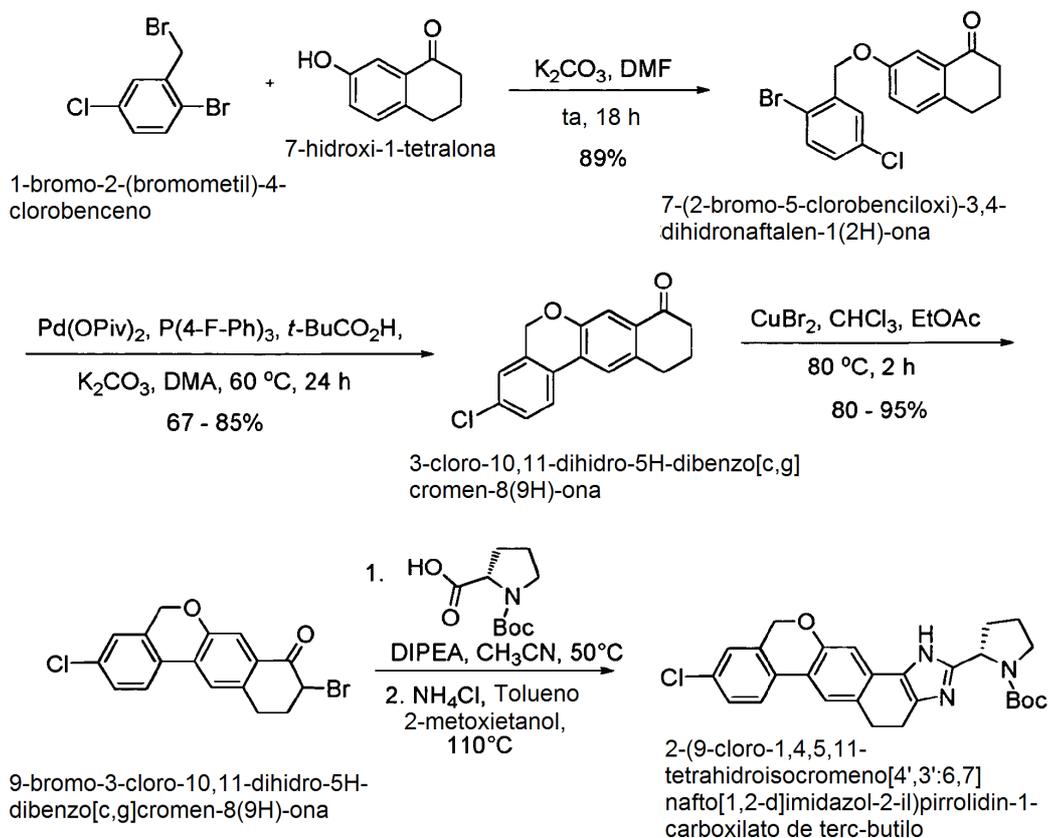
(ac.)	Acuoso
(g)	Gas
(s)	Sólido
°C	Grados Celsius
Ac	Acetato
ACN	Acetonitrilo
aprox.	Aproximado
Bis-pinB/(Bpin) ₂ /(pinB) ₂	Bis(pinacolato)diboro
BOC/Boc	terc-Butoxicarbonilo
calc.	Calculado
CC ₅₀	Concentración de citotoxicidad al 50 %
COMU	hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminooxi)dimetilaminomorfolino)]uronio
d	Doblete
dba	dibenzalacetona
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
DIPEA/DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMEM	Medio esencial mínimo de Eagle
DMF	Dimetilformamida
DMSO/dmsO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil) ferroceno
dt	Doblete de tripletes
EC ₅₀	Concentración eficaz máxima media
ESI	Ionización por electropulverización
Et	Etilo
ext.	Externo
FBS	Suero fetal bovino
g	Gram
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio Metanaminio
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Hora
Hz	Hertzio
J	Constante de acoplamiento
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	Molar
m	Multiplete
m/z	Masa con respecto a carga
M+	Pico de masa
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertzio
min	Minuto
ml	Mililitro
mmol	Milimol
Moc	Metoxicarbonilo
MS	Espectrometría de masas
MTBE	Metil terc-butil éter
N	Normal
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina
NBS	N-Bromosuccinimida
NMM	N-Metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
o/n	Durante una noche

