

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 088**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/438</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/04</b>	(2006.01)		
<b>A01K 31/16</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2010 E 10756840 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2410844**

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

30 Prioridad:

**27.03.2009 US 163958 P**  
**30.09.2009 US 247318 P**

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

**06.06.2016**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**COBURN, CRAIG A.;**  
**MCCAULEY, JOHN A.;**  
**LUDMERER, STEVEN W.;**  
**LIU, KUN;**  
**VACCA, JOSEPH P.;**  
**WU, HAO;**  
**HU, BIN;**  
**SOLL, RICHARD;**  
**SUN, FEI;**  
**WANG, XINGHAI;**  
**YAN, MAN;**  
**ZHANG, CHENGREN;**  
**ZHENG, MINGWEI;**  
**ZHONG, BIN y**  
**ZHU, JIAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 573 088 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 la replicación del virus de la hepatitis C

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a compuestos antivirales que son útiles como inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Se espera que los compuestos actúen sobre la proteína NS5A del VHC (5A no estructural). También se desvelan composiciones que comprenden tales compuestos, el uso de tales compuestos para el tratamiento de la infección por VHC y/o para reducir la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC, métodos para inhibir la función de la proteína no estructural NS5A, y métodos para inhibir la replicación viral y/o producción viral del VHC.

15 **Antecedentes de la invención**

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

20 Varias enzimas codificadas por virus son supuestas dianas para intervención terapéutica, incluyendo una metaloproteasa (NS2-3), una serina proteasa (NS3, restos de aminoácidos 1-180), una helicasa (NS3, longitud completa), un cofactor de la proteasa NS3 (NS4A), una proteína de membrana (NS4B), una metaloproteína de cinc (NS5A) y una ARN polimerasa dependiente de ARN (NS5B).

25 Una diana identificada para intervención terapéutica es la proteína no estructural NS5A del VHC, que se describe, por ejemplo, en Seng-Lai Tan y Michael G. Katze, How Hepatitis C Virus Counteracts the Interferon Response: The Jury Is Still Out on NS5A, 284 VIROLOGY 1-12 (2001); y en Kyu-Jin Park *et al.*, Hepatitis C Virus NS5A Protein Modulates c-Jun N-terminal Kinase through Interaction with Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 2, 278 (33) J. BIO. CHEM. 30711 (2003). Una proteína no estructural, NS5A es un componente esencial para la replicación y ensamblaje viral. Algunas mutaciones en NS5A en o cerca de sitios de fosforilación conocidos pueden influir en la capacidad para la replicación de alto nivel en sistemas de cultivo celular, lo que sugiere un papel importante de la fosforilación de NS5A en la eficacia de la replicación viral. Algunos inhibidores de la fosforilación de NS5A pueden conducir a la reducción de la replicación del ARN viral.

35 La NS5A es una metaloproteína de cinc organizada en tres dominios separados. La NS5A se localiza en el sitio asociado a membrana de la síntesis del ARN a través de un ancla de hélice  $\alpha$  anfipática N-terminal. La estructura cristalina del dominio I demuestra que NS5A puede existir como un dímero, con un supuesto gran surco de unión de ARN localizado en la superficie de contacto de los monómeros. Timothy L. Tellinghuisen *et al.*, Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C viral replicase, 435 (7040) NATURE 374 (2005). Robert A. Love *et al.*, Crystal Structure of a Novel Dimeric Form of NS5A Domain I Protein From Hepatitis C Virus, 89(3) J. VIROLOGY 4395-403 (2009). Se cree que la interacción de NS5A con el ARNm es crítica para la función de esta proteína en la replicación del ARN. Todavía no se ha obtenido información estructural para los dominios II y III. La reciente formación de mapas genéticos ha mostrado que, aunque algunos restos en el dominio II son esenciales para la replicación del ARN, se puede prescindir de muchas partes del dominio II y todas las partes del dominio III. Timothy L. Tellinghuisen *et al.*, Identification of Residues Required for RNA Replication in Domains II and III of the Hepatitis C Virus NS5A Protein, J. VIROLOGY 1073 (2008). Algunas mutaciones construidas dentro del dominio III dan como resultado virus que puede mantener la replicación del ARN, pero que produce títulos más bajos de virus infeccioso en cultivo celular, lo que demuestra un segundo papel distinto para NS5A después de que se haya producido la replicación del ARN. Regulation of Hepatitis C Virion Production via Phosphorylation of the NS5A Protein, 4(3) PLOS PATHOGENS e1000032 (2008); Nicole Appel *et al.*, Mutational Analysis of Hepatitis C Virus Non-structural Protein 5A: Potential Role of Differential Phosphorylation in RNA Replication and Identification of a Genetically Flexible Domain, 79 (5) J. VIROLOGY 3187 (2005). NS5A, a diferencia de las otras proteínas no estructurales, puede se puede trans-complementar, lo que es coherente con algunas funciones fuera de la replicasa viral. La interacción de NS5A con numerosas rutas de señalización de hospedador se ha descrito (Michael J. Gale Jr. *et al.*, Evidence That Hepatitis C Virus Resistance to Interferon Is Mediated through Repression of the PKR Protein Kinase by the Nonstructural 5A Protein, 230 VIROLOGY 217 (1997); Andrew Macdonald y Mark Harris, Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein, 85 J. GEN. VIROLOGY 2485 (2004).), lo que sugiere que esta proteína puede modificar el entorno de la célula hospedadora a un estado favorable para el virus, sucesos que pueden requerir una forma de NS5A disociada del complejo de replicación.

60 Existe una necesidad clara y largamente sentida de desarrollar agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC. De forma específica, hay una necesidad de desarrollar compuestos que sean útiles para el tratamiento de pacientes infectados con VHC y compuestos que inhiban de forma selectiva la replicación viral del VHC.

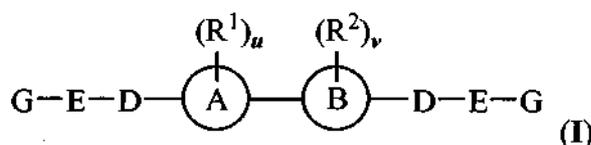
65

El documento US-A-20070049593 (Japan Tobacco Inc.) desvela inhibidores de polimerasa del VHC con un núcleo tetracíclico pero tales compuestos no permiten un anillo de oxazol o imidazol adyacente a ese núcleo.

**Sumario de la invención**

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y/o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son útiles, ya sea como compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables (cuando sea apropiado), en la inhibición de la proteína NS5A (5A no estructural) del VHC (virus de la hepatitis C), la prevención o tratamiento de uno o más de los síntomas de infección con VHC, la inhibición de la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC, y/o como ingredientes de composición farmacéutica. Como ingredientes de composición farmacéutica, estos compuestos, que incluyen referencias a hidratos y solvatos de tales compuestos, y sus sales pueden ser el agente terapéutico activo principal, y, cuando sea apropiado, se pueden combinar con otros agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, otros agentes antivirales, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas del VHC.

De forma más particular, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I):



y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Ⓐ se elige entre el grupo que consiste en sistemas de anillos de arilo bicíclico de 9 miembros que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que están sustituidos en átomos de C o N con *u* sustituyentes R<sup>1</sup>,

cada R<sup>1</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>3a</sup>, -CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>C(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>3a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)COR<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)COR<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3a</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclo C<sub>3-8</sub> que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y fenilo, y el alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclo C<sub>3-8</sub> y fenilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>3a</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -SR<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3a</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, *u* es de 0 a 4,

cada R<sup>3</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y

cada R<sup>3a</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;



es un grupo elegido entre el grupo que consiste en

(a) -C=C- y

(b) sistemas de anillos de arilo B' elegidos entre el grupo que consiste en:

(i) sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y

(ii) sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros,

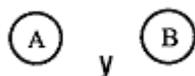
y los sistemas de anillos de arilo B' que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y sustituidos en los átomos de C o N con *v* sustituyentes R<sup>2</sup>,

cada R<sup>2</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>4a</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -C(O)R<sup>4a</sup>, -C(O)N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4a</sup>)COR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)C(O)N(R<sup>4a</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -SR<sup>4a</sup>, -S(O)R<sup>4a</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>4a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 a 4 R<sup>4</sup> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con 0 a 4 R<sup>4</sup>, *v* es de 0 a 4,

cada R<sup>4</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

cada R<sup>4a</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden tomar en conjunto con



para formar un anillo carbocíclico de 5 a 9 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;

5 cada D es un grupo elegido independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) un enlace sencillo,
- (b)  $-C(O)N(R^5)-$ ,
- (c)  $-N(R^5)C(O)-$ , y

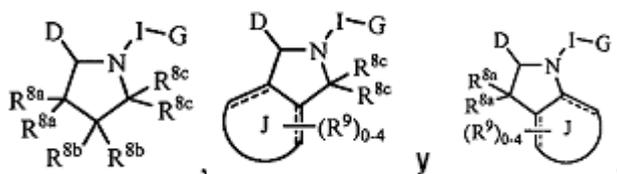
10 (d) un sistema de anillos de arilo D' de 5 o 6 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y sustituido en los átomos de C o N con 0 a 2 sustituyentes  $R^5$ ,

15 cada  $R^5$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^6$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-C(O)N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)COR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-N(R^6)SO_2R^6$ ,  $-NCO_2R^6$ ,  $-NC(O)N(R^6)_2$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0 a 3  $R^6$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$  sustituido con 0 a 3  $R^6$ , y

cada  $R^6$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

cada E es un grupo elegido independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20 (a) un enlace sencillo,
- (b)  $-(C(R^7)_2)_{0-2}NR^7C(O)O_{0-1}-$ , y
- (c) un derivado de pirrolidinilo elegido entre el grupo que consiste en:



