

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 906**

51 Int. Cl.:

**C07K 5/08** (2006.01)  
**A61K 38/06** (2006.01)  
**C07D 233/64** (2006.01)  
**C07D 237/26** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07K 5/083** (2006.01)  
**C07K 5/087** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2012 E 12799571 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2791161**

54 Título: **Inhibidores de NS5A del VHC**

30 Prioridad:

**16.12.2011 US 201161576641 P**

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

**29.03.2016**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRINKMAN, JOHN A.;**  
**SARABU, RAMAKANTH y**  
**SO, SUNG-SAU**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 564 906 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Inhibidores de NS5A del VHC

5 La presente invención proporciona compuestos no nucleósidos de Fórmulas I-III y ciertos derivados de los mismos, que son útiles como inhibidores de la proteína NS5A del virus de la hepatitis C (VHC), como inhibidores de la replicación del VHC, y para el tratamiento de la infección por hepatitis C .

10 La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud importante que conduce en un número considerable de individuos infectados a una enfermedad crónica del hígado, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Los tratamientos actuales para la infección por el VHC incluyen la inmunoterapia con interferón- $\alpha$  recombinante solo o en combinación con el análogo de nucleósido, ribavirina.

15 Varias enzimas codificadas por virus son supuestos objetivos para la intervención terapéutica, incluyendo una metaloproteasa (NS2-3), una serina proteasa (NS3, los residuos de aminoácidos 1-180), una helicasa (NS3, de longitud completa), un cofactor de la proteasa NS3 (NS4A), una proteína de membrana (NS4B), una metaloproteína de zinc (NS5A) y una polimerasa de RNA dependiente de RNA (NS5B).

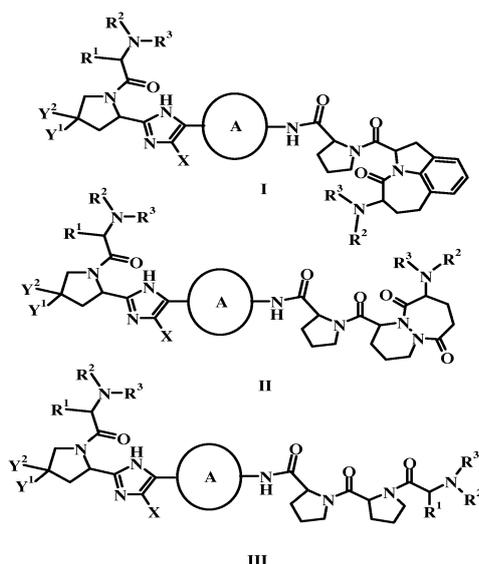
20 Una de las dianas identificadas para la intervención terapéutica es la proteína no estructural NS5A del VHC. Una proteína no estructural, NS5A es un componente esencial para la replicación viral y el montaje. Las mutaciones en NS5A en o cerca de los sitios de fosforilación conocidos puede afectar la capacidad para la replicación de alto nivel en sistemas de cultivo celular, lo que sugiere que la fosforilación de NS5A tiene un papel importante en la eficiencia de la replicación viral. Los inhibidores de la fosforilación de NS5A pueden conducir a la reducción de la replicación del RNA viral.

25 Cordek et al. (Drugs of the Future 2011, 36 (9); 691-711) describen varios inhibidores de NS5A que contienen grupos imidazol.

30 Existe una necesidad clara y largamente sentida necesidad de desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de la infección por VHC. Específicamente, existe una necesidad de desarrollar compuestos que son útiles para el tratamiento de los pacientes infectados por el VHC y compuestos que inhiben de manera selectiva la replicación viral del VHC.

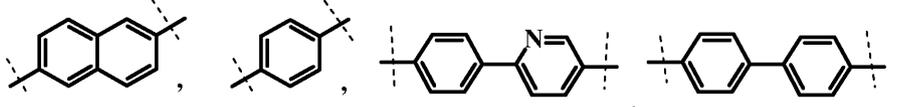
Resumen de la invención

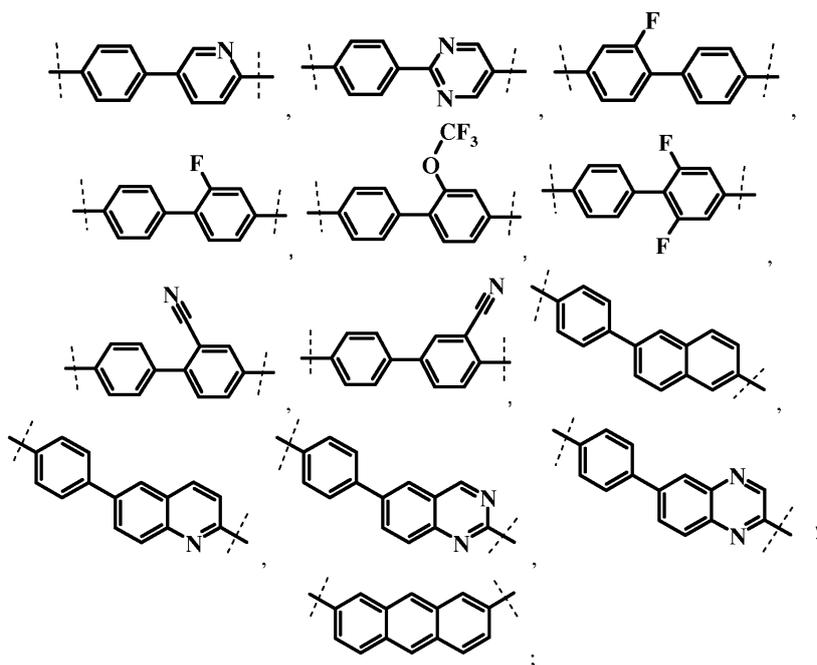
35 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III como se define en las reivindicaciones



en la que:

40 cada A se selecciona independientemente del grupo que consiste de





5

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo inferior, o arilo; cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo inferior, o C(=O)OR<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> es alquilo inferior;

10 cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y Cl; y cada Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La solicitud proporciona compuestos de fórmulas I-III para utilizar en un método para tratar una infección del virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III .

20 La solicitud proporciona una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

25

La frase "una entidad" tal como se utiliza aquí se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden utilizarse indistintamente en la presente descripción.

30

La frase "como se ha definido anteriormente en este documento" se refiere a la definición más amplia para cada grupo según lo dispuesto en el Resumen de la invención o la reivindicación más amplia. En todos los otros modos de realización proporcionados a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada realización y que no se definen explícitamente retienen la definición más amplia proporcionada en el Resumen de la invención.

35

Tal como se utiliza en este documento, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de la solicitud, los términos "comprende" y "que comprende" se han de interpretar como teniendo un significado abierto. Es decir, los términos se han de interpretar como sinónimos de las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes citados, pero puede incluir también características o componentes adicionales.

40

Tal como se usa en este documento, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no el sentido "exclusivo" de "uno de los dos".

45

El término "independientemente" se usa aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier instancia sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tiene la misma definición o una definición diferente dentro del

mismo compuesto. Así, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

5 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier porción o fórmula que representa y describe compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si tales compuestos dan como resultado compuestos estables.

10 Los símbolos "\*" en el extremo de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace se refieren cada uno al punto de unión de un grupo funcional u otra porción química al resto de la molécula de la que forma parte. Así, por ejemplo:



15 Un enlace dibujado en el sistema de anillo (en oposición a conectado en un vértice distinto) indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

20 El término "opcional" u "opcionalmente" como se usa en este documento significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o circunstancia y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que la porción opcionalmente sustituida puede incorporar un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

25 La expresión "enlace opcional" significa que el enlace puede o no puede estar presente, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles, o triples. Si un sustituyente se designa para ser un "enlace" o "ausente", los átomos unidos a los sustituyentes se conectan directamente.

30 El término "aproximadamente" se usa en este documento para indicar de forma aproximada, en la región de, más o menos, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza en conjunción con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se utiliza aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado por una variación del 20%.

35 Ciertos compuestos pueden presentar tautomerismo. Los compuestos tautómeros pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual normalmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como acetaldehído, la forma ceto predomina mientras que, en fenoles, la forma enol predomina. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH-D-C(-OH)=CH-), tautómeros amida/ácido imídico (-C(=O)-NH-D-C(-OH)=N-) y tautómeros amidina (-C(=NR)-(-NH-D-C(-NHR)=N-)). Los dos últimos son particularmente comunes en anillos heteroarilo y heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

45 Los términos científicos y técnicos utilizados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica y a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Se hace referencia en este documento a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Trabajos de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Cualquier material y/o métodos adecuados conocidos por los expertos pueden ser utilizados en la realización de la presente invención. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hacen referencia en la siguiente descripción y ejemplos son obtenibles de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

55 Las definiciones descritas en este documento pueden anexarse para formar combinaciones químicamente relevantes, como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo", y similares. Cuando se utiliza el término "alquilo" como un sufijo siguiendo otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto pretende hacer referencia a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo específicamente nombrado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, y así incluye bencilo, feniletilo, y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxi-propilo, y así sucesivamente. De acuerdo con esto, tal como se utiliza aquí, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo definidos a continuación. El término -(ar)alquilo se refiere tanto a un grupo alquilo no sustituido o un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (Het)arilo se refiere a cualquiera de un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

El término "espirocicloalquilo", como se usa aquí, significa un grupo cicloalquilo espirocíclico, como, por ejemplo, espiro[3.3]heptano. El término espiroheterocicloalquilo, como se usa aquí, significa un heterocicloalquilo espirocíclico, como, por ejemplo, 2,6-diaza espiro[3.3]heptano.

5 El término "acilo" como se usa aquí denota un grupo de fórmula  $-C(=O)R$  en donde R es hidrógeno o alquilo inferior como se define aquí. El término "alquilcarbonilo", como se usa aquí denota un grupo de fórmula  $C(=O)R$  en donde R es alquilo como se define en el presente documento. El término acilo  $C_{1-6}$  se refiere a un grupo  $-C(=O)R$  que contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" tal como se utiliza en este documento significa un grupo de fórmula  $C(=O)R$  en donde R es un grupo arilo; el término "benzoilo" como se usa en el presente documento significa un grupo "arilcarbonilo", en el que R es fenilo.