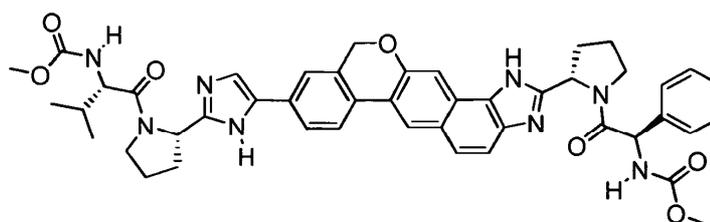
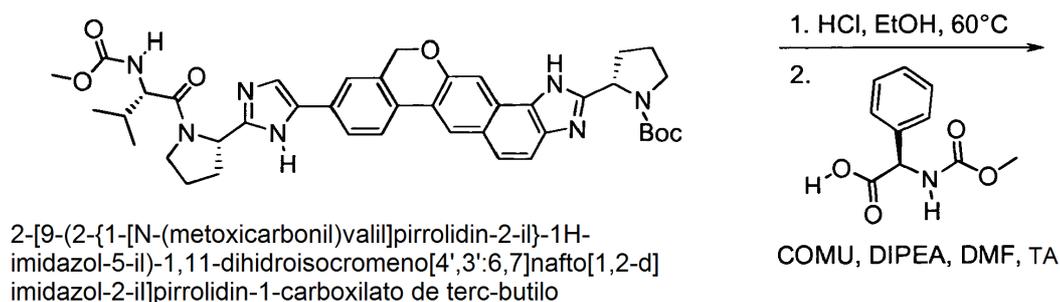
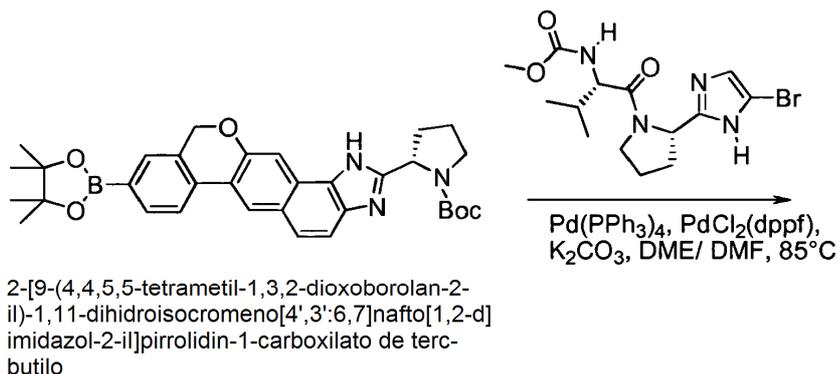
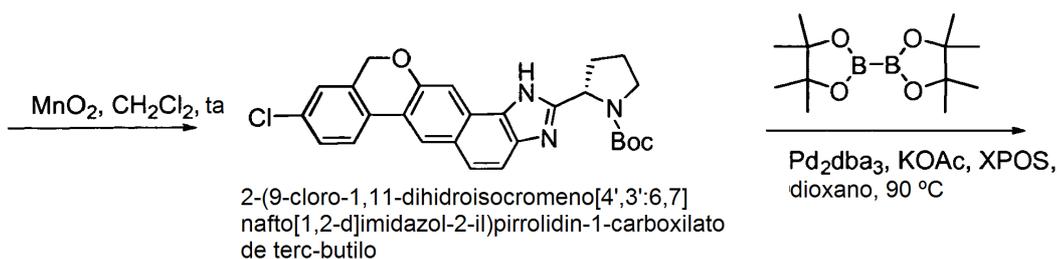
Papp	Permeabilidad aparente
PBS	Sistema de tampón fosfato
Pd/C	Paladio sobre carbono
Ph	Fenilo
Phg/PhGly	Fenil glicina
Piv	Pivalato
Pro	Prolina
pyr	Piridina
c	Cuadruplete
cd	cuadruplete de dobletes
quant.	Cuantitativo
quint.	Quintuplete
ta/TA	Temperatura ambiente
s	Singlete
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
t	Triplete
t-Bu	terc-Butilo
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)oxilo
Tf	Trifluorometanosulfonato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Thr	Treonina
TLC	Cromatografía de capa fina
tol.	Tolueno
UV	Ultravioleta
Val	Valina
p/v	Peso con respecto a volumen
p/p	Peso con respecto a peso
X-Phos/XPOS/Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μl	Microlitro

Ejemplos

Ejemplo LQ (Referencia)

5





Ácido [1-(2-{5-[2-(1-
 {(metoxicarbonil)amino}(fenil)acetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbámico

7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

- 5 A una solución agitada de 7-hidroxi-1-tetralona (13,9 g, 85,7 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (25,6 g, 90,0 mmol) en dimetilformamida (850 ml) se le añadió carbonato potásico (24 g, 172 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo (1 l). Los extractos orgánicos se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera. Después, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Al aceite resultante se le añadió metanol (500 ml) y la suspensión se agitó durante treinta minutos. Se aisló 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (27,8 g, rendimiento del 89 %) por filtración.

3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

En un matraz de 1 l que contenía pivalato de paladio (II) (1,18 g, 3,8 mmol), tri(4-fluorofenil)fosfina (1,20 g, 3,8 mmol), ácido pivalico (2,33 g, 22,8 mmol) y carbonato potásico (31,8 g, 228 mmol) se le añadió una solución de 7-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (27,8 g, 76,2 mmol) en dimetilacetamida (380 ml). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con argón 5 veces y después se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MTBE y agua. La mezcla bifásica resultante se agitó durante 3 horas y se filtró a través de Celite, aclarando con MTBE. La capa orgánica del filtrado se separó y después se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. Después, los productos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (Hexanos/DCM) para producir 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (14,4 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

A una mezcla de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (14,8 g, 52 mmol) en cloroformo (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) se le añadió bromuro de cobre (II) (24,3 g, 104 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una solución 5:1 de cloruro de amonio acuoso saturado y hidróxido de amonio acuoso (~38 %), y se lavó una vez con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (18,5 g, rendimiento del >95 %) con una pureza de >95 %.

Nota: Esta reacción no siempre es ésta limpia. A veces hay bromación en exceso y a veces hay material de partida significativo. Estas impurezas pueden eliminarse por cromatografía en columna ultrarrápida.

2-(9-Cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (1R)-2-(terc-butoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (10,17 g, 47,25 mmol) y 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-ona (5,7 mg, 15,7 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió diisopropiletilamina (11,11 ml, 64 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas y después se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-nafto[c,g]cromen-9-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo (4,52 g, 58 %). A una solución de 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-9-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo (3,27 mg, 6,56 mmol) en una mezcla de tolueno (11 ml) y 2-metoxietanol (0,7 ml) se añadió acetato amónico (5,06 g, 65,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,95 g, 61 %). LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₂₈CIN₃O₃: 477,98; observado [M+1]⁺: 478,47

2-(9-Cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 3,96 mmol) en diclorometano (35 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (17 g, 198 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 81 %). LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₂₆CIN₃O₃: 475,9; observado [M+1]⁺: 476,45.