25 I es un grupo divalente elegido entre  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$  y  $-C(O)N(R^7)-$ ,  
J es un sistema de anillos fusionados elegido entre el grupo que consiste en carbociclos de 3 a 7 miembros y anillos de arilo de 5 o 6 miembros que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que

30 consiste en N, O y S, y sustituidos en los átomos de C o N con sustituyentes  $R^9$ ,  
cada  $R^{8a}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$ , o dos  $R^{8a}$  se pueden tomar en conjunto para formar oxo,

35 cada  $R^{8b}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$ , o dos  $R^{8b}$  se pueden tomar en conjunto para formar oxo,  
cada  $R^{8c}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ,

o cualquiera de dos grupos seleccionados entre  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  y  $R^{8c}$  se pueden tomar en conjunto para formar un anillo bicíclico espiro o bicíclico unido por puente;

cada  $R^9$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $-NHC(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

40 cada  $R^7$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y fenilo, y el alquilo  $C_{1-6}$  y fenilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; y

cada G se elige independientemente entre el grupo que consiste en:

- 45 (a) hidrógeno,
- (b)  $-OR^{10a}$ ,
- (c)  $-CN$ ,
- (d)  $-CO_2R^{10a}$ ,
- 50 (e)  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,
- (f)  $-SR^{10a}$ ,
- (g)  $-S(O)R^{10a}$ ,
- (h)  $-S(O)_2R^{10a}$ ,
- (i)  $-N(R^{10})_2$ ,
- (j)  $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$ ,
- 55 (k)  $-NCO_2R^{10a}$ ,
- (l)  $-NC(O)N(R^{10})_2$ ,
- (m) alquilo  $C_{1-6}$  que tiene de 0 a 4 sustituyentes  $R^{11}$ ,

cada  $R^{11}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5 (i) -OH,  
 (ii)  $-N(R^{11})_2$ ,  
 (iii)  $=NR^{10}$ ,  
 (iv) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (v)  $-C(O)R^{10}$ ,  
 (vi) -S-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (vii)  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 10 (viii) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que tienen de 0 a 3 sustituyentes  $R^{12}$  en átomos de N o C, y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  que tiene de 0 a 3 sustituyentes elegidos entre  $R^{10}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OR^{10a}$ , -CN,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-CO_2R^{10a}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-SR^{10a}$ ,  $-S(O)R^{10a}$ ,  $-S(O_2)R^{10a}$ ,  $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$ ,  $-NCO_2R^{10a}$ ,  $-NC(O)N(R^{10})_2$  y  $-N(R^{10})_2$ , o dos  $R^{12}$   
 15 se toman en conjunto para formar oxo, y  
 (ix) arilo de 5 o 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que tiene de 0 a 3 sustituyentes  $R^{13}$  en átomos de N o C, y cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$  y carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,  
 20

(n) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que tienen de 0 a 3 sustituyentes  $R^{10}$  en átomos de N o C; y

(o) sistemas de anillos de arilo  $G'$  elegidos entre el grupo que consiste en:

- 25 (i) sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y  
 (ii) sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros,  
 y los sistemas de anillos de arilo  $G'$  que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y sustituidos en átomos de C o N con 0 a 3 sustituyentes  $R^{10}$ ;  
 30

cada  $R^{10}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en

- 35 (i) hidrógeno,  
 (ii) -CN,  
 (iii) alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (iv) -O-alquilo  $C_{0-6}$ ,  
 (v) -S-alquilo  $C_{0-6}$ ,  
 (vi) alquil  $C_{1-6}$ -O- $R^{14}$ ,  
 (vii)  $-C(O)R^{14}$ ,  
 40 (viii)  $-CO_2R^{14}$ ,  
 (ix)  $-SO_2R^{14}$ ,  
 (x)  $-N(R^{14})_2$ ,  
 (xi)  $-N(R^{14})SO_2R^{14}$ ,  
 (xii)  $-NCO_2R^{14}$ ,  
 45 (xiii)  $-NC(O)N(R^{14})_2$ , y  
 (xiv) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

o dos  $R^{10}$  se pueden tomar en conjunto para formar oxo;

50 cada  $R^{10a}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en

- 55 (i) hidrógeno,  
 (ii) -CN,  
 (iii) alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (iv) alquil  $C_{1-6}$ -O- $R^{14}$ ,  
 (v)  $-C(O)R^{14}$ ,  
 (vi)  $-CO_2R^{14}$ ,  
 (vii)  $-SO_2R^{14}$ ,  
 (x)  $-N(R^{14})_2$ ,  
 60 (xi)  $-N(R^{14})SO_2R^{14}$ ,  
 (xii)  $-NCO_2R^{14}$ ,  
 (xiii)  $-NC(O)N(R^{14})_2$ , y  
 (xiv) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,  
 65

y dos grupos R<sup>10</sup> o R<sup>10a</sup> se pueden tomar en conjunto con el N al que se unen para formar un anillo, que puede estar sustituido con 0 a 3 sustituyentes R<sup>14</sup>, y cada R<sup>14</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y fenilo.

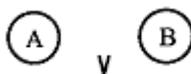
La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y métodos para preparar tales composiciones farmacéuticas. También se desvelan métodos para tratar o reducir la probabilidad o gravedad de infección con VHC, métodos para inhibir la función de la proteína NS5A, y métodos para inhibir la replicación viral y/o producción viral del VHC.

Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas que siguen a continuación.

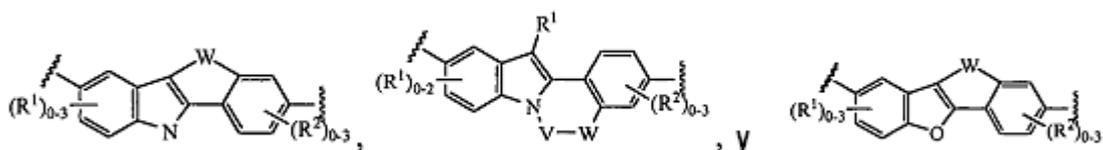
**Descripción detallada de la invención**

La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) mencionada anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de NS5A del VHC.

En una primera realización de la invención,

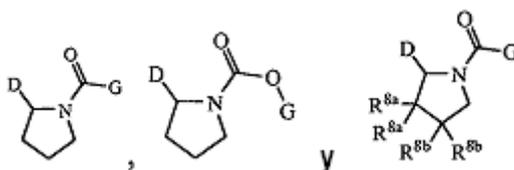


tomados en conjunto con sustituyente R<sup>1</sup> y un sustituyente R<sup>2</sup>, están representados por un grupo elegido entre el grupo que consiste en

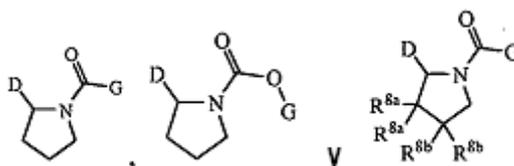


En casos particulares de esta realización, y del primer aspecto de esta realización, W se elige entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En todos los aspectos de esta realización, los demás grupos son tal como se proporcionan en la fórmula general mencionada anteriormente.

En una segunda realización de la invención, cada E se elige independientemente entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)HNHC(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)HN(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)O-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)HNHC(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)HN(CH<sub>3</sub>)C(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-,



en la que uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> es -OH o flúor. En un primer aspecto de esta realización, cada E se elige independientemente entre el grupo que consiste en un enlace sencillo,



en la que uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> es -OH o flúor. En todos los aspectos de esta realización, los demás grupos son tal como se proporcionan en la fórmula general mencionada anteriormente y/o en la primera realización.

En una tercera realización de la invención, cada G se elige independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 0 a 4 sustituyentes R<sup>11</sup>,  
 (b) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que tienen de 0 a 3 sustituyentes R<sup>10</sup> en átomos de N o C; y  
 (c) sistemas de anillos de arilo G' elegidos entre el grupo que consiste en:

- (i) sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y  
 (ii) sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros,

y los sistemas de anillos de arilo G' que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y sustituidos en átomos de C o N con 0 a 3 sustituyentes R<sup>10</sup>. En todos los aspectos de la tercera realización, G se elige de modo que resultan compuestos estables. En todos los aspectos de esta tercera realización, los demás grupos son como se proporcionan en la fórmula general mencionada anteriormente y/o en la primera o segunda realizaciones.

En una cuarta realización, cada G se elige independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,  
 (b) -CN,  
 (c) alquilo C<sub>1-5</sub> que tiene de 1 a 3 sustituyentes R<sup>11</sup>,

cada R<sup>11</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -NH<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, =NH, =NCH<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo, y oxaciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo, en el que

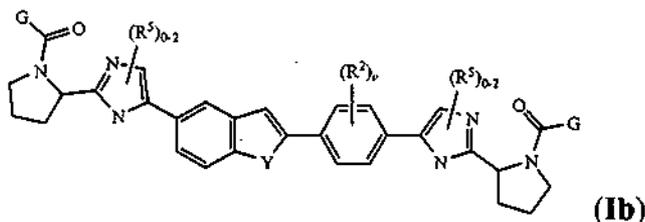
el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo están sustituidos con 0 a 2 sustituyentes R<sup>12</sup> en átomos de N o C, y cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>; y el fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes R<sup>13</sup> en átomos de N o C, y cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

(d) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes R<sup>10</sup> en átomos de N o C, el R<sup>10</sup> seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y bencilo, y

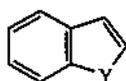
(e) sistemas de anillos de arilo G' elegidos entre el grupo que consiste en: fenilo, piridinilo y sistemas de anillos bicíclicos de 9 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N y O.