El término "éster", como se usa aquí denota un grupo de fórmula  $-C(=O)OR$  en el que R es alquilo inferior como se define aquí.

15 El término "alquilo" como se usa en el presente documento denota un residuo de hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo  $C_{1-10}$ " tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo .

20 Cuando el término "alquilo" se utiliza como un sufijo tras otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto pretende hacer referencia a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, siendo sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo específicamente nombrado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" indica la porción  $R'R''$ , en el que  $R'$  es un radical fenilo, y  $R''$  es un radical alquileno como se define aquí con el entendimiento de que el punto de fijación de la porción fenilalquilo estará en el radical alquileno. Los ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de forma similar excepto que  $R'$  es un radical arilo. Los términos "(Het)arilalquilo" o "(Het)aralquilo" se interpretan de forma similar excepto que  $R'$  es opcionalmente un radical arilo o heteroarilo.

30 Los términos "haloalquilo" o "halo-alquilo inferior" o "haloalquilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

35 El término "alquileno" o "alquilenilo" como se utiliza aquí denota un radical divalente de 1 a 10 átomos de carbono de hidrocarburo lineal saturado (por ejemplo,  $(CH_2)_n$ ) o un radical de 2 a 10 átomos de carbono de hidrocarburo divalente saturado ramificado (por ejemplo,  $-CHMe$  o  $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ), a menos que se indique lo contrario. Excepto en el caso de metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileno no están unidas al mismo átomo. Ejemplos de radicales alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

40 El término "alcoxi" como se usa aquí significa un grupo  $-O$ -alquilo, en donde alquilo es como se definió anteriormente tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. "Alcoxi inferior" tal como se utiliza aquí denota un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se definió anteriormente. "Alcoxi  $C_{1-10}$ " tal como se utiliza aquí se refiere a un  $-O$ -alquilo en el que el alquilo es  $C_{1-10}$ .

El término  $PCy_3$  se refiere a una fosfina trisustituida con tres porciones cíclicas.

50 Los términos "haloalcoxi" o "halo-alcoxi inferior" o "haloalcoxi inferior" se refiere a un grupo alcoxi inferior, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término "hidroxialquilo", como se usa aquí denota un radical alquilo como se ha definido aquí en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono es / son reemplazados por grupos hidroxilo.

55 Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo de fórmula  $-S(=O)_2R$ , en el que R es alquilo o arilo respectivamente y alquilo y arilo son como se define en este documento. El término "heteroalquilsulfonilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo de fórmula  $-S(=O)_2R$ , en el que R es "heteroalquilo", como se define aquí.

60 Los términos "alquilsulfonilamino" y "arilsulfonilamino" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo de fórmula  $-NR'S(=O)_2R$ , en el que R es alquilo o arilo, respectivamente,  $R'$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ , y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento.

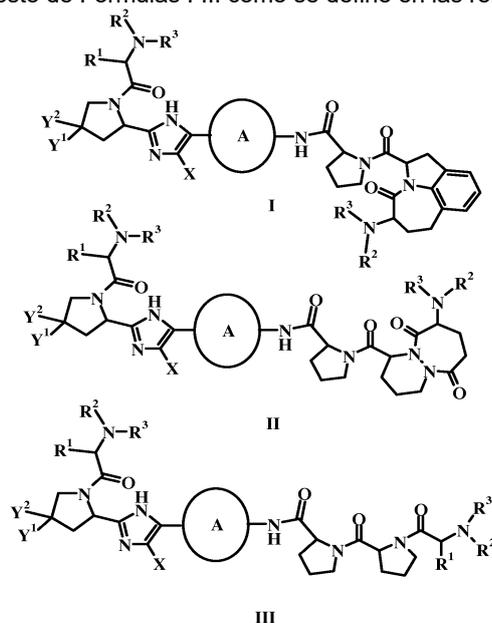
65 El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo  $C_{3-7}$ " tal como se utiliza aquí se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término carboxi-alquilo tal como se usa aquí se refiere a una porción alquilo en el que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido con un grupo carboxilo en el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono. El término "carboxi" o "carboxilo" se refiere a una porción  $-CO_2H$ .

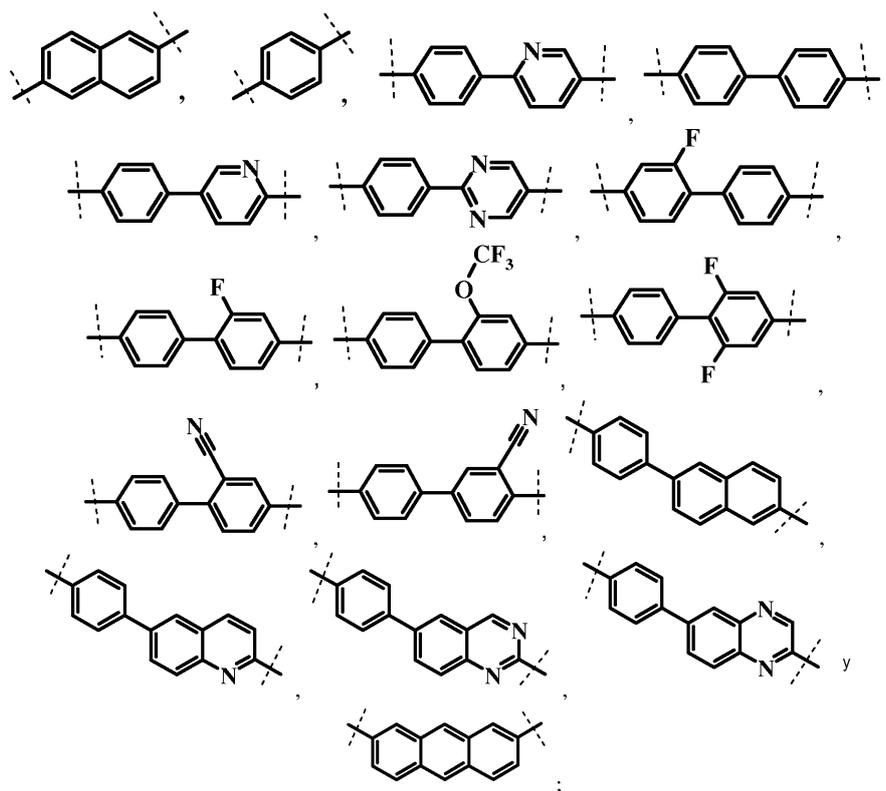
5 El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se usa aquí, significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tienen al menos un anillo aromático o parcialmente insaturado que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más N, o, S o heteroátomos, siendo los restantes átomos del anillo de carbono, con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático o  
10 parcialmente insaturado. Como es bien conocido para los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus homólogos solo de carbono. Así, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo sólo necesita tener algún grado de carácter aromático. Los ejemplos de porciones heteroarilo incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen de 5 a 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazolilo, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina que opcionalmente puede estar  
15 sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo inferior, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxicarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de porciones bicíclicas incluyen, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6] naftiridinilo, y bencisotiazol. Las porciones bicíclicas pueden estar opcionalmente sustituidas en cualquiera de los anillos, sin embargo, el punto de unión está en un anillo que contiene un heteroátomo. El término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo", como se usa aquí denota un radical cíclico monovalente saturado, que consiste en uno o más anillos, preferiblemente de uno a dos anillos, incluyendo sistemas de anillos espirocíclicos, de tres a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, o o  $S(O)_{0-2}$ ), y que puede estar opcionalmente sustituidos  
25 independientemente con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de, oxo, ciano, alquilo inferior hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y formas iónicas de los mismos, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo y imidazolinilo, y formas iónicas de los mismos. También pueden ser ejemplos bicíclicos, tal como, por ejemplo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, o octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina.

35 Inhibidores de la NS5A del VHC

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III como se define en las reivindicaciones



40 en la que:  
cada A se selecciona independientemente del grupo que consiste en



5

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo inferior, o arilo;  
 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo inferior, o C(=O)OR<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> es alquilo inferior;  
 cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y Cl; y  
 cada Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que A es bifenilo.

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H.

20

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es Cl.

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H y A es bifenilo.

25

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es Cl y A es bifenilo.

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que cada R<sup>2</sup> es H.

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que cada R<sup>3</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.

30

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que cada R<sup>2</sup> es H y cada R<sup>3</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, y cada R<sup>3</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.

35

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que R es metilo.

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, y cada R<sup>3</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.

40

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que R<sup>1</sup> es isopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula III, en la que tanto R<sup>1</sup> son isopropílico.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula III, en el que un R<sup>1</sup> es isopropilo y el otro es fenilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula III, en la que tanto R<sup>1</sup> son fenilo.