2-[9-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla desgasificada de 2-(9-cloro-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 3,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,75 mmol), acetato potásico (934 mg, 9,52 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (116 mg, 0,13 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (121 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se calentó a 90 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 94 %)

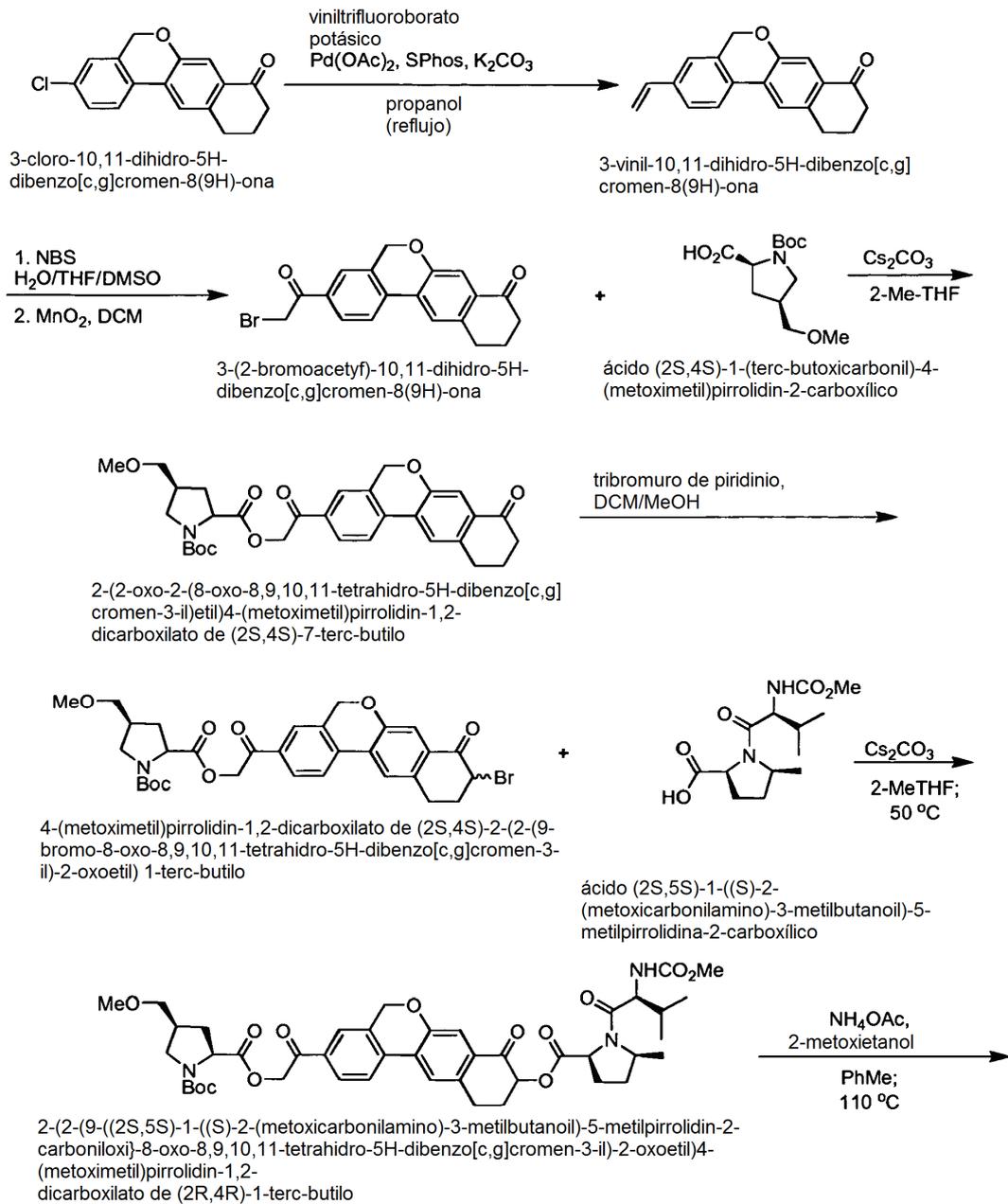
2-[9-(2-{1-[N-(Metoxicarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

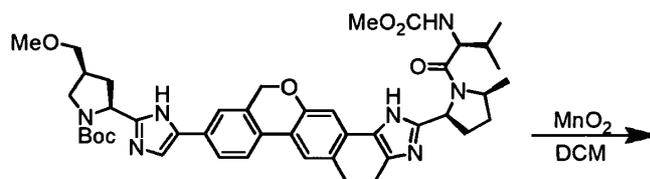
5 A una solución de (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (1,48 g, 3,97 mmol), 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,88 g, 1,48 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (191 mg, 0,16 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) (242 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (37,0 ml) y dimetilformamida (6 ml) se le añadió una solución de carbonato potásico (2 M en agua, 5 ml, 9,93 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y después se calentó a 85 °C en una atmósfera de argón durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-[9-(2-{1-[N-(metoxicarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 mg, 59 %). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₄₇N₇O₆ ₇₃ 733,86; observado [M+1]⁺: 734,87.

15 **Ácido [1-(2-{5-[2-(1-[(metoxicarbonil)amino](fenil)acetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbámico**

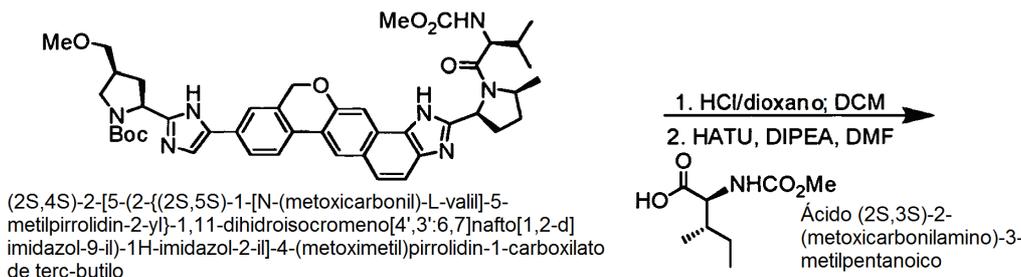
20 Una solución de 2-[9-(2-{1-[N-(metoxicarbonil)valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (462 mg, 0,63 mmol), etanol (6 ml) y HCl concentrado (2 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Esta solución se concentró y a este material se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (172 mg, 0,82 mmol) y COMU (311 mg, 0,73 mmol) en DMF (6 ml). A la solución resultante se le añadió diisopropiletilamina (330 µl, 1,89 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gemini, ACN del 15 al 45 %/H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se liofilizaron para dar ácido [1-(2-{5-[2-(1-[(metoxicarbonil)amino](fenil)acetil]pirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbámico (231 mg, 45 %). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; observado [M+1]⁺: 826,00