En un primer aspecto de la cuarta realización, G se elige independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene de 1 a 2 sustituyentes R<sup>11</sup>, en el que cada R<sup>11</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -NH<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo, oxaciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo. En todos los aspectos de la cuarta realización, G se elige de modo que resulten compuestos estables. En todos los aspectos de esta cuarta realización, los demás grupos son como se proporcionan en la fórmula general mencionada anteriormente y/o en la primera a tercera realizaciones.

En una quinta realización de la invención, el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) es un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicho

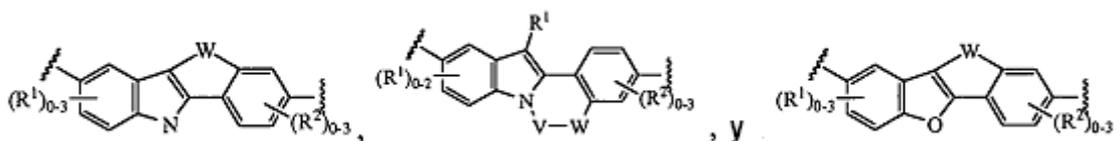


está sustituido con  $u$  sustituyentes  $R^1$ , y dicho



5

tomados en conjunto con un sustituyente  $R^1$  y un sustituyente  $R^2$ , están representados por un grupo elegido entre el grupo que consiste en



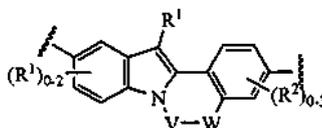
10

En aspectos en particular de esta realización,

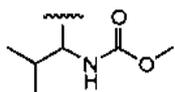


15

tomados en conjunto con un sustituyente  $R^1$  y un sustituyente  $R^2$ , están representados por



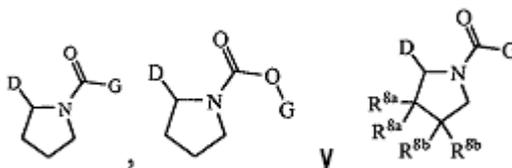
20 en la que V es  $-\text{CH}_2-$ , W es  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}-$ ,  $R^1$  es flúor, y ambos casos de G son



25 En todos los aspectos de esta realización, los demás grupos son como se proporcionan en la fórmula general mencionada anteriormente.

En una sexta realización de la invención,

30 cada  $R^1$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{COR}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3a})$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , carbociclo  $\text{C}_{3-8}$  que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y fenilo, y el alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , carbociclo  $\text{C}_{3-8}$  y fenilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-\text{OR}^{3a}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{CO}_2\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{SR}^{3a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{SO}_2\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{CO}_2\text{R}^{3a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3a})$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y  $-\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  
 35  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{CO}_2\text{R}^{4a}$ ,  $-\text{SR}^{4a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{4a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{SO}_2\text{R}^{4a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{CO}_2\text{R}^{4a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0 a 4  $R^4$  y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  sustituido con 0 a 4  $R^4$ , en el que cada E se elige independientemente entre el grupo que consiste en un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HNHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HN}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HNHC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HN}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ,  
 40  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,

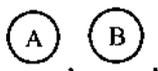


en la que uno de  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  es -OH o flúor;  
 en las que cada G se elige independientemente entre el grupo que consiste en

- 5 (a) hidrógeno,  
 (b) -CN,  
 (c) alquilo  $C_{1-5}$  que tiene de 1 a 3 sustituyentes  $R^{11}$ ,  
 cada  $R^{11}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en -OH, - $NH_2$ , - $NCH_3H$ , - $N(CH_3)_2$ , - $N(CH_2CH_3)_2$ ,  
 10 =NH, =NCH<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>,  
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo, y oxaciclohexilo,  
 fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo, en el que  
 el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo  
 15 están sustituidos con 0 a 2 sustituyentes  $R^{12}$  en átomos de N o C, y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente  
 entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$  y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ; y  
 el fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes  $R^{13}$  en átomos de N o C, y  
 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y  
 cicloalquilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo  
 que consiste en N, O y S,  
 20 (d) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo  
 que tiene de 0 a 3 sustituyentes  $R^{10}$  en átomos de N o C, el  $R^{10}$  seleccionado independientemente entre el grupo  
 que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y bencilo, y  
 (e) sistemas de anillos de arilo G' elegidos entre el grupo que consiste en: fenilo, piridinilo y sistemas de anillos  
 25 bicíclicos de 9 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que  
 consiste en N y O. En todos los aspectos de esta realización, los demás grupos son como se proporcionan en la  
 fórmula general mencionada anteriormente.

En otra realización de la invención, el compuesto de la invención se selecciona entre las especies a modo de ejemplo  
 representadas en los Ejemplos 1 a 215 mostramos a continuación, o sales farmacéuticamente de las mismas.

30 En otra realización de la invención, para los compuestos de fórmula (I), variables



35 D, E, G,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $u$ ,  $v$ ,  $R^3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , I, J,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , W,  $R^w$ , V, y  $R^v$ , se  
 seleccionan independientemente entre sí.

También se desvelan:

- 40 (a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un  
 vehículo farmacéuticamente aceptable.  
 (b) La composición farmacéutica de (a), que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico  
 seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antivirales, inmunomoduladores, y agentes antiinfecciosos del  
 VHC.  
 45 (c) La composición farmacéutica de (b), en la que el agente antiviral del VHC es un antiviral seleccionado entre el  
 grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VHC e inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC.  
 (d) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de fórmula (I) y (ii) un segundo agente terapéutico  
 seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antivirales, inmunomoduladores, y agentes antiinfecciosos del  
 VHC; en la que cada uno del compuesto de fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se usan en la cantidad que  
 50 hace que la combinación sea eficaz para inhibir la actividad de NS5A del VHC, o para tratar infección por VHC y/o  
 reducir la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC, o para inhibir la replicación viral del VHC y/o  
 producción viral del VHC en un sistema basado en células.  
 (e) La combinación de (d), en la que el agente antiviral del VHC es un antiviral seleccionado entre el grupo que  
 consiste en inhibidores de proteasa del VHC e inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC.  
 55 (f) Un método para inhibir la actividad de NS5A del VHC en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende  
 administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).  
 (g) Un método para tratar infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por  
 VHC en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un

compuesto de fórmula (I).

(h) El método de (g), en el que el compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antivirales, inmunomoduladores, y agentes antiinfecciosos del VHC.

5 (i) El método de (h), en el que el agente antiviral del VHC es un antiviral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VHC e inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC.

(j) Un método para inhibir la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC en un sistema basado en células, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

10 (k) El método de (j), en el que el compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antivirales, inmunomoduladores, y agentes antiinfecciosos del VHC.

(l) El método de (k), en el que el agente antiviral del VHC es un antiviral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VHC e inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC.

15 (m) Un método para inhibir la actividad de NS5A del VHC en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), o (c) o la combinación de (d) o (e).

(n) Un método para tratar infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), o (c) o las combinaciones de (d) o (e).

20 (o) Un método para inhibir la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC en un sistema basado en células, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), o (c) o la combinación de (d) o (e).

25 En las realizaciones de los compuestos y sales proporcionados anteriormente, se debe entender que cada realización se puede combinar con una u otras realizaciones más, hasta un punto tal que la combinación proporcione un compuesto o sal estables y sea coherente con la descripción de las realizaciones. También se debe entender que las realizaciones de composiciones y métodos proporcionados como (a) a (o) mencionados anteriormente incluyen todas las realizaciones de los compuestos y/o sales, incluyendo tales realizaciones como resultado de combinaciones de realizaciones.

30 También se desvela un compuesto de la presente invención para uso (i) en, (ii) como un medicamento para, o (iii) en la preparación de un medicamento para: (a) inhibir la actividad de NS5A del VHC y, o (b) tratar infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC, o (c) inhibir la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC en un sistema basado en células, o (d) uso en medicina. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden usar opcionalmente en combinación con uno o más según los agentes terapéuticos  
35 seleccionados entre agentes antivirales, agentes antiinfecciosos, agentes inmunomoduladores del VHC.

40 También se desvelan composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos establecidos en (a)-(o) mencionados anteriormente y los usos establecidos en el párrafo mencionado anteriormente, en los que el compuesto de la presente invención usado en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases, o características de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas realizaciones, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o puede estar presente en forma de un solvato o hidrato si fuera apropiado.

45 Como se usa en el presente documento, todos los intervalos son inclusivos, y todos los subintervalos están incluidos dentro de tales intervalos, aunque no se exponga necesariamente de forma explícita. Además, el término "o", como se usa en el presente documento, representa alternativas que se pueden combinar, cuando sea apropiado; es decir, el término "o" incluye cada alternativa enumerada por separado así como su combinación.

50 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexil alquilo y pentil alquilo así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. Cuando se indique, "C<sub>0</sub>" se refiere a hidrógeno; por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>0-6</sub>" (o "alquilo C<sub>0-C6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexil alquilo y pentil alquilo así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo, *n*- e isopropilo, etilo, metilo e hidrógeno. Los grupos alquilo se pueden sustituir según se indique.  
55

60 El término "halogenado" se refiere a un grupo o molécula en los que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un halógeno. De forma análoga, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo halogenado. El término "halógeno" (o "halo") se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo e yodo (como alternativa denominados flúor, cloro, bromo, e yodo), preferentemente flúor.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo "alquil-O-", en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alcoxi se pueden sustituir según se indique.

65 El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo cíclico de un alcano o alqueno que tenga un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" (o "cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>") se refiere a

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo "cicloalquil-O-", en el que cicloalquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo se pueden sustituir según se indique.