- La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, cada R<sup>3</sup> es C (=O)OCH<sub>3</sub>, y R<sup>1</sup> es isopropilo.
- 5 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que Y<sup>1</sup> es H.
- La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, cada R<sup>3</sup> es C (=O)OCH<sub>3</sub>, Y<sup>1</sup> es H, y R<sup>1</sup> es isopropilo.
- 10 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que Y<sup>2</sup> es H.
- La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, cada R<sup>3</sup> es C (=O)OCH<sub>3</sub>, Y<sup>1</sup> es H, Y<sup>2</sup> es H, y R<sup>1</sup> es isopropilo .
- 15 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que Y<sup>1</sup> es F.
- La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, cada R<sup>3</sup> es C (=O)O CH<sub>3</sub>, Y<sup>1</sup> es F, y R<sup>1</sup> es isopropilo.
- 20 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, cada R<sup>3</sup> es C (=O)OCH<sub>3</sub>, Y<sup>1</sup> es F, Y<sup>2</sup> es H, y R<sup>1</sup> es isopropilo .
- La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que Y<sup>2</sup> es F.
- 25 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmulas I-III, en el que X es H, A es bifenilo, cada R<sup>2</sup> es H, cada R<sup>3</sup> es C (=O)OCH<sub>3</sub>, Y<sup>1</sup> es F, Y<sup>2</sup> es H, y R<sup>1</sup> es isopropilo .
- La solicitud proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 30 {(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-(2-[(S)-1-((S)-2-metoxycarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoi)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il)-carbamato de metilo;
- {(4S,7S)-4-[(S)-2-(4'-(2-[(S)-1-((S)-2-metoxycarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoi)-pirrolidina-1-carbonil]-6,10-dioxooctahidro-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-7-il)-carbamato de metilo;
- 35 {(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-(2-[(S)-1-((S)-2-metoxycarbonilamino-3-metil-butiril)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoi)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il)-carbamato de metilo; y
- 40 {(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-(5-Chloro-2-[(S)-1-((S)-2-metoxycarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoi)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il)-carbamato de metilo.
- La solicitud proporciona los compuestos de Fórmulas I-III para su uso en un método para tratar una infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I- III
- 45 La solicitud proporciona los compuestos para utilizar en un método como se describe anteriormente, en el que el método comprende además la administración de un modulador del sistema inmune o un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC, o una combinación de los mismos.
- 50 La solicitud proporciona los compuestos para su uso en el método como se describe anteriormente, en el que el modulador del sistema inmune es un interferón o interferón derivatizado químicamente.
- La solicitud proporciona los compuestos para utilizar en el método como se describe anteriormente en el que el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la helicasa del VHC, un inhibidor de la primasa del VHC, un inhibidor de la fusión del VHC, y una combinación de los mismos.
- 55 La solicitud proporciona los compuestos de Fórmulas I-III para utilizar en un método para inhibir la replicación del VHC en una célula, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III
- 60 La solicitud proporciona una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 65 También se describe un uso del compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del VHC.

La solicitud proporciona un compuesto, composición o compuesto para utilizar en un método tal como se describe en el presente documento.

### Compuestos

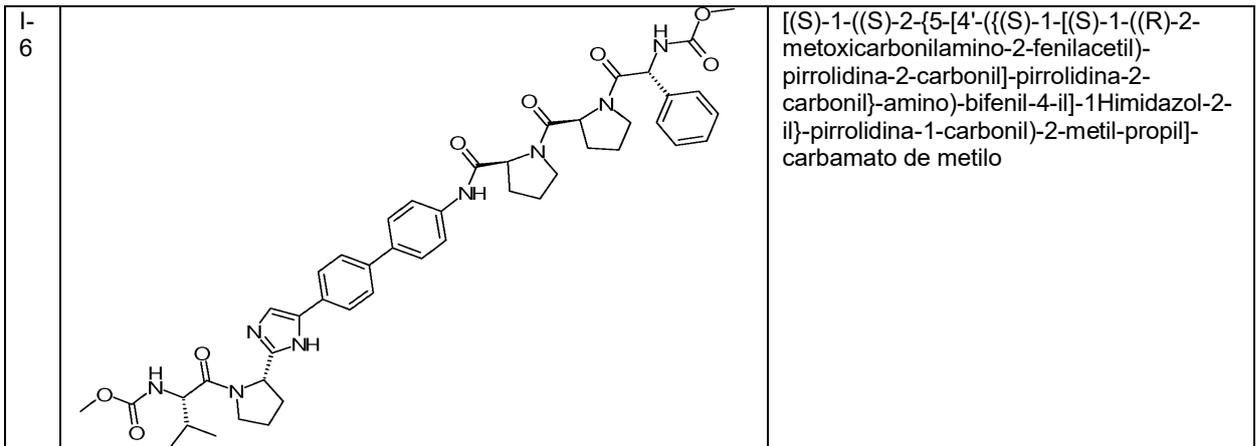
5 Los ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención se proporcionan en la siguiente Tabla. Estos ejemplos y preparaciones que siguen se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica entender más claramente y practicar la presente invención.

10 En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en AUTONOMTM v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática IUPAC. Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado en la estructura, debe concedérsele más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

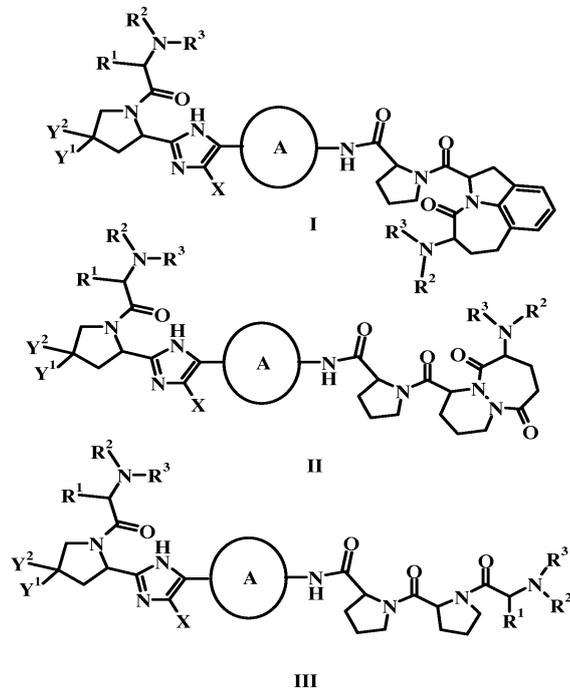
La Tabla I representa ejemplos de compuestos de acuerdo con Fórmulas I-III genéricas.

TABLA I.

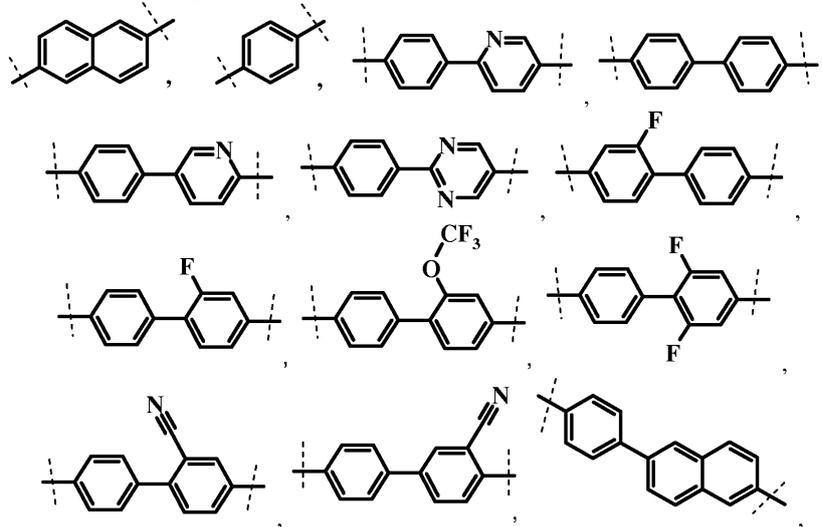
Nº	Estructura	Nomenclatura
1-1		{{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo
1-2		{{(4S,7S)-4-[(S)-2-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carbonil]-6,10-dioxo-octahidropiridazino[1,2-a][1,2]diazepin-7-il}-carbamato de metilo
1-3		{{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo
1-4		{{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-{5-cloro-2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo
1-5		((S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carbonil]-2-metilpropil}-carbamato de metilo



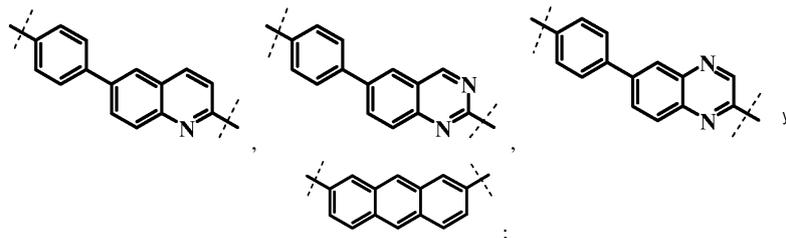
Esquemas de síntesis general



5 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de Fórmulas I-III, en los que A se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en

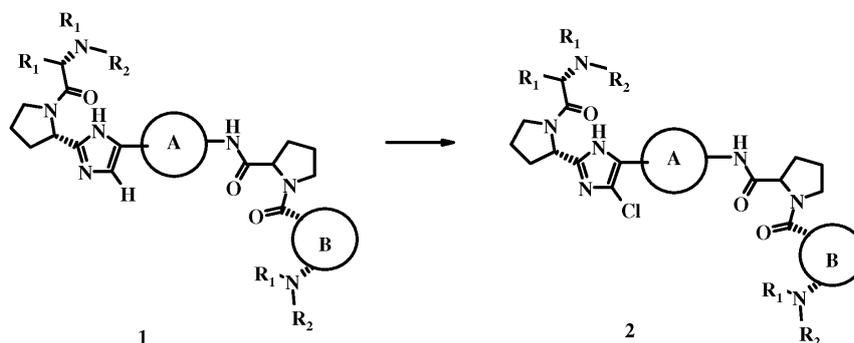


10



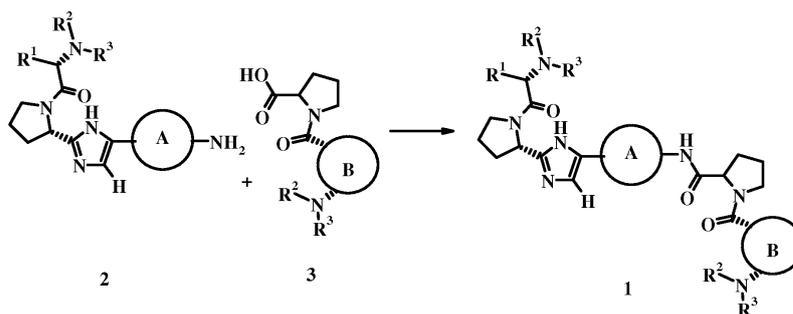
5 cada  $R^1$  y  $R^2$  se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo inferior, o arilo, cada  $R^3$  se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo inferior, o  $C(=O)OR^4$ ,  $R^4$  es alquilo inferior, cada X se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en H y Cl, y cada  $Y^1$  y  $Y^2$  se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en H o F, se pueden sintetizar, en general, de acuerdo con los esquemas generales representados y descritos a continuación.