Ejemplo OF (Referencia)



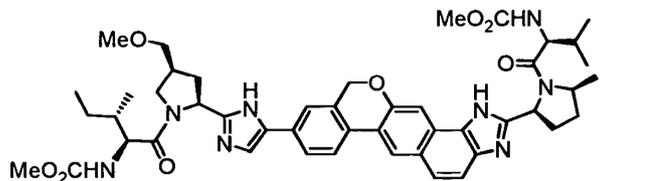


(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidrosocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl/dioxano; DCM
2. HATU, DIPEA, DMF
Ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico



{(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxopentano-2-il} carbamato de metilo

3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

- 5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas secado al horno de 500 ml se enfrió en una atmósfera de Ar, después se cargó con 3-Cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (12,0 g, 42,1 mmol), viniltrifluorborato potásico (8,47 g, 6,32 mmol), Pd(OAc)₂ (473 mg, 2,11 mmol), SPhos (1,74 g, 4,25 mmol), K₂CO₃ (17,5 g, 126 mmol) y propanol anhidro (120 ml). La mezcla de reacción se roció con Ar durante 16 min y después se calentó a reflujo durante 5,5 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se suspendió en DCM, después se lavó con H₂O y salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó adicionalmente a través de un tapón de sílice, eluyendo con DCM para proporcionar 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,2 g, 87 %).

3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

- 15 Se disolvió 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (9,98 g, 36,1 mmol) en una solución agitada de THF (70 ml), DMSO (70 ml) y H₂O (35 ml). Se añadió en una única porción NBS (6,75 g, 37,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 33 min. Tras la finalización, el medio de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con H₂O y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La bromohidrina en bruto resultante se suspendió en DCM (200 ml) y se trató con MnO₂ activado (62,7 g, 722 mmol). Después de agitar durante 15 h a TA, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y la torta de filtro se aclaró varias veces con DCM. El filtrado combinado (~400 ml) se trató con MeOH (~100 ml) y la mezcla se concentró gradualmente a presión reducida, causando que el material sólido precipitase en la solución. Cuando el volumen líquido alcanzó ~200 ml, el sólido se retiró por filtración y se aclaró con MeOH. La secuencia de concentración/precipitación/filtración/aclarado se realizó 2 veces más, dando como resultado la recogida de 3 extractos de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona en polvo (7,49 g, 56 % durante 2 etapas).

2-(2-Oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-terc-butilo

- 30 Se suspendieron 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (7,47 g, 20,1 mmol) y ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-carboxílico (5,22 g, 20,1 mmol) en 2-Me-THF (75 ml) y se trataron con Cs₂CO₃ (3,27 g, 10,1 mmol). Después de agitar durante 4 h a TA, la mezcla de reacción se diluyó con

DCM diluido. La capa orgánica se lavó con H₂O. Después, la capa acuosa se extrajo de nuevo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc del 10 % al 50 %/DCM) para proporcionar 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-*terc*-butilo (7,73 g, 70 %).

4-(Metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*terc*-butilo

Se disolvió 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-*terc*-butilo (7,66 g, 13,9 mmol) en una solución de DCM (100 ml) y MeOH (40 ml) y después se trató con tribromuro de piridinio (4,90 g, 15,3 mmol). Después de agitar a TA durante 1,75 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y el material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*terc*-butilo

Se trató 4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*terc*-butilo (8,76 g, 13,94 mmol) con una solución de ácido (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (6,85 g, 23,92 mmol) en 2-Me-THF (70 ml) y Cs₂CO₃ (3,63 g, 11,15 mmol). La mezcla de reacción agitada se calentó a 50 °C durante 20 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH del 0 % al 30 %/EtOAc) para proporcionar 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*terc*-butilo (10,47 g, 90 %).

(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se suspendieron 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 4-(metoximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*terc*-butilo (10,47 g, 12,56 mmol) y NH₄OAc (50,9 g, 660 mmol) en una solución de 10:1 de PhMe/2-metoxietanol (132 ml). La mezcla de reacción agitada se calentó a 110 °C durante 4,5 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó 3 veces con NaHCO₃ acuoso saturado, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH del 0 % al 30 %/EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,33 g, 84 %).

(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

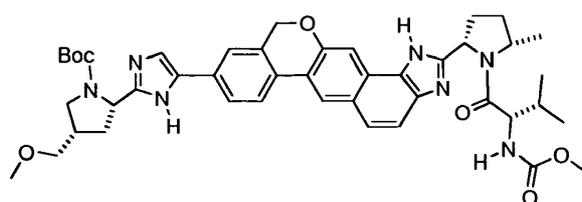
Se suspendió (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,33 g, 1,049 mmol) en DCM y se añadió en una única porción MnO₂ activado (55,0 g, 630 mmol). Después de 13 h, se añadió MeOH (200 ml) y la suspensión se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con MeOH (600 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH del 0 % al 45 %/EtOAc) para proporcionar (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,85 g, 58 %).

{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de metilo

Se disolvió (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (179 mg, 0,226 mmol) en DCM (4 ml) y se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (51 mg, 0,27 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol), DMF (2 ml) y DIPEA

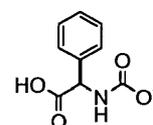
(0,39 ml, 2,3 mmol). Después de agitar durante 6 min, la reacción se interrumpió con H₂O, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo (116 mg, 59 %). MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 8,57 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,15 - 7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 21,8, 14,1 Hz, 2H), 7,85 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,48 (m, 2H), 5,42 - 5,12 (m, 5H), 4,34 (dd, *J* = 22,3, 13,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 7H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, *J* = 42,0 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 24,6 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,23 - 1,01 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Hz, 10H).