5 El término "arilo" (o "sistema de anillos de arilo") se refiere a sistemas de anillos aromáticos mono- y poli-carbocíclicos o heterocíclicos en los que los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de múltiples anillos fusionan o se unen entre sí a través de un enlace sencillo. Como se usa en el presente documento, el término arilo incluye sistemas de anillos aromáticos mono- y poli-carbocíclicos que incluyen de 0 a 4 heteroátomos (que no son átomos de carbono) que se eligen independientemente entre N, O y S. Algunos grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, bifenilenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo, así como los que se analizan a continuación. Los grupos arilo se pueden sustituir según se indique. Los sistemas de anillos de arilo pueden incluir, cuando sea apropiado, una indicación de la variable a la que se une un átomo del anillo en particular. A menos que se indique de otro modo, los sustituyentes para los sistemas de anillos de arilo se pueden unir a cualquier átomo del anillo, con la condición de que tal unión de cómo resultado la formación de un sistema de anillos estable.

15 El término "carbociclo" (y variaciones del mismo tales como "carbocíclico") como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se refiere a (i) un anillo de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub> monocíclico, saturado o insaturado, o (ii) un sistema de anillos de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub> bicíclico saturado o insaturado. Cada anillo en (ii) es independiente de, o fusiona con, el otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturados. Los grupos carbociclo se pueden sustituir según se indique. Cuando los carbociclos contienen uno o más heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, los carbociclos también se pueden denominar "heterociclos," como se define a continuación. El carbociclo se puede unir al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno que dé como resultado un compuesto estable. Los carbociclos bicíclicos fusionados son un subconjunto de los carbociclos; es decir, la expresión "carbociclo bicíclico fusionado" por lo general se refiere a sistema de anillos bicíclico de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub> en el que cada anillo está saturado o insaturado y dos átomos de carbono adyacentes se comparten por cada uno de los anillos en el sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico fusionado en el que ambos anillos están saturados es un sistema de anillos bicíclico saturado. Los anillos carbocíclicos saturados también se denominan anillos de cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. Un carbociclo bicíclico fusionado en el que uno o ambos anillos están insaturados es un sistema de anillos bicíclico insaturado. Los sistemas de anillos de carbociclo pueden incluir, cuando sea apropiado, una indicación de la variable a la que se une un átomo de Granillo en particular. A menos que se indique de otro modo, los sustituyentes para los sistemas de anillos se pueden unir a cualquier átomo del anillo, con la condición de que tal unión dé como resultado la formación de un sistema de anillos estable.

A menos que se indique de otro modo, el término "heterociclo" (y variaciones del mismo tales como "heterocíclico" o "heterocíclico") se refiere ampliamente a (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado, estable de 5 a 7 miembros, o (ii) un sistema de anillos bicíclico estable de 8 a 10 miembros, en el que cada anillo en (ii) es independiente de, o se fusiona con, el otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado, y el sistema de anillos monocíclico o de anillos bicíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados independientemente entre N, O y S y un balance de átomos de carbono (el anillo monocíclico contiene por lo general al menos un átomo de carbono y los sistemas de anillos bicíclicos contienen por lo general al menos dos átomos de carbono); y en el que uno cualquiera o más de los de heteroátomos nitrógeno y azufre se oxida opcionalmente, y uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno se cuaterniza opcionalmente. A menos que se especifique de otro modo, el anillo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, con la condición de que la unión de cómo resultado la creación de una estructura estable. Los grupos de heterociclo se pueden sustituir según se indique, y a menos que se indique de otro modo, los sustituyentes se pueden unir a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, con la condición de que dé como resultado una estructura química estable. Algunos ejemplos representativos incluyen piranilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranoilo). A menos que se indique de forma expresa lo contrario, la expresión "sistema de anillos de heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos de carbonos, como se ha definido anteriormente, que incluyen de 1 a 4 heteroátomos (que no son átomos de carbono) que se eligen independientemente entre N, O y S. En el caso de anillos heteroaromáticos sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), tales sustituciones pueden ser las que dan como resultado la formación de N-óxido. Algunos ejemplos representativos de anillos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo (o tiofenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo. Algunos ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo y benzo-1,3-dioxolilo.

A menos que se indique de forma específica de otro modo como solamente "sustituido", los grupos alquilo, cicloalquilo, y arilo no están sustituidos. Si están sustituidos, algunos sustituyentes preferentes se seleccionan entre el grupo que incluye, pero no se limita a, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -CN, -N<sub>3</sub>, -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, (alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) S(O)<sub>0-2</sub>, aril-S(O)<sub>0-2</sub>, (alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH-, H<sub>2</sub>N-C(NH)-, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)CF<sub>3</sub>, (alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-, (alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)OC(O)-, (alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OC(O)NH-, arilo,

aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo y halo-heterocicloalquilo.

A menos que se indique de forma expresa de otro modo, todos los intervalos mencionados en el presente documentos son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroarilo que se describe cómo que contiene de "0 a 3 heteroátomos" se refiere a que el anillo puede contener 0, 1, 2 o 3 heteroátomos. También se debe entender que cualquier intervalo mencionado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de ese intervalo. Las formas oxidadas de los heteroátomos N y S también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup>) se produce más de una vez en cualquier componente o en la fórmula (I) o en cualquier otra fórmula que representa y que describe los compuestos de la invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada otro caso. Además, solamente se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

A menos que se indique de forma expresa de otro modo, la sustitución con un sustituyente mencionado se permite en cualquier átomo con la condición de que tal sustitución se permita químicamente y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar y que tiene una estructura y propiedades que permanecen o que se puede hacer que permanezcan básicamente sin cambios durante un periodo de time suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines que se describen en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" pretende incluir agentes químicos descritos con la fórmula genérica (I) en todas las formas, incluyendo hidratos y solvatos de tales agentes químicos.

En los compuestos de fórmula genérica (I), los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos se pueden enriquecer de forma artificial en un isótopo en particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o número básico diferente del de la masa atómica o número básico encontrado predominantemente en la naturaleza. Se pretende que la presente invención incluya todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula genérica (I). Por ejemplo, diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (<sup>1</sup>H) y deuterio (<sup>2</sup>H o D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento del deuterio de proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para caracterización de muestras biológicas. Algunos compuestos enriquecidos de forma isotópica con la fórmula genérica (I) se pueden preparar sin experimentación excesiva con técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o con procesos análogos a los que se describen en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o compuestos intermedios enriquecidos de forma isotópica apropiados.

Como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustituyentes, algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y se pueden producir como mezclas de estereoisómeros, o como diastereómeros individuales, o enantiómeros. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, ya sea aislados o en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

Tal como reconocería un experto habitual en la materia, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Para los fines de la presente invención, una referencia a un compuesto de fórmula (I) es una referencia al compuesto *per se*, o a uno cualquiera de sus tautómeros *per se*, o a mezclas de dos o más tautómeros.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto precursor y que no es biológicamente o de otro modo indeseable (por ejemplo, no es ni tóxica ni de otro modo perjudicial para el receptor de la misma). Algunas sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, por mezcla de una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o ácido benzoico. Muchos de los compuestos de la invención portan un resto ácido, en cuyo caso las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio), y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Además, en el caso de que esté presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, se pueden usar ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administración de" un compuesto) haciendo referencia a un compuesto de la invención se refiere a la provisión del compuesto o un profármaco del compuesto al individuo con necesidad de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o un profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno u otros agentes activos más (por ejemplo, agentes antivirales útiles para el tratamiento de infección con VHC), se entiende que cada una de "administración" y sus variantes incluyen previsión simultánea y secuencial del compuesto o sal (o hidrato) y otros agentes.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

- 5 Por "farmacéuticamente aceptable" se hace referencia a que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

10 El término "sujeto" (como alternativa denominado "paciente" en el presente documento) como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

15 La expresión "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro profesional médico. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de uno o más síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la reducción de la gravedad por probabilidad de uno o más síntomas de la enfermedad o afección. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para inhibición de la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC. La expresión también incluye en el presente documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la NS5A del VHC y de ese modo provocar la respuesta que se está buscando (es decir, una "cantidad eficaz a la inhibición"). Cuando el compuesto activo (es decir, principio activo) se administra como la sal, algunas referencias a la cantidad de principio activo son con respecto a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

25 Se entiende que los compuestos reivindicados causan inhibición en el ensayo de pruebas de replicones. Por lo tanto, los compuestos que se describen en el presente documento son útiles para inhibir la replicación del VHC, de forma específica la proteína NS5A. Los compuestos que se describen en el presente documento tienen diferentes usos, incluyendo la prevención o tratamiento de uno más de los síntomas de infección por VHC, la inhibición de la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC, y/o como ingredientes de composición farmacéutica.

30 Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de identificación sistemática para compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para identificar líneas celulares de replicones del VHC resistentes que albergan mutaciones dentro de NS5A, que son herramientas de identificación sistemática excelentes para más compuestos antivirales potentes. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros agentes antivirales a la replicasa del VHC.

35 Para los fines de inhibir la proteína NS5A del VHC, tratar la infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC e inhibir la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC, los compuestos de la presente invención, opcionalmente en forma de una sal o un hidrato, se pueden administrar mediante cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Estos se pueden administrar con uno o más medios convencionales disponibles para uso en conjunto con agentes farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero por lo general se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, mediante una o más de las siguientes: por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), por inhalación (tal como en una forma de pulverización), o por vía rectal, en forma de una dosificación unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden usar cualquiera de los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden usar excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y por lo general usan agua estéril como un vehículo y opcionalmente otros ingredientes, tales como adyuvantes de solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica en las que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Alguna descripción adicional de métodos adecuados para uso en la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención y de ingredientes adecuados para uso en dichas composiciones se proporciona en Pharmaceutical Sciences de Remington, 18ª edición (ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990).