Esquema 1



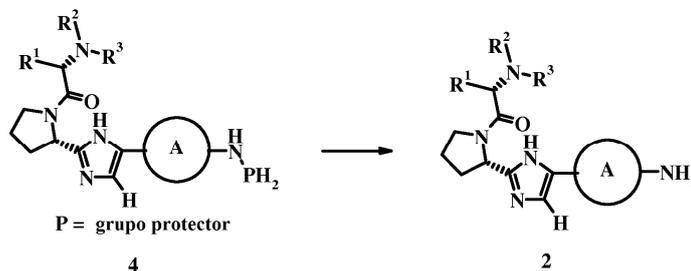
10 Los compuestos de fórmulas I-III, en el que la variable X en el imidazol puede ser Cl, el imidazol puede ser una porción cloroimidazol, y A es independientemente bifenilo, quinolina, naftilo, quinazolina, o quinaxolinilo, u otras porciones biarilo definidas anteriormente y B en las estructuras 1 y 2 puede ser hexahidro-piridazino[1,2-a][1,2] diazepina-6,10-diona o 1,2,6,7-tetrahidro-5H-azepino[3,2,1-hi]indol-4-ona o N-acil-pirrolidina, se puede preparar a partir de los imidazoles correspondientes 1 usando condiciones de reacción estándar de la cloración de derivados de imidazol descrito por ejemplo, en Journal of Medicinal Chemistry (1986), 29 (6), 1065-1080; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1983) (4), 809-11; Eur. Pat. Appl. (1990) EP 365030 A1 19900425; Journal of Heterocyclic Chemistry (1994), 31 (5), 1121-3; PCT Int. Appl. (2007),  
 15 WO 2007070433. (Esquema 1).

Esquema 2



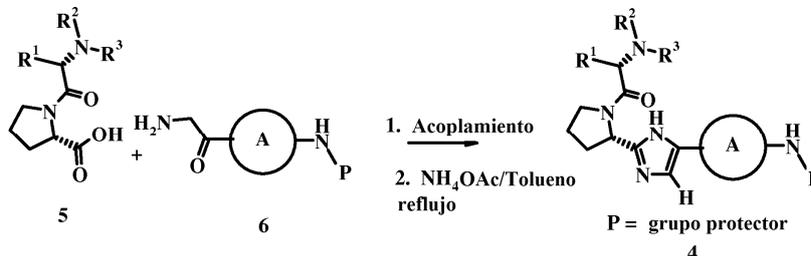
25 Los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse a partir del acoplamiento de la amina 2 y el ácido carboxílico 3 a través de reacciones de formación estándar de enlace peptídico. Los compuestos de fórmula 2 se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos de fórmula 4, a través de la desprotección del grupo amina (Esquema 3).

Esquema 3



Los compuestos de fórmula 4 se pueden preparar a partir del acoplamiento de compuestos de fórmula de 5 y 6, y el compuesto resultante se puede calentar en un disolvente como tolueno en presencia de acetato de amonio (Esquema 4).

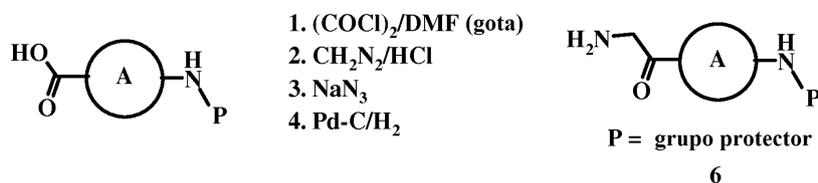
5 Esquema 4



Los compuestos de fórmula 5 están fácilmente disponibles a partir de derivados de prolina. Los compuestos de fórmula 6 están disponibles a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos, que se pueden preparar a partir del esquema de reacción general que se muestra (Esquema 5).

10

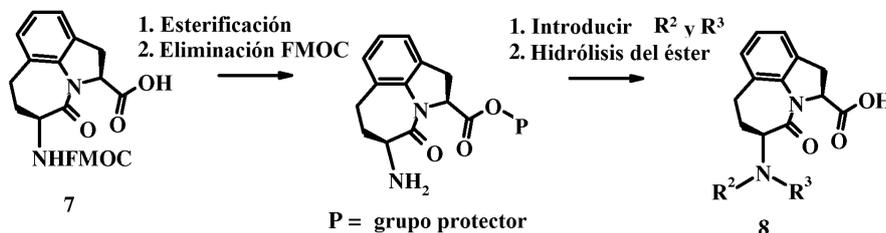
Esquema 5



Los compuestos de fórmula 3 en la que "B" es la hexahidro-piridazino[1,2-a][1,2]diazepina-6,10-diona tricíclica se pueden preparar a partir del intermediario 7 disponible comercialmente Fmoc protegido, a través de la preparación de compuestos intermediarios de fórmula 8 (esquema 6). Los compuestos intermediarios 8 pueden acoplarse con derivados de prolina apropiadamente protegidas fácilmente disponibles para producir compuestos intermediarios 3.

15

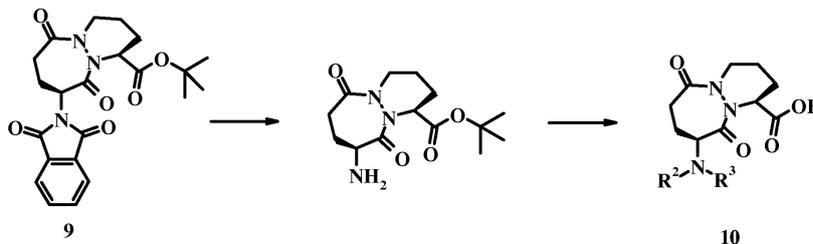
Esquema 6



Los compuestos de fórmula 3 en la que "B" es la, 1,2,6,7-tetrahidro-5H-azepino[3,2,1-hi]indol-4-ona bicíclica, se puede preparar a partir de 9 (Attwood, M. R. et al., Journal of the Chemical Society, Parkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) 1986, 1011-19) a través de su conversión en el derivado 10, que se puede transformar en compuestos de fórmula 3 a través de reacciones que implican derivados de prolina apropiadamente protegidos (Esquema 7). Los compuestos de fórmula 3, en la que "B" es N-acil-pirrolidina, son fácilmente accesibles a partir de los derivados de prolina correspondientes.

25

Esquema 7



Composiciones farmacéuticas y administración

30

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos en cuestión para la administración mediante varias rutas se prepararon como se describe en este Ejemplo.

Composición para la Administración Oral (A)

35

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%

Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

5 Los ingredientes se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosificación diaria total.

Composición para la Administración Oral (B)

	Ingrediente	% p./p.
	Ingrediente activo	20,0%
10	Estearato de magnesio	0,5%
	Croscarmelosa sódica	2,0%
	Lactosa	76,5%
	PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

15 Los ingredientes se combinan y se granulan utilizando un disolvente tal como metanol. La formulación se seca entonces y se forma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

Composición para la Administración Oral (C)

	Ingrediente	% p./p.
20	Compuesto activo	1,0 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro de sodio	2,0 g
	Metil paraben	0,15 g
25	propil paraben	0,05 g
	Azúcar granulado	25,5 g
	Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
	saborizantes	0,035 ml
30	Colorantes	0,5 mg
	Agua destilada	c.s. para 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

35 Formulación parenteral (D)

	Ingrediente	% p./p.
	Ingrediente activo	0,25 g
	Cloruro de sodio	cs para hacer isotónica
40	Agua para inyección	hasta 100 ml

40 El ingrediente activo se disuelve en una porción del agua para inyección. Entonces se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se completa hasta el peso con el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

45 Dosificación y administración:

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas y portadores de dosificación de administración oral. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración incluyendo administración continua (goteo intravenoso), parenteral, tópica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal, nasal, por inhalación y mediante supositorios, entre otras vías de administración. La manera preferida de administración es generalmente oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ser ajustado de acuerdo con el grado de aflicción y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

60 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, junto con uno o más excipientes convencionales, portadores o diluyentes, se puede poner en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en la forma de

5 soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Una preparación típica contendrá aproximadamente entre un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir tanto las formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y en los parámetros farmacocinéticos y dosis deseada.

10 El término "excipiente" tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos pero generalmente se administrarán mezclados con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, diluyentes o vehículos seleccionados con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

15 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

20 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable en el ingrediente activo, que estaba ausente en la forma no salina, y puede incluso afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4 toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

35 Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

50 Las formulaciones líquidas también son adecuadas para la administración oral e incluyen formulación líquida que incluye emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

60 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de transportadores oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión,

estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes adecuados y/o agentes gelificantes. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o  
10 agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo, vehículos apropiados conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por  
25 ejemplo por medio de una bomba dosificadora de pulverización de atomización.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Un tamaño tal de partícula puede obtenerse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal  
35 como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El transportador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases blister de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

45 Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación de fármacos. Estos sistemas de suministro son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos están frecuentemente unidos a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.  
50

Las formulaciones adecuadas junto con vehículos farmacéuticos, diluyentes y excipientes se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Un científico de formulación experto puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometer su actividad terapéutica.  
55

La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede realizarse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sal, esterificación, etc.), bien conocidas en la experiencia básica de la técnica. También es bien conocido en la experiencia ordinaria de la técnica la modificación de la vía de administración y régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de  
60

gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos para obtener el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Esa dosis puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud general del estado del paciente, otros medicamentos con los que está siendo tratado el paciente, la vía y forma de administración y la preferencias y experiencia del practicante médico involucrado. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día debe ser apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre 0,1 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal y lo más preferido entre 1,0 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de alrededor de 7 mg a 0,7 g por día. La dosis diaria se puede administrar como una sola dosis o en dosis divididas, normalmente entre 1 y 5 dosificaciones por día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto en el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento será capaz, sin una experimentación excesiva y en dependencia de los conocimientos personales, su experiencia y las revelaciones de esta solicitud, para determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dado.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

#### Indicaciones y método de tratamiento

##### Indicaciones

Los compuestos de la invención y sus formas isoméricas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento y la prevención de la infección por el VHC.

se describe aquí un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III.

Se describe aquí un método para inhibir la replicación del VHC en una célula, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III.