Ejemplo PY

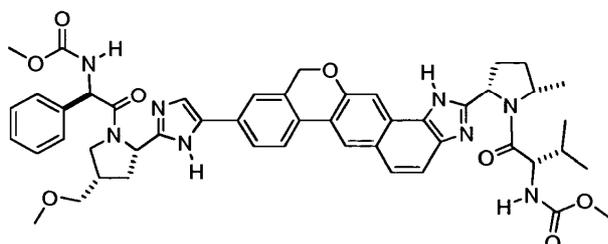


(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4':3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

1. HCl
2. COMU, DIPEA, DMF



Ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético

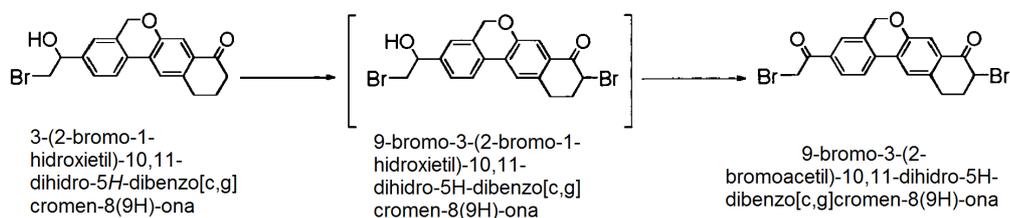


(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

15 **{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo**

Una solución de (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirrolidin-2-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,19 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (3 ml) se agitó durante una noche y después se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en DMF (2 ml). A esta solución se le añadió una solución de ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (52 mg, 0,25 mmol) y COMU (90 mg, 0,21 mmol). A la solución resultante se le añadió diisopropiletilamina (0,099 ml, 0,57 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,200 ml) y se purificó por HPLC. Después de liofilización, la sal TFA se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Después, la base libre se disolvió en MeCN/H₂O y se liofilizó para proporcionar {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (65 mg, 39 %). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,4; observado [M+1]⁺: 884,1. Picos diagnósticos en RMN ¹H RMN (CD₃OD): 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,01 (m, 10H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Ejemplo PY-1

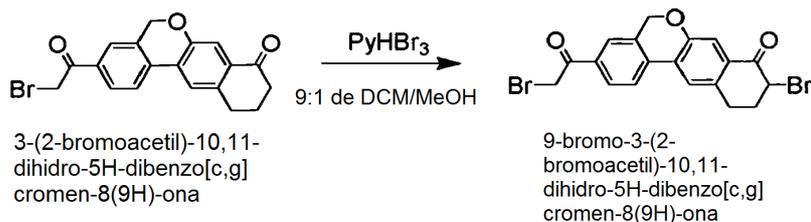


9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

5 A 3-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (20,3 g, 54,4 mmol) en DCM (365 ml) se le añadió MeOH (22 ml) y tribromuro de piridinio (18,24 g, 57,0 mmol). Después de 2 h, se añadió agua (100 ml) y después de agitar brevemente, las capas se separaron y la capa orgánica inferior se recogió. Después, la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (100 ml) y la capa orgánica inferior que contenía 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona se recogió. 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), C-OH no observado.

15 A 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (aprox. 54,4 mmol) en DCM (365 ml) se le añadieron bicarbonato sódico (5,45 g), bromuro sódico (6,14 g), TEMPO (16,55 mg) y agua (60 ml). La solución se enfrió entre 0-5 °C y se añadió lejía al 6 % (91,5 ml). Después de 1 h, se añadió alcohol isopropílico (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La agitación se detuvo, las capas se separaron y la capa orgánica inferior se recogió y se concentró eliminando aproximadamente 345 g de disolvente. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 50 ml de agua y después 50 ml de DCM (pre-enfriado a 5 °C). Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para obtener 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (18,6 g, rendimiento del 76 %). 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 190,4, 189,6, 154,2, 136,6, 134,1, 133,9, 132,9, 131,8, 129,3, 127,2, 125,6, 124,2, 123,3, 117,0, 68,1, 49,9, 31,8, 30,4, 25,5.

Ejemplo PY-2

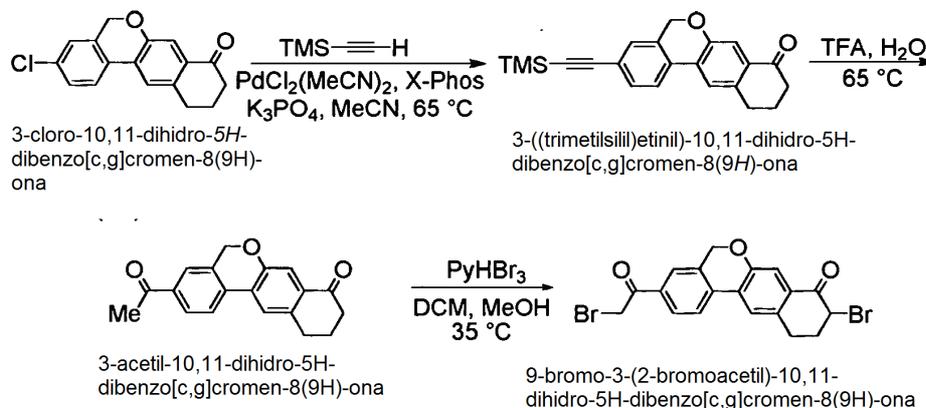


9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

30 Una mezcla de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,58 g, 6,95 mmol), tribromuro de piridinio (2,56 g, 8,0 mmol), diclorometano (22 ml) y metanol (2,5 ml) se agitó a aproximadamente 20 °C durante 3 horas para obtener una suspensión. El producto precipitado se filtró, se lavó con diclorometano (10 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,62 g, rendimiento del 84 %). 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H).