65 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día en una sola dosis o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en dosis individuales

o divididas. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 mg del principio activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, y 500 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente a tratar. El nivel de dosis específica y frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular puede variar y dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, contaminación del fármaco, la gravedad de la afección en particular, y el hospedador que experimenta la terapia.

También se desvela un método para inhibir la actividad de replicación del VHC, inhibir la replicación viral del VHC y/o producción viral del VHC, tratar la infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC con un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo que consiste en un agente antiviral del VHC, un inmunomodulador, y un agente antiinfeccioso. Tales agentes terapéuticos activos frente al VHC incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, levovirina, viramidina, timosina alfa-1, R7025 (un interferón potenciado (Roche)), interferón- $\beta$ , interferón- $\alpha$ , interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ), una combinación de interferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de peginterferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de interferón- $\alpha$  y levovirina, y una combinación de peginterferón- $\alpha$  y levovirina. La combinación de peginterferón- $\alpha$  y ribavirina representa el Protocolo actual para el tratamiento del VHC. La combinación de uno o más compuestos de la presente invención con el Protocolo para el tratamiento del VHC, interferón pegilado y ribavirina se contempla de forma específica como incluida por la presente invención. El interferón- $\alpha$  incluye, pero no se limita a, interferón- $\alpha$ 2a recombinante (tal como interferón ROFERON), interferón- $\alpha$ 2a pegilado (PEGASYS), interferón- $\alpha$ 2b (tal como interferón INTRON-A), interferón- $\alpha$ 2b pegilado (PEGINTRON), un interferón consenso recombinante (tal como interferón alfacon-1), Albuferon (interferón- $\alpha$  unido a albúmina de suero humano (Human Genome Sciences)), y un producto de interferón- $\alpha$  purificado. El interferón consenso recombinante de Amgen tiene nombre comercial INFERGEN. La levovirina es el enantiómero L de la ribavirina que ha mostrado actividad inmunomoduladora similar a la de la ribavirina. La viramidina representa un análogo de la ribavirina desvelado en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 01/60379. Los componentes individuales de la combinación se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o de forma simultánea en formas de combinación divididas o individuales.

Ribavirina, levovirina, y viramidina pueden ejercer sus efectos anti-VHC mediante la modulación de combinaciones intracelulares de nucleótidos de guanina a través de la inhibición de la enzima intracelular inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). La IMPDH es la enzima que limita la tasa en la ruta biosintética en la biosíntesis de nucleótidos de guanina *de novo*. La ribavirina se fosforila fácilmente por vía intracelular y el derivado de monofosfato es un inhibidor de IMPDH. Por lo tanto, la inhibición de IMPDH representa otra diana útil para el descubrimiento de inhibidores de la replicación del VHC. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de IMPDH, tales como los que se desvelan en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 97/41211, WO 01/00622 y WO 00/25780; o micofenolato mofetilo. Véase Anthony C. Allison y Elsie M. Eugui, *Immunosuppressive and Other Anti-Rheumatic Activities of Mychophenolate Mofetil*, 44 (SUPPL.) AGENTS ACTION 165 (1993).

Para el tratamiento de la infección por VHC, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con el agente antiviral inhibidor de la polimerasa, R7128 (Roche).

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de infección por VHC con ribonucleósidos ramificados en 2'-C antivirales desvelados en Rogers E. Harry-O'Kuru *et al.*, A Short, Flexible Route to 2'-C-Branched Ribonucleosides, 62 J. ORG. CHEM. 1754-59 (1997); Michael S. Wolfe y Rogers E. Harry-O'Kuru, A Concise Synthesis of 2'-C-Methylribonucleosides, 36 TET. LETT. 7611-14 (1995); Patente de Estados Unidos n.º 3.480.613; y Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 01/90121, WO 01/92282, WO 02/32920, WO 04/002999, WO 04/003000 y WO 04/002422; los contenidos de cada una de las mismas se incorporan por referencia en su totalidad. Tales ribonucleósidos ramificados en 2'-C incluyen, pero no se limitan a, 2'-C-metil-citidina, 2'-C-metil-uridina, 2'-C-metil-adenosina, 2'-C-metil-guanosina, y 9-(2'-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-2,6-diaminopurina, y el correspondiente éster de aminoácidos de los hidroxilos en C-2', C-3', y C-5' de la ribosa y los ésteres de 1,3-propanodiol cíclico opcionalmente sustituido correspondientes de los derivados de 5'-fosfato.

Para el tratamiento de infección por VHC, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un agente que es un inhibidor de la NS3 serina proteasa del VHC. La NS3 serina proteasa del VHC es una enzima viral esencial y se ha descrito que es una diana excelente para inhibición de la replicación del VHC. Algunos inhibidores a modo de ejemplo de la NS3 proteasa del VHC basados en sustrato y no basados en sustrato se desvelan en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 98/22496, WO 98/46630, WO 99/07733, WO 99/07734, WO 99/38888, WO 99/50230, WO 99/64442, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 02/48116, WO 02/48172, WO 2008/057208 y WO 2008/057209, en la Patente británica n.º GB 2 337 262, y en las Patentes de Estados Unidos n.ºs 6.323.180, 7.470.664, y 7.012.066 y en Ashok Arasappan *et al.*, Discovery of Nalraprevir (SCH 900518): A Potent, Second Generation HCV NS3 Serine Protease Inhibitor-, ACS MED. CHEM. LETT. DOI: 10.1021/ml9000276 (15 de febrero de 2010).

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de la infección por VHC con nucleósidos que tienen propiedades anti-VHC, tales como los que se desvelan en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 02/51425, WO 01/79246, WO 02/32920, WO 02/48165 y WO 2005/003147 (incluyendo R1656, (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina, mostrados como los compuestos 3-6 en la página 77); documentos  
 5 WO 01/68663; WO 99/43691; WO 02/18404 y WO 2006/021341, y en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US 2005/0038240, incluyendo nucleósidos 4'-azido tales como R1626, 4'-azidocitidina; Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.ºs US 2002/0019363, US 2003/0236216, US 2004/0006007, US 2004/0063658 y US 2004/0110717; Patentes de Estados Unidos n.ºs 7.105.499, 7.125.855, 7.202.224; y en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 02/100415, WO 03/026589, WO  
 10 03/026675, WO 03/093290, WO 04/011478, WO 04/013300 y WO 04/028481.

Para el tratamiento de la infección por VHC, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con una gente que es un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC. Tales inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC que se pueden usar como terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 02/057287, WO 02/057425, WO 03/068244, WO  
 15 2004/000858, WO 04/003138 and WO 2004/007512; Patentes de Estados Unidos n.ºs 6.777.392, 7.105.499, 7.125.855, 7.202.224 y Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos US 2004/0067901 y US 2004/0110717; el contenido de cada una se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Otros inhibidores de la polimerasa del VHC de este tipo incluyen, pero no se limitan a, valopicitabina (NM-283; Idenix) y  
 20 2'-F-2'-beta-metilcitidina (véase también el documento WO 2005/003147).

En una realización, algunos inhibidores de nucleósido de la NS5B polimerasa del VHC que se usan en combinación con los presentes inhibidores del VHC se seleccionan entre los siguientes compuestos:  
 25 4-amino-7-(2-C-metil-β-D-arabinofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-metilamino-7-(2-C-metil-(3-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-dimetilamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-ciclopropilamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 30 4-amino-7-(2-C-vinil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidina;  
 4-amino-7-(2-C-hidroximetil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-amino-7-(2-C-fluorometil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-amino-5-metil-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidina; ácido  
 4-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidin-5-carboxílico;  
 35 4-amino-5-bromo-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-amino-5-cloro-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-amino-5-fluoro-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 2,4-diamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 2-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 40 2-amino-4-ciclopropilamino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 2-amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;  
 4-amino-7-(2-C-etil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-amino-7-(2-C,2-O-dimetil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;  
 2-amino-5-metil-7-(2-C,2-O-dimetil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;  
 45 4-amino-7-(3-desoxi-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidina;  
 4-amino-7-(3-desoxi-2-C-metil-β-D-arabinofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-amino-2-fluoro-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidina;  
 4-amino-7-(3-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidina;  
 4-amino-7-(3-C-metil-β-D-xilofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 50 4-amino-7-(2,4-di-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidina;  
 4-amino-7-(3-desoxi-3-fluoro-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-α]pirimidina; y los correspondientes  
 5'-trifosfatos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

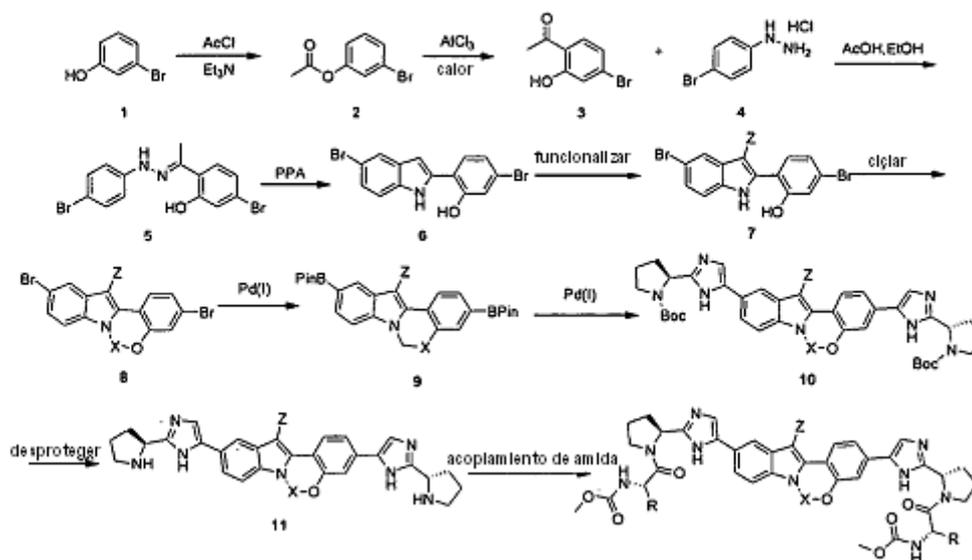
Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar para el tratamiento de infección por VHC con inhibidores no nucleósidos de la polimerasa del VHC tales como los que se desvelan en las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos US 2006/0100262 y US 2009-0048239; en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 01/77091, WO 01/47883, WO 02/04425, WO 02/06246, WO 02/20497, WO 2005/016927 (en particular JTK003), WO 2004/041201, WO 2006/066079, WO 2006/066080, WO 2008/075103, WO 2009/010783 y  
 60 WO 2009/010785.