##### Terapia de combinación

Los compuestos de la invención y sus formas isómeras y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento y la prevención de la infección por VHC solo o cuando se usa en combinación con otros compuestos destinados a elementos o funciones virales o celulares implicados en el ciclo de vida del VHC. Las clases de compuestos útiles en la invención incluyen, sin limitación, todas las clases de antivirales de VHC.

Para las terapias de combinación, las clases mecanicistas de agentes que pueden ser útiles cuando se combinan con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la polimerasa del VHC, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de la NS4B y agentes medicinales que funcionalmente inhiben el sitio interno de entrada del ribosoma (IRES) y otros medicamentos que inhiben la unión celular del VHC o la entrada del virus, la traducción del RNA del VHC, transcripción del RNA del VHC, la replicación del VHC o la maduración, el montaje o la liberación del virus. Los compuestos específicos en estas clases y útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores macrocíclicos, inhibidores de la proteasa del VHC heterocíclicos y lineales tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-9005 18), ITMN-191 (R-7227), TMC-435 350 (también conocido como TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor de cofactor g de la proteasa NS4A de VHC), VX-500, VX-8 13, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-3 16, ABT-450, EP-013420 (y congéneres) y VBY-376; inhibidores nucleosídicos de la polimerasa del VHC (replicasa) útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, R7128, PSI-785 1, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08 189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y varios otros análogos de nucleósidos y nucleótidos e inhibidores de VHC que incluye (pero no se limita a) aquellos derivados como nucleót(s)idos modificados de 2'-C-metilo, nucleót(s)idos modificados 4'-aza, y nucleót(s)idos modificados 7'-deaza. Inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa del VHC (replicasa) útiles en la invención, incluyen, pero no se limitan a, HCV-796, HCV-371, VCH-759,

VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, DPS-109, GL-59728 y GL-60667.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (por ejemplo, sin limitación, compuestos DEBIO, NM-811, así como la ciclosporina y sus derivados), inhibidores de la quinasa, inhibidores de proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90 y HSP70), otros agentes inmunomoduladores que pueden incluir, sin limitación, los interferones (alfa, beta, omega, gamma, lambda o sintéticos), tales como Intron A, Roferon-A, Canferon-A300, Advferon, Infergen, Humoferon, Sumiferon MP, Alfaferone, IFN- $\beta$ , Feron y similares; compuestos de interferón derivados de polietilenglicol (pegilado), tales como PEG interferón- $\alpha$ -2a (Pegasys), PEG-interferón  $\alpha$ -2b (PegIntron), IFN- $\alpha$  pegilado -con1 y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón fusionado con albúmina, Albuferon, Locteron, y similares; interferones con varios tipos de sistemas de liberación controlada (por ejemplo, ITCA-638, omega-interferón liberado por el sistema de administración subcutánea DUROS); compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que aumentan el desarrollo de respuesta de células T ayudantes de tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores similares a TOLL tales como CpG-10101 (Actilon), isotorabine, ANA773 y similares; timosina  $\alpha$ -1; ANA-245 y ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como Civacir, XTL-6865 y similares y las vacunas terapéuticas y profilácticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y similares. Además, cualquiera de los métodos descritos anteriormente que implican la administración de un inhibidor de NS5A, un agonista del receptor de interferón de tipo I (por ejemplo, un IFN- $\alpha$ ) y un agonista de receptor de interferón de tipo II (por ejemplo, un IFN- $\gamma$ ) puede ser aumentada por la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- $\alpha$ . Ejemplos de antagonistas, que no se limitan a TNF- $\alpha$  que son adecuados para su uso en tales terapias de combinación incluyen ENBREL, REMICADE, y HUMIRA.

Además, los compuestos de la invención se puede utilizar en combinación con otros antiprotozoarios y otros antivirales que se cree que son eficaces en el tratamiento de la infección por VHC, tales como, sin limitación, el profármaco nitazoxanida. La nitazoxanida se puede utilizar como un agente en combinación con los compuestos descritos en esta invención, así como en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de la infección por VHC, tales como peginterferón  $\alpha$ -2a y ribavirina.

Los compuestos de la invención también se pueden usar con formas alternativas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (por ejemplo, tarabavarina, levoviron), microRNA, compuestos pequeños de RNA de interferencia (por ejemplo, SIRPLEX-140-N y similares), análogos de nucleótidos o nucleósidos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes anti-inflamatorios y otros inhibidores de la NS5A.

Los inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC incluyen inhibidores de la helicasa NS3; inhibidores del cofactor de NS4A; inhibidores de oligonucleótidos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; RNA de horquilla corta codificado por vectores (shRNA); ribozimas específicas del VHC tales como Heptazima, RPI, 13919 y similares; inhibidores de la entrada como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de la glucosidasa alfa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de la IMPDH. Otros compuestos inhibidores de VHC ilustrativos incluyen los descritos en las siguientes publicaciones: Patente de EE.UU. N° 5.807.876; 6.498.178; 6.344.465; y 6.054.472; Solicitud de Patente PCT publicación n° WO97/40028.; WO98/4038 1; WO00/56331, WO02/04425; El documento WO03/007945; El documento WO03/010141; El documento WO03/000254; El documento WO01/32153; El documento WO00/06529; WO00/18231; WO00/10573; WO00/13708; El documento WO01/85172; El documento WO03/037893; El documento WO03/037894; El documento WO03/037895; El documento WO02/100851; El documento WO02/100846; WO99/01582; WO00/09543; El documento WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO98/22496; WO99/07734; WO05/073216, WO05/073195 y WO08/021927.

Además, las combinaciones de, por ejemplo, la ribavirina y el interferón, se pueden administrar como terapia de combinación múltiple con al menos uno de los compuestos de la invención. La presente invención no está limitada a las clases o compuestos mencionados anteriormente y contempla compuestos conocidos y nuevos y combinaciones de agentes biológicamente activos. Se pretende que las terapias de combinación de la presente invención incluyan cualquier combinación químicamente compatible de un compuesto de este grupo de la invención con otros compuestos del grupo de la invención u otros compuestos fuera del grupo de la invención, siempre que la combinación no elimina la actividad antiviral del compuesto de este grupo de la invención o la actividad anti-viral de la composición farmacéutica en sí.

La terapia de combinación puede ser secuencial, es decir, el tratamiento primero con un agente y luego con un segundo agente (por ejemplo, en el que cada tratamiento comprende un compuesto diferente de la invención, o donde un tratamiento comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos) o puede ser el tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo (simultáneamente). La terapia secuencial puede incluir un plazo razonable después de la finalización de la primera terapia antes de comenzar la segunda terapia. El tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo puede ser en la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia de combinación no tiene por qué limitarse a los dos agentes, y puede incluir tres o más agentes. Las dosis para la terapia de combinación, tanto concurrente y secuencial dependerá de las tasas de

absorción, distribución, metabolismo y excreción de los componentes de la terapia de combinación, así como de otros factores conocidos por un experto en la técnica. Los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la afección a aliviar. Se entiende además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos pueden ser ajustados en el tiempo según la necesidad del individuo y el juicio del experto en la materia de administración o supervisión de la administración de la terapia de combinación.

Se describe aquí un método para tratar una infección del virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III.

Se describe aquí el método anterior, que comprende además la administración de un modulador del sistema inmune o un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC, o una combinación de los mismos.

[Se describe aquí el método anterior, en el que el modulador del sistema inmune es un interferón o interferón derivado químicamente.

Se describen aquí los métodos anteriores, en el que el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de helicasa de VHC, un inhibidor de la primasa del VHC, un inhibidor de la fusión de VHC, y una combinación de los mismos .

## Ejemplos

### Abreviaturas

Las abreviaturas utilizadas comúnmente incluyen: acetyl (Ac), azo-bis-isobutironitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), terc-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-terc-butilo o anhídrido de boc (BOC<sub>2</sub>O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro Chemical Abstracts (Número CAS), benciloxycarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-isopropilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-iso-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiltilamina (DIPEA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfoxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppf), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), éter isopropílico de etilo (EtOiPr), ácido acético hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), iso-propanol (IPA), cloruro de isopropilo (iPrMgCl), hexametildisilazano (HMDS), espectrometría de masas por cromatografía líquida (CLEM), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), ácido meta-cloroperoxibenzoico (m-CPBA), metanol (Me-OH), punto de fusión (pf), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter metil-t-butilo (MTBE), tetrahidrofurano metilo (MeTHF), N-bromosuccinimida (NBS), n-butillitio (nBuLi), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicloro-((bis-difenilfosfino)ferrocenil) paladio (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>), acetato de paladio (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>), tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), 1,2,3,4,5-pentafenil-1',(di-terc-butilfosfino)ferroceno (Q-Phos), temperatura ambiente (ta o TA), sec-butillitio (sBuLi), terc-butildimetilsililo o t-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), trietilamina (TEA o Et<sub>3</sub>N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO), triflato o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me<sub>3</sub>Si (TMS), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-o tosilo (Ts), y N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional incluyendo los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (terc-) y neo tienen su significado habitual cuando se utilizan con una fracción alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)

### Condiciones generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar por una variedad de métodos representados en las reacciones de síntesis ilustrativos que se describen a continuación en la sección de Ejemplos.