40

Ejemplo PY-3

**3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

5 Un matraz de 300 ml equipado con un agitador en la parte superior y un condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno se cargó con 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,0 g, 35,12 mmol), fosfato tripotásico anhidro en polvo (22,4 g, 105,4 mmol), XPhos (1,34 g, 2,81 mmol) y PdCl₂(MeCN)₂ (364 mg, 1,40 mmol). Se añadió acetonitrilo (140 ml) seguido de TMSacetileno (18 ml, 141 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C. Después de 6 h, la reacción se determinó completa, y la mezcla se enfrió a 20 °C. La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado, y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a aproximadamente 150 ml a presión reducida y se extrajo con heptano (50 ml, 3×100 ml). Se añadió *N*-Acetil cisteína (15 g) a la fase de acetonitrilo, y la mezcla se agitó durante 5 h a 45 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un embudo sinterizado, y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a aproximadamente 120 ml a presión reducida. Se añadió agua (120 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos a 45 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado para proporcionar 3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (4,07 g, rendimiento del 33,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

20

3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

25 Un vial de 20 ml con una barra de agitación se cargó con 3-((trimetilsilil)etnil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (850 mg, 2,44 mmol) y ácido fórmico (9,8 ml). La solución se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se determinó completa. La mezcla se concentró a presión reducida; el residuo resultante se recogió en CH₂Cl₂ y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 25 g relleno previamente. El producto se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 80 g rellena previamente con un disolvente gradiente de EtOAc del 5 % al 85 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (616 mg, 86 %): 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H).

30

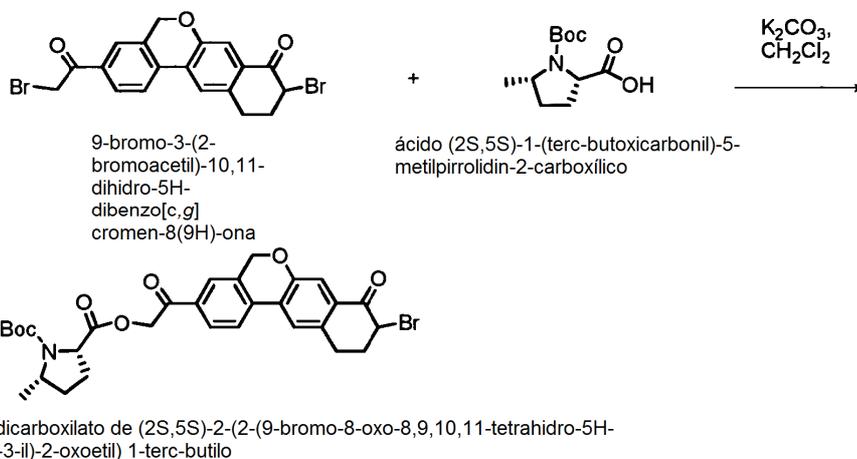
9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo(c,g)cromen-8(9H)-ona

35 Un vial de 20 ml con una barra de agitación se cargó con 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (100 mg, 0,366 mmol), 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH (3,4 ml) y tribromuro de piridinio (246 mg, 0,769 mmol). La solución se calentó a 35 °C. Después de 30 minutos, la reacción se determinó completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (20 ml), NaHCO₃ acuoso al 2 % (20 ml), agua (20 ml), y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando como resultado 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (68 mg, 41 %): 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 2H).

40

45

Ejemplo PY-4



5-Metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S, 5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butilo

5 Se trató 9-bromo-3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (1,43 g, 3,17 mmol) con una solución de ácido (2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (800 mg, 3,49 mmol) en diclorometano (14 ml) y K_2CO_3 (658 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción agitada se agitó a TA, se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo 3 veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de ((2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terc-butilo (1,61 g, 84 %).

Esta síntesis puede usarse para hacer diversos compuestos descritos en el presente documento, incluyendo el compuesto ilustrado en PY.

Ensayos biológicos

Efecto de proteínas séricas sobre la potencia del replicón: Los ensayos de replicón se realizan en medio de cultivo celular normal (DMEM + FBS al 10 %) complementado con concentraciones fisiológicas de albúmina de suero humano (40 mg/ml) o α -glucoproteína ácida (1 mg/ml). Se comparan las CE_{50} en presencia de proteínas de suero humano con la CE_{50} en medio normal para determinar el factor de desplazamiento en la potencia.

Citotoxicidad de células MT-4: Durante un periodo de cinco días se tratan células MT4 con diluciones en serie de compuestos. Al final del periodo de tratamiento se mide la viabilidad celular usando el ensayo Promega CellTiter-Glo y se realiza regresión no lineal para calcular la CC_{50} .

Concentración de compuesto asociada con las células en CE_{50} : Se incuban cultivos Huh-luc con compuesto a concentraciones iguales a la CE_{50} . En múltiples momentos puntuales (0 - 72 horas), las células se lavan 2X con medio frío y se extraen con acetonitrilo al 85 %; también se extraerá una muestra del medio en cada momento puntual. Los extractos celulares y de medio se analizan por CL/EM/EM para determinar la concentración molar de los compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la descripción han mostrado actividad.

Solubilidad y estabilidad: La solubilidad se determina tomando una alícuota de solución madre de DMSO 10 mM y preparando el compuesto a una concentración final de 100 μM en las soluciones de medio de ensayo (PBS, pH 7,4 y HCl 0,1 N, pH 1,5) con una concentración total de DMSO del 1 %. Las soluciones de medio de ensayo se incuban a temperatura ambiente con agitación durante 1 h. Las soluciones después se centrifugarán y los sobrenadantes recuperados se ensayan en el HPLC/UV. La solubilidad se calculará comparando la cantidad de compuesto detectada en la solución de ensayo definida en comparación con la cantidad detectada en DMSO a la misma concentración. También se determinará la estabilidad de los compuestos después de 1 hora de incubación con PBS a 37°C.

Estabilidad en hepatocitos crioconservados humanos, de perro, y de rata: Cada compuesto se incubaba durante hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 μl , 80.000 células por pocillo) a 37°C. Los hepatocitos crioconservados se reconstituyen en el medio de incubación sin suero. La suspensión se transfiere a placas de 96 pocillos (50 μl /pocillo). Los compuestos se diluyen hasta 2 μM en medio de incubación y después se añaden a las suspensiones de hepatocitos para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30 y 60 minutos después de iniciar la incubación y se inactivará la reacción con una mezcla que consiste en ácido fórmico al 0,3 % en acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %. Se analiza la concentración del compuesto en cada muestra usando CL/EM/EM. La semi-vida

de desaparición del compuesto en la suspensión de hepatocitos se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica. Los datos también se aumentarán a escala para representar la eliminación hepática intrínseca y/o la eliminación hepática total.