En una realización, los inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa del VHC que se usan en combinación con los presentes inhibidores de NS5A del VHC se seleccionan entre los siguientes compuestos: ácido  
 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-6-(2-morfolin-4-ilet)il)-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 65 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-a][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico;

- o de metilo; ácido  
 o; ácido
- 5 14-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; ácido  
 3-cloro-14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 bis(trifluoroacetato) de
- 10 *N*-(11-carboxi-14-ciclohexil-7,8-dihidro-6*H*-indolo[1,2-*e*][1,5]benzoxazocin-7-il)-*N,N*-dimetiletano-1,2-diaminio; ácido  
 14-ciclohexil-7,8-dihidro-6*H*-indolo[1,2-*e*][1,5]benzoxazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-3-metoxi-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido
- 15 ácido 14-ciclohexil-7-oxo-6-(2-piperidin-1-iletíl)-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-6-(2-morfolin-4-iletíl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-6-[2-(dietilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonil]-7-oxo-6-(2-piperidin-1-iletíl)-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida;
- 20 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-[(dimetilamino)sulfonil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxamida; ácido  
 14-ciclopentil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido
- 25 6-alil-14-ciclohexil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclopentil-6-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 14-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidroindolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-11-carboxílico; ácido  
 13-ciclohexil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3',2':6,7][1,4]diazocino[1,8-*a*]indolo-10-carboxílico; ácido  
 15-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etil]-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-indolo[2,1-*a*][2,6]benzodiazocin-12-carboxílico; ácido
- 30 15-ciclohexil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-indolo[2,1-*a*][2,5]benzodiazocin-12-carboxílico; ácido  
 13-ciclohexil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-indolo[1,2-*d*][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los replicones del VHC y la actividad inhibitoria de NS5A de los presentes compuestos se puede someter a ensayo usando ensayos conocidos en la técnica. Algunos inhibidores del VHC, tales como los que se describen en los Ejemplos en el presente documento tienen actividades en los ensayos de replicón 1b, 2a y 1a de genotipo de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 1 µM. El ensayo se realiza por incubación de una línea celular que alberga replicón en presencia de inhibidor para un período de tiempo establecido y midiendo el efecto del inhibidor sobre la replicación del replicón del VHC ya sea directamente mediante cuantificación del nivel de ARN del replicón, o indirectamente midiendo la actividad enzimática de una enzima indicadora co-codificada tal como luciferasa o β-lactamasa. Mediante la realización de una serie de medidas de este tipo a diferentes concentraciones de inhibidor, la concentración inhibitoria eficaz del inhibidor (CE<sub>50</sub> o CE<sub>90</sub>) se determina. Véase Jan M. Vrolijk *et al.*, A replicons-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C, 110 J. VIROLOGICAL METHODS 201 (2003). Tales ensayos también se pueden realizar en un formato automatizado para identificación sistemática de alto rendimiento. Véase Paul Zuck *et al.*, A cell-based β-lactamase reporter gene assay for the identification of inhibitors of hepatitis C virus replication, 334 ANALYTICAL BIOCHEMISTRY 344 (2004).

La presente invención también incluye procesos para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que los expertos habituales en la materia conocen por sí mismas, pero no se mencionan con mayor detalle. Además con otros métodos para preparar compuestos de la invención serán rápidamente evidentes para la persona con una experiencia habitual en la materia a la vista de los esquemas de reacción y ejemplos que siguen a continuación. A menos que se indique de otro modo, todas las variables son como se han definido anteriormente. El esquema de reacción y ejemplos siguientes sirven solamente para ilustrar la invención y su práctica.

**Esquema General****Esquema T**

- Los compuestos en el esquema T se pueden preparar partiendo de un fenol **3** sustituido de forma adecuada y un reactivo de hidrazina, tal como **4**, usando condiciones de indol de Fisher establecidas. La posición 3 del indol se puede funcionalizar a continuación o el NH del indol se puede ciclar en el anillo aromático en C-2 usando condiciones convencionales para dar tetraciclos **8**, que posteriormente se pueden convertir en los ésteres de boronato correspondientes usando procedimientos convencionales. Los compuestos intermedios **9** se pueden acoplar a continuación a un haluro heterocíclico en presencia de un catalizador de Pd(II) para proporcionar los compuestos **10**. La desprotección y el acoplamiento con un ácido carboxílico sustituido de forma apropiada y un reactivo de formación de enlace amida, tal como HATU, pueden proporcionar el armazón de T dirigido.

**Listado de Abreviaturas**

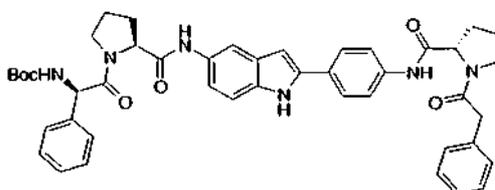
AC <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
B(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> , ( <i>i</i> PrO) <sub>3</sub> B	Borato de triisopropilo
B(OMe) <sub>3</sub>	Borato de trimetilo
BF <sub>3</sub>	Trifluoruro de boro
BOC, Boc, boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
BrCN	Bromuro de cianógeno
BuLi, <i>n</i> -BuLi	Butil litio
CBZ, Cbz, cbz	Benciloxicarbonilo
CDCl <sub>3</sub>	Deuterio-triclorometano
CH <sub>3</sub> CN, MeCN	Acetonitrilo
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cesio
CuBr <sub>2</sub>	Bromuro de cobre(II)
CuCN	Cianuro de cobre(I)
CuI	Yoduro de cobre
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DCM, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
DIPEA, DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilamino piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DPPF, Dppf, dppf	1,1'-bis(Difenilfosfino)ferroceno
EDC, EDCI	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Et <sub>2</sub> O	Dietil éter
Et <sub>3</sub> N, TEA	Trietilamina
EtMgBr	Bromo(etil)magnesio o bromuro de etil magnesio
EtOAc	Acetato de etilo

EtOH	Etanol
FeCl <sub>3</sub>	Cloruro férrico o cloruro de hierro(III)
H <sub>2</sub>	Hidrógeno o atmósfera de hidrógeno
H <sub>2</sub> O	Agua
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBr	Ácido clorhídrico
HCl	Ácido clorhídrico
HNO <sub>3</sub>	Ácido nítrico
HOAc, HAc	Ácido acético
HOBt, HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
InBr <sub>3</sub>	Tribromuro de indio
iPr <sub>2</sub> NH	Diisopropilamina
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato potásico
KI	Yoduro potásico
KIO <sub>3</sub>	Yodato potásico
KOAc, AcOK	Acetato potásico
KOH	Hidróxido potásico
LDA	Diisopropilamida de litio
LHMDS, LiHMDS	Hexametildisilamida de litio
MeMgBr	Bromo(metil)magnesio o bromuro de metil magnesio
MeOD	Metan( <sup>2</sup> H)ol
MeOH, CH <sub>3</sub> OH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
MOC, Moc	Metoxi carbonilo
EM	Espectrometría de masas
N <sub>2</sub>	Nitrógeno o atmósfera de nitrógeno
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato sódico (anhidro)
NaClO <sub>2</sub>	Perclorato sódico
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Dihidrogenofosfato sódico
NaHCO <sub>3</sub>	Hidrogenocarbonato sódico (bicarbonato sódico)
NaNO <sub>2</sub>	Nitrito sódico
NaOH	Hidróxido sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH <sub>4</sub> OAc	Acetato de amonio
NMM	N-metilmorfolina
RMN, RMN <sup>1</sup> H	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón
NXS	N-halosuccinimida
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , P <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	Pentóxido de fósforo
Pd	Paladio
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	Dicloro(1,1'-bis(Difenilfosfino)ferroceno) paladio(II)
Pd(II)	Paladio(II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0)
Pd/C, Pd-C	Paladio sobre carbono
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PdCl <sub>2</sub>	Cloruro de paladio(II)
PE	Éter de petróleo
Phg	Fenilglicina
PhCH <sub>3</sub> , PhMe	Tolueno
Piv	Pivaloilo
PivCl	Cloruro de pivaloilo
POBr <sub>3</sub>	Oxibromuro de fósforo
PPA	Ácido polifosfórico
PPH <sub>3</sub> , TPP	Trifenilfosfina
Pro	Prolina
Proc	iso-Propilcarbamato
P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	Tri- <i>tert</i> -butil fosfina
Py	Piradina
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)-tripirrolidinofosfonio
RPLC	Cromatografía líquida en fase inversa
TA, ta, t.a.	Temperatura ambiente, aproximadamente 25 °C
SiO <sub>2</sub>	Sílice o gel de sílice