Los materiales de partida y reactivos utilizados en preparar estos compuestos generalmente o bien están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Se debe apreciar que los esquemas de reacción sintéticos que se muestran en la

sección de ejemplos son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que los compuestos de la invención pueden ser sintetizados, y se pueden realizar varias modificaciones de estos esquemas de reacción sintéticos y serán sugeridas por un experto en la técnica después de haberse referido a la descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, que incluye pero no se limita a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

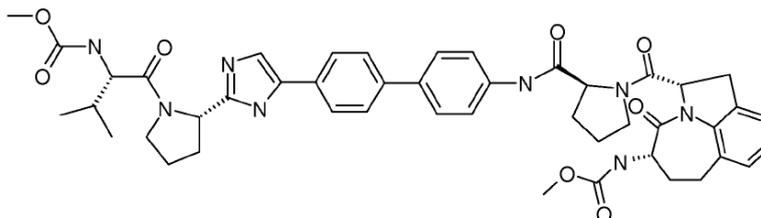
A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en este documento típicamente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un rango de temperatura de reacción desde aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente de 150 °C, a menudo desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 125 °C, y más a menudo y convenientemente a alrededor temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

Diversos sustituyentes en los compuestos de la invención pueden estar presentes en los compuestos de partida, añadidos a cualquiera de los intermediarios o añadidos después de la formación de los productos finales mediante métodos conocidos de reacciones de sustitución o de conversión. Si los propios sustituyentes son reactivos, entonces los sustituyentes pueden estar protegidos ellos mismos de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica. Se pueden emplear una variedad de grupos protectores que son conocidos en la técnica. Ejemplos de muchos de los posibles grupos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Green et al., John Wiley and Sons, 1999. Por ejemplo, los grupos nitro se pueden añadir por nitración y el grupo nitro se puede convertir en otros grupos, tales como amino por reducción, y halógeno por diazotación del grupo amino y sustitución del grupo diazo con halógeno. Los grupos acilo pueden ser añadidos por acilación Friedel-Crafts. Los grupos acilo se pueden transformar a los grupos alquilo correspondientes por varios métodos, incluyendo la reducción de Wolff-Kishner y la reducción de Clemmenson. Los grupos amino pueden alquilarse para formar grupos mono- y di-alquilamino; y los grupos mercapto e hidroxilo pueden alquilarse para formar los éteres correspondientes. Los alcoholes primarios pueden oxidarse por agentes conocidos en la técnica para formar ácidos carboxílicos o aldehídos, y los alcoholes secundarios pueden oxidarse para formar cetonas. Por lo tanto, pueden emplearse reacciones de sustitución o alteración para proporcionar una variedad de sustituyentes por toda la molécula del material de partida, productos intermediarios, o el producto final, incluyendo productos aislados.

#### Ejemplos de preparación

##### Ejemplo 1

{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-[2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-ilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo



Se añadió N,N'-diisopropiletilamina (3,60 g, 27,90 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla heterogénea de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (2,00 g, 9,29 mmol), 4-bromoanilina (1,60 g, 9,29 mmol), HATU (3,53 g, 9,29 mmol) y DMF (15 ml). Tras finalizar la adición la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar lugar a 2-(4-bromofenilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como un sólido blanquecino (3,40 g, 99%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>] 369, encontrado 370 [M+H<sup>+</sup>].

Una mezcla de 2-(4-bromofenilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (3,40 g, 9,21 mmol,) y solución de HCl 4,0 M/ dioxano (15 ml) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la reacción al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-N-(4-bromofenil)pirrolidin-2-carboxamida como un sólido marrón claro, (2,78 g, 99%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O HCl [M<sup>+</sup>] 305,5, encontrado 270 [M+H<sup>+</sup>] (base libre).

Se añadió N,N'-diisopropiletilamina (248 mg, 1,92 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla heterogénea de ácido (2S,5S)-5-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-2-carboxílico (300 mg, 640 mmol), clorhidrato de (S)-N-(4-bromofenil)pirrolidin-2-carboxamida (196 mg, 640 mmol), HATU (243 mg, 640 mmol) y DMF (15 ml). Después de completarse la adición la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar lugar a (2S,5S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo como un sólido de color marrón claro (438 mg, 95%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>] 719, encontrado 720 [M+H<sup>+</sup>].

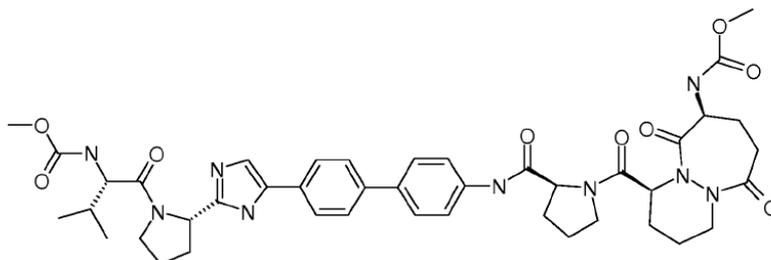
Una solución de (2S,5S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo en un 20% de piperidina/DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la reacción al vacío para proporcionar (S)-1-((2S,SS)-5-amino-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-2-carbonil)-N-(4-bromofenil)pirrolidina-2-carboxamida como un sólido amarillo, (170 mg, 57%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>] 497, encontrado 498 [M+H<sup>+</sup>].

A una solución enfriada con hielo de (S)-1-((2S,5S)-5-amino-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-2-carbonil)-N-(4-bromofenil)pirrolidina-2-carboxamida (322 mmol 160 mg) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de sodio (41 mg, 386 mmol) y cloroformato de metilo (33 mg, 354 mmol). Después de completar la adición se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ISCO (columna rápida Teledyne Isco RediSep de 40 g; (de 0% a 100% de acetato de etilo/ hexano) para proporcionar (2S,5S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de metilo como un sólido blanco (64 mg, 36%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>] 555, encontrado 556 [M+H<sup>+</sup>].

En un tubo sellado se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (26 mg, 36 μmol) a una mezcla de (2S,5S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de metilo (200 mg, 360 mmol), (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (179 mg, 360 mmol) y bicarbonato de sodio (91 mg, 1,08 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se tapó y se calentó en un baño de aceite (80°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre cloruro de metanol al 20%/ metileno y agua, y la fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/ cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa usando una columna C18A Polaris de 50 g y eluyendo con acetonitrilo/ agua (del 30% al 100%) para producir ((2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-[2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il)-carbamato de metilo como un sólido blanco (65 mg, 21%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> [M<sup>+</sup>] 844, encontrado 845 [M+H<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,76 (br s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,60 -7,70 (m, 5H), 7,43 -7,53 (m, 2H), 7,21 -7,33 (m, 1H), 6,91 -7,15 (m, 3H), 5,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,07 -5,25 (m, 1H), 4,43 - 4,75 (m., 1H), 4,02 -4,14 (m, 1H), 3,32 -3,80 (m, 8H), 2,89 -3,17 (m, 6H), 1,85 -2,30 (m, 12H), 0,79 -0,96 (m, 6H)

## Ejemplo 2

((4S,7S)-4-[(S)-2-(4'-[2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-6,10-dioxo-octahidro-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-7-il)-carbamato de metilo



A una solución de 9-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazin[1,2-a][1,2]diazepin-1-carboxilato de (1S,9S)-terc-butilo (2,00 g, 4,68 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidrazina (180 mg, 5,61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El etanol y el exceso de hidrazina se concentraron al vacío y el residuo se coevaporó con etanol para dar lugar a 9-amino-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazin-[1,2-a][1,2]diazepin-1-carboxilato de (1S, 9S)terc-butilo como un polvo blanco (1,63 g, 100%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>] 297, encontrado 298 [M+H<sup>+</sup>].

A una solución enfriada con hielo de 9-amino-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazin-[1,2-a][1,2]diazepin-1-carboxilato de (1S,9S)-terc-butilo (1,50 g, 5,04 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de sodio (642 mg, 6,05 mmol) seguido de cloroformato de metilo (524 mg, 5,55 mmol). Después de completar la adición se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó

con agua, una solución de ácido clorhídrico 2 N, una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar lugar a 9-(metoxicarbonilamino)-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazin[1,2-a] [1,2]diazepina-1-carboxilato de (1S, 9S)-terc-butilo como un sólido blanco (1,28 g, 71%): ESI-LRMS m/e calculado para  $C_{16}H_{25}N_3O_6$  [ $M^+$ ] 355, encontrado 356 [ $M+H^+$ ].

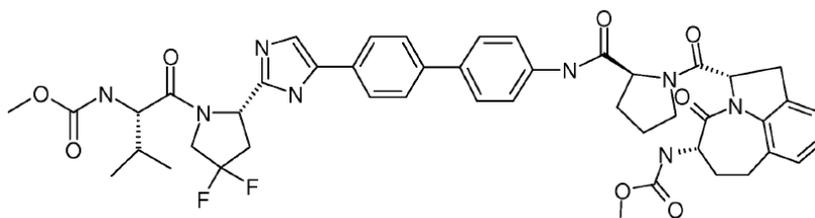
A una solución de 9-(metoxicarbonilamino)-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazin[1,2-a] [1,2]diazepin-1-carboxilato de (1S, 9S)-terc-butilo (1,25 g, 3,52 mmol) disuelto en cloruro de metileno (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. Se añadió tolueno (5 ml) y la reacción se concentró al vacío para dar el ácido (1S, 9S)-9-(metoxicarbonilamino)-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazin [1,2-a] [1,2]diazepin-1-carboxílico como un sólido blanco (587 mg, 68%): ESI-LRMS m/e calculado para  $C_{12}H_{17}N_3O_6$  [ $M^+$ ] 299, encontrado 300 [ $M+H^+$ ].

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (254 mg, 1,96 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla heterogénea de clorhidrato de (S)-N-(4-bromofenil)pirrolidin-2-carboxamida (200 mg, 654 mmol), ácido (1S, 9S)-9-(metoxicarbonilamino)-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazin[1,2-a] [1,2]diazepin-1-carboxílico (196 mg, 654 mmol), HATU (249 mg, 654 mmol) y DMF (10 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar (4S,7S)-4-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-7-ilcarbamato de metilo como un sólido blanco (150 mg, 42%): ESI-LRMS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}BrN_5O_6$  [ $M^+$ ] 550, encontrado 551 [ $M+H^+$ ].