5 **Estabilidad en fracción S9 hepática de ser humano, perro, y rata:** Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en suspensión S9 (500 µl, 3 mg de proteína/ml) a 37°C (n = 3). Los compuestos se añaden a la suspensión S9 para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30, y 60 minutos después de iniciar la incubación. Se analiza la concentración del compuesto en cada muestra usando CL/EM/EM. La semi-vida de desaparición del compuesto en suspensión S9 se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica.

15 **Permeabilidad de Caco-2:** Los compuestos se ensayan mediante un servicio contratado (Absorption Systems, Exton, PA). Se proporcionan los compuestos al contratista de un modo ciego. Se medirá tanto la permeabilidad directa (A-a-B) como inversa (B-a-A). Se cultivan monocapas Caco-2 hasta confluencia en membranas microporosas de policarbonato recubiertas con colágeno en placas Costar TRANSWELL® de 12 pocillos. Los compuestos se dosifican en el lado apical para la permeabilidad directa (A-a-B), y se dosifican en el lado basolateral para la permeabilidad inversa (B-a-A). Las células se incuban a 37°C con CO₂ al 5 % en una incubadora humidificada. Al comienzo de la incubación y a las 1 h y 2 h después de la incubación, se toma una alícuota de 200 µl de la cámara de recepción y se reemplaza con tampón de ensayo fresco. La concentración del compuesto en cada muestra se determina con CL/EM/EM. Se calcula la permeabilidad aparente, Papp.

25 **Unión de proteína plasmática:** La unión de proteína plasmática se mide por diálisis en equilibrio. Cada compuesto se mezcla en plasma de blanco a una concentración final de 2 µM. El plasma con adiciones y el tampón fosfato se colocan en lados opuestos de las celdas de diálisis ensambladas, que después se rotarán lentamente en un baño de agua a 37°C. Al final de la incubación, se determina la concentración del compuesto en plasma y tampón fosfato. El porcentaje no unido se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ no unido} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

30 Donde C_f y C_b son concentraciones libre y unido determinadas como las concentraciones en tampón post-diálisis y plasmáticas, respectivamente.

35 **Perfilado de CYP450:** Cada compuesto se incuba con cada una de 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 en presencia y ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la mezcla de incubación al comienzo de la incubación y a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de iniciar la incubación. La concentración del compuesto en la mezcla de incubación se determina por CL/EM/EM. El porcentaje del compuesto que queda después de la incubación en cada momento puntual se calcula comparando con el muestreo al inicio de la incubación.

40 **Estabilidad en plasma de rata, perro, mono y ser humano:** Se incubarán los compuestos durante hasta 2 horas en plasma (rata, perro, mono, o ser humano) a 37°C. Los compuestos se añaden al plasma a concentraciones finales de 1 y 10 µg/ml. Se toman alícuotas a los 0, 5, 15, 30, 60, y 120 minutos después de añadir el compuesto. La concentración de los compuestos y metabolitos principales en cada momento puntual se mide por CL/EM/EM.

45 **Evaluación de actividad anti-HCV basada en células:** La potencia antiviral (CE₅₀) se determina usando un ensayo indicador de replicón de HCV basado en luciferasa de *Renilla* (RLuc). Para realizar el ensayo para el genotipo 1 y 2a JFH-1, se distribuyen células estables de replicón HCV 1a RLuc (que albergan un genotipo dicistrónico de replicón 1a H77 que codifica un indicador RLuc), células estables de replicón HCV 1b RLuc (que albergan un genotipo dicistrónico de replicón 1b Con1 que codifica un indicador RLuc), o células estables de replicón HCV 2a JFH-1 RLuc (que albergan un genotipo dicistrónico de replicón 2a JFH-1 que codifica un indicador RLuc; con L31 presente en NS5A) en placas de 384 pocillos para los ensayos de CE₅₀. Para realizar el ensayo para el genotipo 2a (con M31 presente en NS5A) o 2b, se transfectaron de forma transitoria replicones de genotipo 2a JFH-1 quimérico con NS5A que codifican un indicador RLuc-Neo y el gen NS5A de la cepa J6 de genotipo 2a o el gen NS5A de la cepa MD2b-1 de genotipo 2b (ambos con M31 presente) respectivamente, cada uno (t) en células Huh-Lunet o se establecieron según se proporcionan células de replicón con replicación estable (s). Las células se distribuyeron en placas de 384 pocillos para los ensayos de CE₅₀. Para realizar el ensayo para el genotipo 3 y 4, se transfectaron de forma transitoria replicones de genotipo 1b Con1 quiméricos con NS5A que codifican un indicador Pi-RLuc y el gen NS5A de la cepa S52 de genotipo 3a o el gen NS5A de la cepa ED43 de genotipo 4a respectivamente, (t) en células Huh-Lunet, que se distribuyeron posteriormente en placas de 384 pocillos. Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyeron en DMSO de forma manual o usando un instrumento de pipeteo automático. Se mezclaron de forma manual los compuestos diluidos en serie de factor 3 con los medios de cultivo celular y se añadieron a las células sembradas o se añadieron directamente a las células usando un instrumento automático. Se usó DMSO como control negativo (disolvente; sin inhibición), y se incluso el inhibidor de proteasa ITMN-191 a una concentración > 100 x CE₅₀ como control positivo. A las 72 horas después, las células se lisaron y

se cuantificó la actividad luciferasa de *Renilla* del modo recomendado por el fabricante (Promega-Madison, WI). Se realizó regresión no lineal para calcular los valores de CE_{50} .