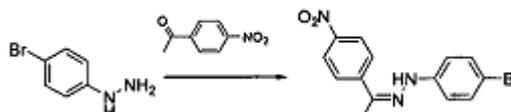
SnCl <sub>2</sub>	Cloruro estannoso o Cloruro de estaño(II)
SOCl <sub>2</sub>	Cloruro de tionilo
STP	Temperatura y presión estándar
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butil litio
<i>t</i> -BuNO <sub>2</sub>	Nitrato de <i>tert</i> -butilo
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOK, KO <i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butóxido potásico
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
ZnCl <sub>2</sub>	Cloruro de cinc

**Ejemplos**

5 **Ejemplo** de Referencia 1  
 5 **{(1*R*)-2-oxo-1-fenil-2-[(2*S*)-2-({2-[4-({(2*S*)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil)amino}fenil]-1*H*-indol-5-il)carbamoi]pirrolidin-1-il]etil}carbamato de *tert*-butilo**

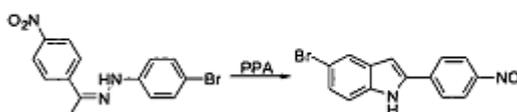


**Etapa 1**



10 A una solución de 4-bromofenilhidrazina (2,5 g, 13,4 mmol) en ácido acético (19,5 ml) y EtOH (14,5 ml), se añadió 4-nitroacetofenona (1,66 g, 10,0 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, y se añadió agua (35 ml). La mezcla resultante se agitó durante otra 1 hora, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua para proporcionar 3,1 g del compuesto deseado. RMN <sup>1</sup>H (MeOD) δ: 8,21-8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,01-8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34-7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

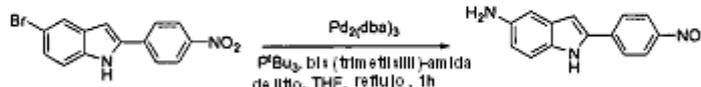
**Etapa 2**



20 El producto de la etapa 1 mencionada anteriormente (2,0 g, 6,0 mmol) se añadió en PPA (20 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora antes de que se enfriara en un baño con hielo, se diluyó con agua/EtOAc (60/20 ml) y se agitó durante otra 1 hora. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó para producir la diana. RMN <sup>1</sup>H (MeOD) δ: 8,28-8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,97-7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,33-7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H).

25

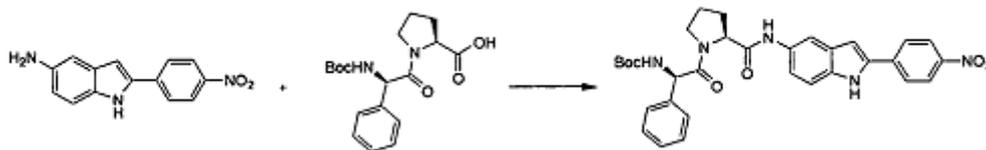
**Etapa 3**



30 Un matraz de fondo redondo enfriado con argón secado en horno se cargó con el indol de la etapa 2 (2,0 g, 6,31 mmol) y 0,05 equivalentes de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en THF (100 ml). Se añadió una solución de tri-*tert*-butil fosfina (10 % en peso) en hexano (1,93 ml, 0,63 mmol) seguido de hexametildisilazano de litio (1,0 M en THF) (18,9 ml, 18,9 mmol). La solución de color oscuro se calentó a reflujo durante una noche y a continuación se enfrió a TA. Esta mezcla se vertió en HCl 1,0

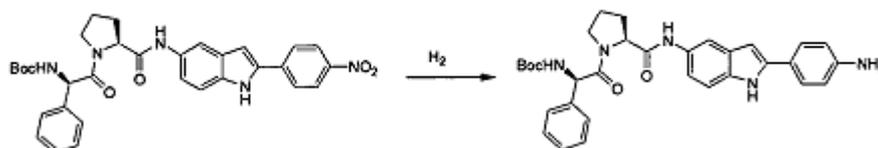
M acuoso enfriado con hielo (70 ml) y se agitó vigorosamente. Se añadió hexano, y la agitación se continuó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con 20 ml de agua fría y a continuación con 20 ml de solución de THF:Hexanos (5:95). El precipitado se lavó con 200 ml de MeOH, y el filtrado se concentró para dar 1,5 g del compuesto deseado. MS m/z: 254 (M+1).

5

**Etapa 4**

A una solución del producto de la etapa 3 mencionada anteriormente (1 g, 3,9 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadieron R-N-Boc-Phe- S-Pro-OH (1,4 g, 3,9 mmol), HATU (3 g, 7,8 mmol) y DIPEA (1 g, 7,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. El disolvente se destiló, y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (1,8 g). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 584.

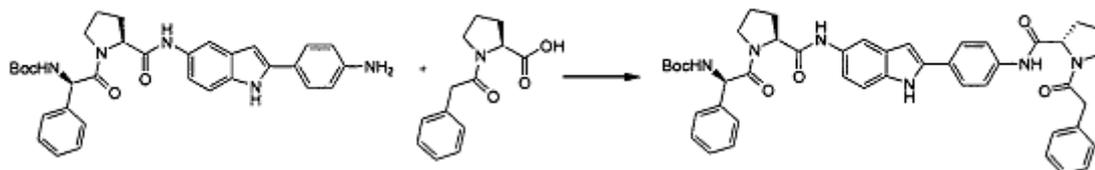
10

**Etapa 5**

15

A una solución del compuesto de la etapa 4 (300 mg, 0,51 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (50 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> a TA durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (230 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 554.

20

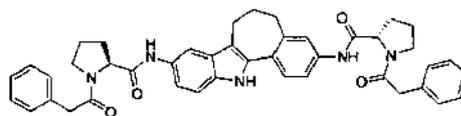
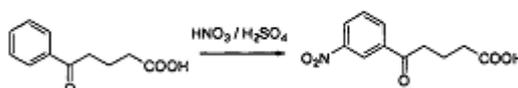
**Etapa 6**

A una solución del compuesto de la etapa 5 (100 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió el compuesto N-fenilacetil-L-prolina (42 mg, 0,18 mmol), HATU (140 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (46 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche la condensa que se concentró, y el residuo se purificó por RPLC para dar (60 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,62 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45-7,09 (m, 15H), 6,52 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,72-4,51 (m, 2H), 3,82-3,48 (m, 5H), 3,20 (m, 1H), 2,15-1,72 (m, 8H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 769.

25

**Ejemplo de Referencia 2**  
**(2S,2'S)-N,N'-5,6,7,12-tetrahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol-3,9-diilbis[1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida**

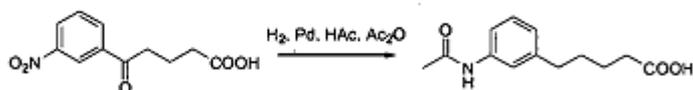
30

**Etapa 1**

35

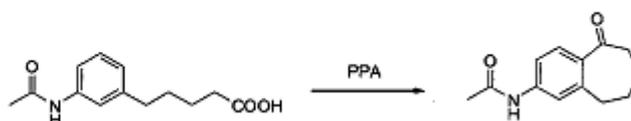
A una mezcla de HNO<sub>3</sub> (4 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente el ácido carboxílico mencionado anteriormente (2 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución resultante se vertió en 20 ml de H<sub>2</sub>O a 0 °C, y el precipitado se filtró para dar el compuesto (2 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 238.

5

**Etapa 2**

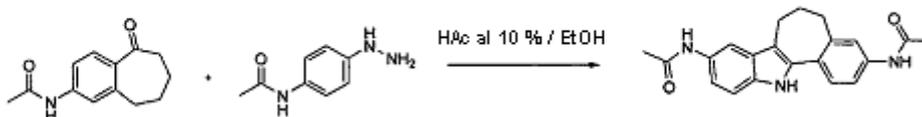
A una mezcla de HOAc (10 ml) y Ac<sub>2</sub>O (3 ml) se añadió el compuesto nitro de la etapa 1 (1 g, 4,3 mmol) y Pd/C (100 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 6 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (1 g) en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 236.

10

**Etapa 3**

El compuesto de la etapa 2 mencionada anteriormente (150 mg, 0,64 mmol) se añadió lentamente a PPA (6 ml) a 100 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución resultante se vertió en 40 ml mezcla de agua y hielo y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró para dar el producto cíclico (70 mg) en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 218.

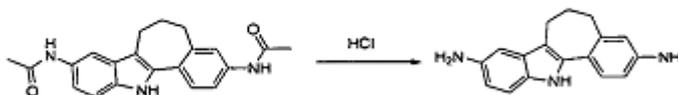
15

**Etapa 4**

20

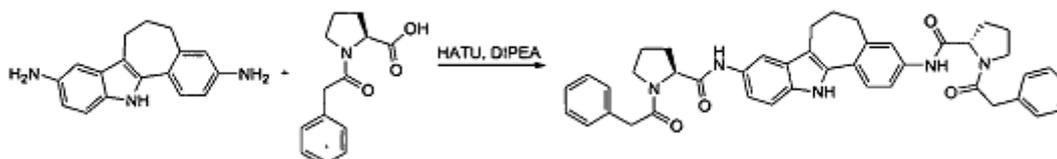
A una solución de la cetona de la etapa 3 (140 mg, 0,65 mmol) en HOAc al 10%/EtOH (10 ml) se añadió 4-acetamidofenilhidrazina (144 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución resultante se concentró al vacío, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (200 mg) en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 348.

25

**Etapa 5**

A una solución del producto de la etapa 4 mencionada anteriormente (200 mg, 0,57 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió HCl 6 N (2 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y se enfrió, y la solución resultante se concentró y a continuación se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto deseado (150 mg) en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 264.