En un tubo sellado se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (20 mg, 27  $\mu$ mol) a una mezcla de (4S,7S)-4-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-6,10-dioxooctahidro-1H-piridazino-[1,2-a] [1,2]-diazepin-7-ilcarbamato de metilo (150 mg, 273 mmol), (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (135 mg, 273 mmol) y bicarbonato de sodio (69 mg, 818 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se tapó y se calentó en un baño de aceite (80°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre metanol al 20%/ cloruro de metileno y agua, y la fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/ cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna C18A Polaris de 50 g eluyendo con acetonitrilo/ agua (del 30% al 100%) para producir ((4S,7S)-4-((S)-2-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil)-6,10-dioxooctahidro-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-7-il)-carbamato de metilo como un sólido blanco, (58 mg, 25%): ESI-LRMS m/e calculado para  $C_{43}H_{53}N_9O_9$  [ $M^+$ ] 839, encontrado 840 [ $M+H^+$ ];  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,75 (br s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,75 (br s, 2H), 7,59 -7,66 (m, 6H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,26 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,27 -4,51 (m, 4H), 4,07 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,60 -3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,89 -3,17 (m, 2H), 1,53 -2,35 (m, 18H), 0,87 (dd, J = 18,9, 6,4 Hz, 6H)

### Ejemplo 3

((2S,5S)-2-((S)-2-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4,4-difluorpirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il)-carbamato de metilo



Se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,17 g, 24,5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla heterogénea de ácido (2S,5S)-5-(metoxicarbonilamino)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-2-carboxílico (2,49 g, 8,18 mmol), (S)-N-(4-bromofenil)pirrolidin-2-carboxamida (2,50 g, 8,18 mmol), HATU (3,11 g, 8,18 mmol) y DMF (10 ml). Después de completarse la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna rápida Teledyne Isco RediSep de 80 g; (de 0% al 100% metanol/ cloruro de metileno) para proporcionar (2S, 5S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de metilo como un sólido de color marrón claro (3,40 g, 75%): ESI-LRMS m/e calculado para  $C_{26}H_{27}BrN_4O_6$  [ $M^+$ ] 555, encontrado 556 [ $M+H^+$ ].

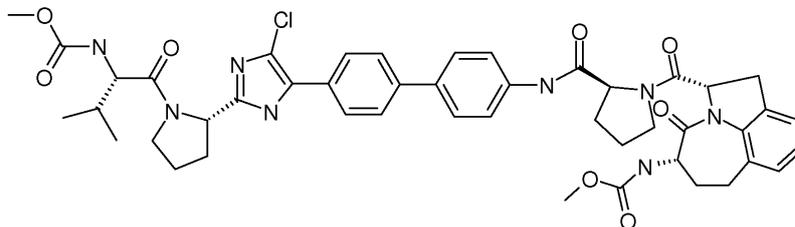
En un tubo sellado se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (46 mg, 63  $\mu\text{mol}$ ) a una mezcla de 4,4-difluoro-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (300 mg, 631  $\mu\text{mol}$ ), (2S,5S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de metilo (351 mg, 631  $\mu\text{mol}$ ) y bicarbonato de sodio (159 mg, 1,89  $\mu\text{mol}$ ) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se tapó y se calentó en un baño de aceite (80°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre metanol al 20%/cloruro de metileno y agua, y la fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna rápida Teledyne Isco RediSep de 40 g; de 0% al 100% metanol/cloruro de metileno) para dar 4,4-difluoro-2-(5-(4'-((S)-1-((2S,5S)-5-(metoxicarbonilamino)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxamido)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como un sólido blanco (150 mg, 29%): ESI-LRMS m/e calculado para  $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_7$  [ $\text{M}^+$ ] 823, encontrado 824 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

Una mezcla de 4,4-difluoro-2-(5-(4'-((S)-1-((2S,5S)-5-(metoxicarbonilamino)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxamido)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (150 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ) y una solución 4,0 M de HCl/dioxano (10 ml) en metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la reacción al vacío para proporcionar, clorhidrato de (2S,5S)-2-((S)-2-(4'-2-((S)-4,4-difluoropirrolidina-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de metilo como un sólido de color amarillo claro, (135 mg, 98%): ESI-LRMS m/e calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_5$  HCl [ $\text{M}^+$ ] 760.5, encontrado 724 [ $\text{M}^+ \text{H}^+$ ] (base libre).

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (69 mg, 533  $\mu\text{mol}$ ) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla heterogénea de clorhidrato de (2S,5S)-2-((S)-2-(4'-2-((S)-4,4-difluoropirrolidina-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-5-ilcarbamato de metilo (135 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (31 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ), HATU (68 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ) y DMF (5 ml). Después de completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa usando una columna de Polaris C18A 50 g eluyendo con acetonitrilo/agua (30% a 100%) para proporcionar, {(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4,4-difluoropirrolidina-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo como un sólido blanco, (42 mg, 27%): ESI-LRMS m/e calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_8$  [ $\text{M}^+$ ] 880, encontrado 881 [ $\text{M}^+\text{H}^+$ ];  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,96 (br. s., 1H), 10,09 (s, 1H), 7,36-7,81 (m, 10H), 7,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 5,23-5,35 (m, 1H), 4,39-4,57 (m, 2H), 4,05-4,29 (m, 2H), 3,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,55 (s, 6H), 2,87-3,17 (m, 6H), 1,82-2,28 (m, 10H), 0,73-0,90 (m, 6H)

#### Ejemplo 4

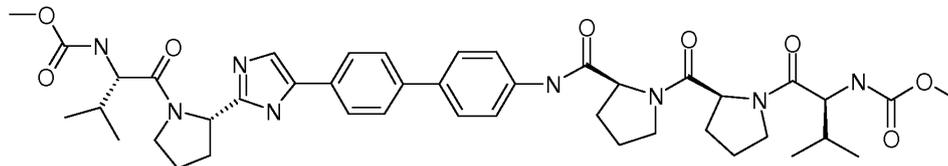
{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-{5-cloro-2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidina-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo



A una solución de {(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidina-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo (200 mg, 237  $\mu\text{mol}$ ) disuelto en DMF (5 ml) se añadió N-clorosuccinimida (38 mg, 284  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó a 50 ° C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía rápida ISCO (Teledyne Isco RediSep columna flash 40 g; (0% a 100% metanol/cloruro de metileno) para proporcionar, {(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-{5-cloro-2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidina-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,hi]indol-5-il}-carbamato de metilo como un sólido de color blanco apagado, (152 mg, 73%): ESI-LRMS m/e calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{ClN}_8\text{O}_8$  [ $\text{M}^+$ ] 879, encontrado 880 [ $\text{M}^+\text{H}^+$ ];  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,55 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,74 (s, 4H), 7,64 (d, J = 3,0 Hz, 4H), 7,44 (dd, J = 16,4, 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 2H), 3,78 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,58-3,71 (m, 1H), 3,54 (d, J = 7,3 Hz, 7H), 2,90-3,18 (m, 3H), 1,88-2,26 (m, 10H), 0,81-0,90 (m, 6H)

## Ejemplo 5

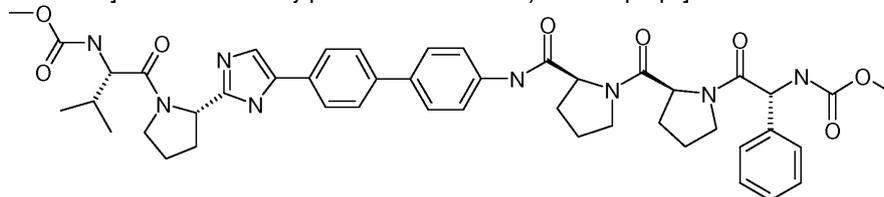
5 ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(4'-{2-((S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbamato de metilo



10 Se añadió en un tubo sellado dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (30 mg, 40 mmol) a una mezcla de (S)-1-((S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (211 mg, 403 mmol), (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (200 mg, 403 mmol) y bicarbonato de sodio (102 mg, 1,21 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se tapó y se calentó en un baño de aceite (80 ° C) durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre 20% metanol/ cloruro de metileno y agua y la fase acuosa se extrajo con 20% de metanol/ cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa usando una columna de Polaris C18A 50 g eluyendo con acetonitrilo/agua (30% a 100%) para proporcionar, ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(4'-{2-((S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbamato de metilo como un sólido de color blanco apagado (83 mg, 25%); ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> [M<sup>+</sup>] 812, encontrado 813 [M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) d: 11,70 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 7,65 -7,95 (m, 9 H), 7,35 -7,45 (m, 2 H), 5,20 -5,30 (m, 1 H), 4,55 -4,65 (m, 1 H), 4,10 -4,30 (m, 3 H), 3,70 -3,85 (m, 4 H), 3,60 (s, 6 H), 3,30 -3,50 (m, 2 H), 1,60 -2,35 (m, 14 H), 0,80 -0,95 (m, 12 H)

## Ejemplo 6

15 ((S)-1-((S)-2-{5-[4'-((S)-1-((S)-1-((R)-2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbamato de metilo



20 Se añadió carbonato de sodio (2,10 g, 19,80 mmol) a una solución de hidróxido de sodio (1,32 g, 33,10 mmol) y ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (5,00 g, 33,10 mmol) en agua (25 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo y se añadió clorformiato de metilo (3,44 g, 36,40 mmol) gota a gota durante 15 min. Después de completar la adición se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con éter y la fase acuosa se acidificó con HCl concentrado a un pH de 1-2. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar, ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético como un sólido blanco, (4,35 g, 63%); ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>] 209, encontrado 210 [M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>].

25 Se añadió N, N-diisopropiletilamina (481 mg, 3,72 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla heterogénea de clorhidrato de (S)-N-(4-bromofenil)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida (500 mg, 1,24 mmol), ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (260 mg, 1,24 mmol), HATU (472 mg, 1,24 mmol) y DMF (10 ml). Después de completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar, (R)-2-((S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletiletilcarbamato de metilo como un sólido amarillo, (640 mg, 93%); ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>] 557, encontrado 558 [M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>].