5 Para determinar la potencia antiviral (CE_{50}) contra mutantes resistentes, se introdujeron mutaciones de resistencia incluyendo M28T, Q30R, Q30H, L31M, e Y93C en el genotipo 1a de NS5A e Y93H en el genotipo 1b de NS5A, de forma individual en replicones 1a Pi-Rluc o 1b Pi-Rluc por mutagénesis dirigida. El ARN del replicón de cada mutante resistente en células cured-51 derivadas de Huh-7 se transfectó de forma transitoria y se determinó la potencia antiviral sobre estas células transfectadas como se ha descrito anteriormente.

10 Los intervalos de CE_{50} para el genotipo 1a, 1a Q30R, y 2a JFH son los siguientes: $A \geq 44$ nM, $B = 1$ nM a 43,99 nM, $C < 1$ nM. Los intervalos de CE_{50} para el genotipo 2a J6, 2b, 3a, y 4a son los siguientes: $A \geq 5$ nM, $B = 1$ nM a 4,99 nM, $C < 1$ nM. Los intervalos de CE_{50} para el genotipo 2a J6, 2b, y 4a corresponden al ensayo de células transfectadas de forma transitoria (t). Si los datos no están disponibles, se proporciona el intervalo de CE_{50} para células de replicación estable (s).

15 **Estudios farmacocinéticos de dosis individual IV y PO en ratas SD:** La farmacocinética de los compuestos seleccionados se caracterizó en ratas macho Sprague-Dawley (SD) (250-300 g). En este estudio, dos grupos de ratas SD vírgenes de raza pura (N=3 por grupo, en ayunas durante una noche) recibieron el compuesto seleccionado en forma de infusión intravenosa (IV) (1 mg/kg durante 30 minutos) a través de la vena yugular o por sonda oral (2 mg/kg). El vehículo de dosificación intravenosa (IV) fue etanol al 5 %, polietilenglicol 400 (PEG 400) al 20 35 % y agua al 60 % pH 2,0. El vehículo de dosificación oral fue etanol al 5 %, PEG 400 al 55 % y tampón citrato al 40 % pH 2,2.

25 Se recogieron muestras de sangre en serie (aproximadamente 0,3 ml cada una) de la vena yugular u otra vena adecuada en momentos puntuales especificados. Para el grupo de infusión IV, las muestras de sangre se recogieron predosis y a las 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 y 24 horas después del inicio de la infusión. Para el grupo oral, las muestras de sangre se recogieron predosis y a las 0,25, 0,50, 1,2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ que contenían EDTA- K_3 como anti-coagulante y se centrifugaron a aproximadamente 4°C para obtener el plasma. Las muestras de plasma se 30 almacenaron a -20°C hasta el análisis por CL/EM/EM.

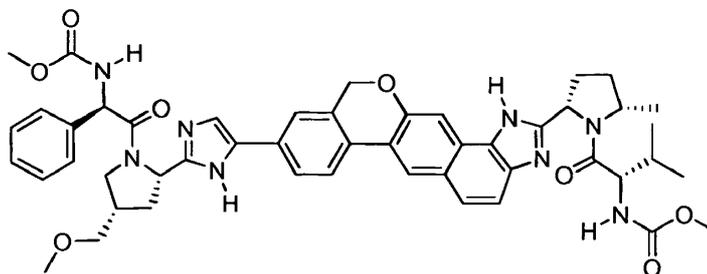
Se desarrolló un método bioanalítico que utiliza cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem (CL/EM/EM) para el análisis del compuesto seleccionado en plasma de rata. La detección se realizó usando control de reacción seleccionada (SRM); se seleccionaron iones que representan las especies precursoras (M+H)⁺ en cuadrupolo 1 (Q1) y se hicieron colisionar con gas argón en la celda de colisión (Q2) para 35 generar ión de producto específico, que se controló posteriormente por el cuadrupolo 3 (Q3). La curva patrón y las muestras de control de calidad se prepararon en plasma de rata macho y se procesaron del mismo que las muestras de ensayo para generar datos cuantitativos.

40 Los parámetros farmacocinéticos se generaron usando análisis farmacocinético no compartimental (Phoenix WinNonlin, versión 6.3). A valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se les asignó un valor de cero si son predosis y se trataron como ausentes después de ello. El área bajo la curva (AUC) se calculó usando la norma trapezoidal lineal. La biodisponibilidad oral (%F) se determinó por comparación del área bajo la curva (AUC) del compuesto y/o un metabolito generado en plasma después de administración oral con la generada después de 45 administración intravenosa.

Nº	Ejemplo N°	1b (nM)	1a	1a Q30R	2aJFH	2a J6	3a	4a	1a (nM)	1aQ30R (nM)	2aJFH (nM)	2a J6(t) (nM)	2aJ6(s) (nM)	2b(t) (nM)	2b(s) (nM)	3a (nM)	4a (t) (nM)	4a (s) (nM)	%F de rata
599	PY	0,009	C	C	C	C	C	C	0,012	0,013	0,006	0,009	0,098	0,007	0,030	0,017	0,018	27,7	

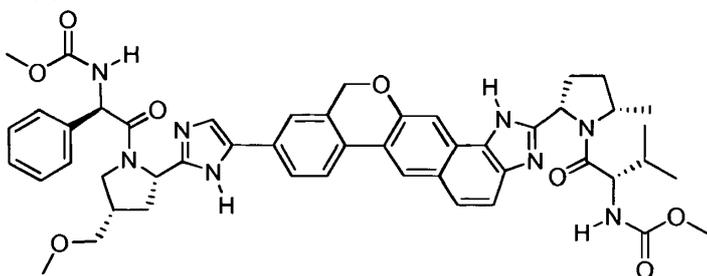
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula:



10 3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable, descrito en la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende adicionalmente un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV.

15 5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar la hepatitis C.

20 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en combinación con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en la reivindicación 2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV.

9. Un compuesto descrito en la reivindicación 2 para su uso en un método para tratar la hepatitis C.

30 10. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en combinación con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la polimerasa NS5B del HCV.