30 Se añadió en un tubo sellado dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (30 mg, 40 mmol) a una mezcla de (R)-2-((S)-2-((S)-2-(4-bromofenilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletiletilcarbamato de metilo (225 mg, 403 mmol), (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (200 mg, 403 mmol) y bicarbonato de sodio (102 mg, 1,21 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se tapó y se calentó en un baño de aceite (80 ° C) durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre 20% metanol / cloruro de metileno y agua y la fase acuosa se extrajo con 20% de metanol/ cloruro de metileno. Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa usando una columna de Polaris C18A 50 g eluyendo con acetonitrilo/agua (30% a 100%) para proporcionar, [(S)-1-((S)-2-{5-[4'-((S)-1-((S)-1-((R)-2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-yl-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo como un sólido de color blanco apagado, (120 mg, 31%): ESI-LRMS m/e calculado para C<sub>46</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> [M<sup>+</sup>] 846, encontrado 847 [M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>]; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) d: 11,70 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 7,25 - 8,25 (m, 14 H), 5,20 - 5,30 (m, 2 H), 4,55 - 4,65 (m, 1 H), 4,10 - 4,30 (m, 2 H), 3,70 - 3,85 (m, 5 H), 3,60 (s, 6 H), 3,30 - 3,50 (m, 2 H), 1,60 - 2,35 (m, 14 H), 0,80 - 0,95 (m, 6 H)

10 Ejemplos biológicos

Determinación de la actividad inhibidora de replicón de compuestos HCV GT1b usando el ensayo indicador de replicón de luciferasa

15 La línea celular 2209-23 se desarrolló en Roche por transfección estable de la línea celular de hepatoma Huh-7 con un replicón bicistrónico subgenómico GT-1b Con1 como se ha descrito anteriormente. La línea de celular de replicón subgenómico se estableció en células Huh7 curadas, obtenido de R. Bartenschlager (J. Virol. 2003 Mar; 77 (5): 3007-19) El vector pRLuc H77 1b 75 S/I del replicón subgenómico GT-1a H77, se ha creado mediante la sustitución de la región no estructural del replicón subgenómico GT-1b Con1 por el de la cepa H77, a excepción de los primeros 20 75 aminoácidos de la proteína NS3 que son de la cepa GT-1b Con1. (J. Virol. 2001 77: 5352-59). La línea celular del replicón subgenómico H77 pRLuc GT-1a 1b 75 S/I se estableció en células Huh7 curadas, obtenidos a partir de R. Bartenschlager (J. Virol. 2003 Mar; 77 (5): 3007-19).

25 Todas las líneas de células de replicón subgenómico se cultivaron en la medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM-Glutamax™ -I; Invitrogen N° Cat 10569-010). El medio se suplementó con 10% de suero bovino fetal (Invitrogen N° Cat 10082-147), 1% de penicilina/estreptomina (Mediatech N° Cat 30-002-Cl) y 500 µg/ml de G418 (Mediatech N° Cat 30-234-Cl). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% humidificada.

30 Se sembraron células 2209-23 a una densidad celular de 5000 células por pocillo en placas de 96 pocillos (Becton Dickinson, N° Cat 35 de 3296). Las células se sembraron en 90 µl de medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM-Glutamax™-I), (Invitrogen N° Cat 10569-010) suplementado con 5% de suero fetal bovino (Invitrogen N° Cat 10082-147), 1% de penicilina/estreptomina (Mediatech N° Cat 30-002-Cl). Las células pRLuc H77 1b 75 S/I, se sembraron en placa de 96 pocillos a 3000 células/pocillo en DMEM-Glutamax™-I que contiene 5% de FBS y 1% de penicilina/estreptomina en 90 µl de volumen final. Las células se dejaron equilibrar durante 24 horas a 37 °C y 5% 35 de CO<sub>2</sub> a los que se añadieron los compuestos en ese momento. Los compuestos (o medio como control) se añadieron 24 horas después de la siembra en 3 diluciones a una concentración final de DMSO del 1% en un volumen de 10 µl. La señal de indicador de luciferasa de Renilla se leyó 72 horas después de la adición de los compuestos utilizando el sistema de ensayo de luciferasa de Renilla (Promega, N° cat E2820). Los valores de CE50 se definieron como la concentración de compuesto a la que se observó una reducción del 50% en los niveles de 40 indicador de luciferasa de Renilla en comparación con las muestras de control en ausencia de compuesto y se determinó por ajuste no lineal de los datos de dosis-respuesta del compuesto. La CE50 fue aproximada si la inhibición porcentual máximo fue inferior al 90% y superior al 70%.

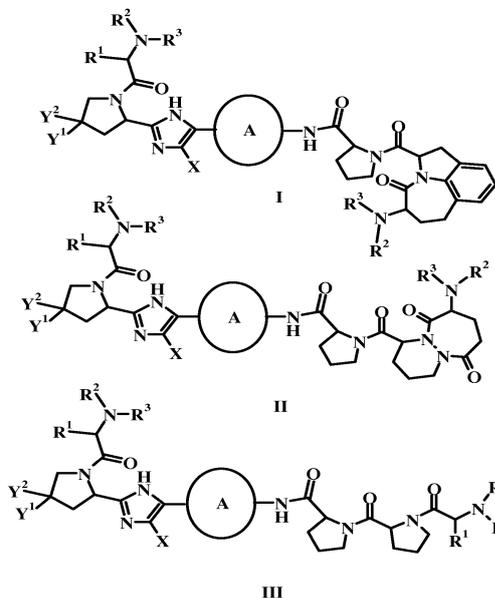
45 La determinación de la citotoxicidad de compuestos usando la línea celular de replicón de HCV GT1b que mide las células WST1 2209-23 se sembraron a una densidad celular de 5000 células por pocillo en placas de fondo plano claro de 96 pocillos (Becton Dickinson, N° Cat 35 de 3075) para estudios de viabilidad celular. Se utilizó el ensayo de proliferación celular WST-1 (Roche Diagnostic, N° Cat 11644807001) para determinar la viabilidad celular. Las placas de ensayo se establecieron en el mismo formato que en el ensayo de replicón. Después de 3 días de incubación compuesto se añadieron 10 µl de reactivo WST-1 a cada pocillo durante 2 horas a 37 °C y 5% CO<sub>2</sub>, 50 siguiendo las instrucciones del fabricante. La lectura de absorción a 450 nm (filtro de referencia a 650 nm) se determinó utilizando un lector de placa de microtitulación MRX Revelation (Lab System). Los valores de CI<sub>50</sub> se definieron como la concentración de compuesto requerida para reducir la viabilidad celular en un 50% en comparación con el control sin tratar en ausencia de compuesto y se determinó por ajuste no lineal de los datos de dosis-respuesta del compuesto. Los datos de ensayo representativos se pueden encontrar en la Tabla II a 55 continuación:

Tabla II

N° de Compuesto	GT-1a CI <sub>50</sub> (nM)
60 I-1	8,38
I-2	190,5
I-3	147
I-4	1,378
I-5	4,865
65 I-6	69,9

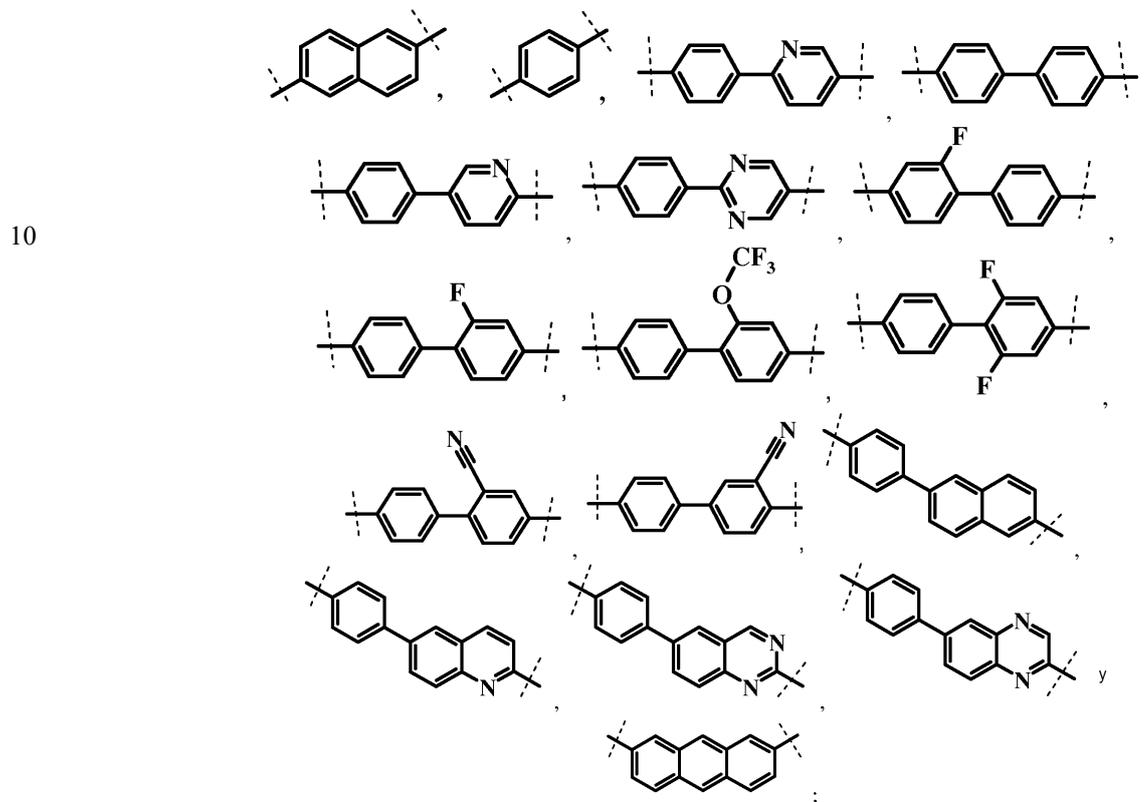
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las Fórmulas I-III



5 en las que:

cada A se selecciona independientemente del grupo que consiste en



cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo;

20 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o C(=O)OR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y Cl; y

cada Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es H, cada R<sup>2</sup> es H, y cada R<sup>3</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que A es bifenilo.

10

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> es isopropilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Y<sup>1</sup> es H.

15

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Y<sup>2</sup> es H.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Y<sup>1</sup> es F.

20

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Y<sup>2</sup> es H.

9. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Y<sup>1</sup> es F.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que Y<sup>2</sup> es F.

25

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-[2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo;

30

{(4S,7S)-4-[(S)-2-(4'-[2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-6,10-dioxo-octahidro-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-7-il}-carbamato de metilo;

{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-[2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo; y

35

{(2S,5S)-2-[(S)-2-(4'-[5-cloro-2-[(S)-1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-4-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,2,1-hi]indol-5-il}-carbamato de metilo.

40

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

45

14. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.