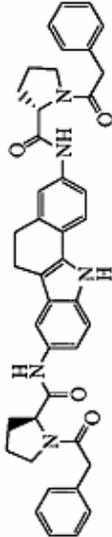
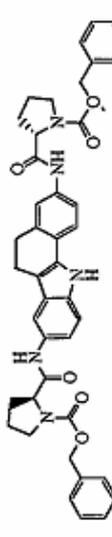
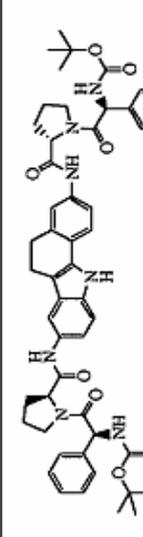
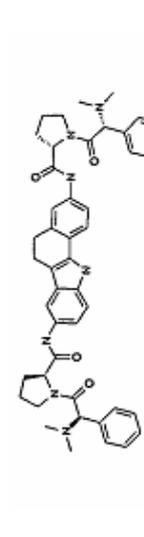
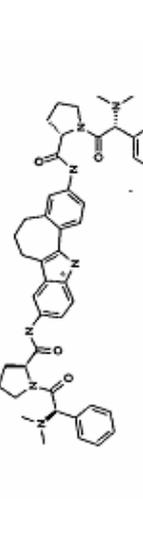
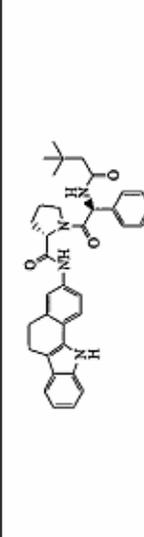
35

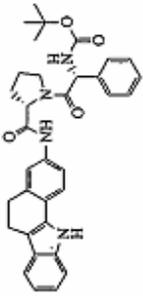
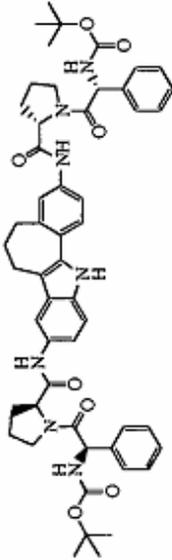
**Etapa 6**

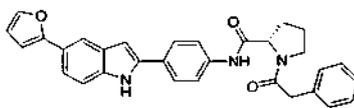
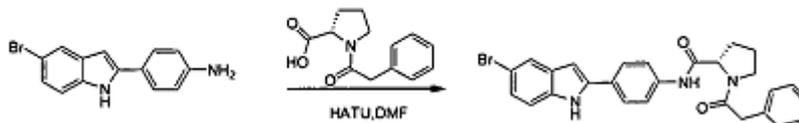
5 A una solución de la anilina de la etapa 5 (40 mg, 0,15 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió el análogo de prolina (70 mg, 0,3 mol), HATU (250 mg, 0,6 mmol) y DIPEA (80 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La solución resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado (10 mg) en forma de un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H δ: 7,62-7,20 (m, 16H), 4,58-4,54 (m, 2H), 3,79-3,60 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,26-1,94 (m, 8H). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 694.

***Ejemplos 1-8***

10 Los compuestos de los Ejemplos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 2.

Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
1		679,826	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> )- <i>N,N'</i> -6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]carbazol-3,8-dilbis(1-( <i>fenilacetil</i> )pirrolidina-2-carboxamida)
2		711,825	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> )-2,2'-(6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]carbazol-3,8-dil)dicarbamoil) dipirrolidina-1-carboxilato de dibencilo
3		910,092	(6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]carbazol-3,8-dilbis (carbamoil(2 <i>S</i> )pirrolidina-2,1-dil(1 <i>S</i> )-2-oxo-1-feniletano-2,1,1-dil))biscarbamato de di- <i>terc</i> -butilo
4		765,942	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> )- <i>N,N'</i> -6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]carbazol-3,8-dilbis(1-[(2 <i>R</i> )-2-( <i>dimetilamino</i> )-2-fenilacetil]pirrolidina-2-carboxamida)
5		779,968	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> )- <i>N,N'</i> -5,6,7,12-tetrahidrobenzo[6,7]ciclohepta [1,2- <i>b</i> ]indol-3,9-dilbis(1-[(2 <i>R</i> )-2-( <i>dimetilamino</i> )-2-fenilacetil]pirrolidina-2-carboxamida)
6		562,718	<i>N</i> -(6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]carbazol-3-il)-1-[(2 <i>S</i> )-2-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]-2-fenilacetil]- <i>L</i> -prolinamida

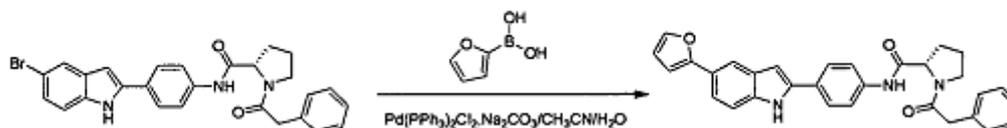
7		564,69	<p>{(1<i>R</i>)-2-[(2<i>S</i>)-2-(6,11-dihidro-5<i>H</i>-benzo[<i>a</i>]carbazol-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil)carbomato de <i>tert</i>-butilo</p>
8		924,119	<p>(5,6,7,12-tetrahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-<i>b</i>]indol-3,9-dilbilis {carbamoil(2,<i>S</i>)pirrolidina-2,1-dilil}[(1<i>R</i>)-2-oxo-1-feniletano-2,1-dilil])bis carbomato de di-<i>tert</i>-butilo</p>

**Ejemplo de Referencia 3 - N-{4-[5-(furan-3-il)-1H-indol-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)-L-prolinamida****Etapa 1**

5

10

La mezcla del indol del Ejemplo de Referencia 1 (1,6 mg, 5,575 mmol), ácido 1-fenilacetil pirrolidin-2-carboxílico (1,3 g, 5,575 mmol), DIPEA (1,45 g, 11,15 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a TA durante 30 minutos, y a continuación se añadió HATU (2,54 g, 6,689 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (2,3 g). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 504.

**Etapa 2**

15

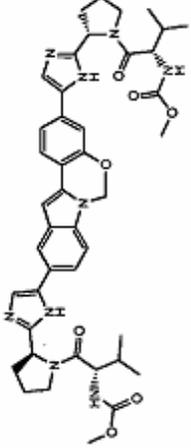
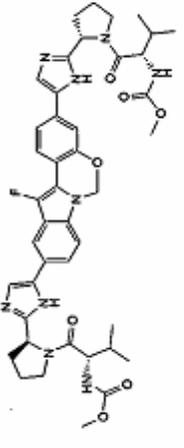
20

Una suspensión del producto de la etapa 1 mencionada anteriormente (18 mg, 0,03583 mmol), ácido furan-2-borónico (6 mg, 0,05374 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,4 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,6 mg, 0,07166 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,15 ml) en 0,5 ml de acetonitrilo en atmósfera de protección con N<sub>2</sub> se calentó a 150 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió, se filtró y se lavó con 10 ml de DCM. Los disolventes se retiraron, y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (MeOD) δ: 7,79~7,74 (m, 3H), 7,67~7,62 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,37~7,22 (m, 6H), 6,78~6,75 (m, 2H), 4,57~4,55 (m, 1H), 3,78~3,61 (m, 4H), 2,24~1,99 (m, 4H).

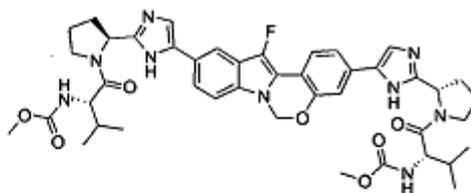
**Ejemplos 9a-9b**

25

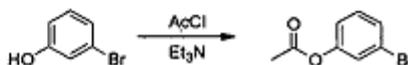
Los compuestos de los Ejemplos 9a-9b se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 3.

9a		806,9	<p>[(2<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>)-2-[5-(10-(2-[(2<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanol)]pirrolidin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-5-il)]indolo[1,2-<i>c</i>]1,3]benzoxazin-3-il)-1<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>
9b		824,9	<p>[(2<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>)-2-[5-(12-fluoro-10-(2-[(2<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanol)]pirrolidin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-5-il)]indolo[1,2-<i>c</i>]1,3]benzoxazin-3-il)-1<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>

**Ejemplo 9b (Procedimiento Alternativo: [(2S)-1-((2S)-2-[5-(12-Fluoro-10-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo**



### Etapa 1

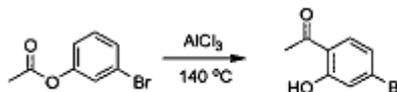


5

A una solución del compuesto 3-bromofenol (51 g, 0,3 mol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (36 g, 0,36 mol) en 500 ml de DCM se añadió gota a gota cloruro de acetilo (26 g, 0,33 mol) en un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla se lavó con HCl 1 N,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para dar un aceite (62 g).

10

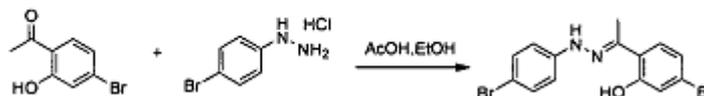
### Etapa 2



15

Se añadió  $\text{AlCl}_3$  (40 g, 0,3 mol) lentamente al producto de la etapa 1 (21,5 g, 0,1 mol) en un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. Después de enfriar a 60-70 °C, la mezcla se vertió lentamente en un baño de agua con hielo. La solución resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (14 g). MS (ESI) m / e ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 214.

### Etapa 3



20

Una mezcla de la cetona obtenida en la etapa 2 (4,2 g, 20 mmol) y clorhidrato de 4-bromofenil hidrazina (4,4 g, 20 mmol) en AcOH y EtOH (1:10, 100 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (9,2 g en bruto). MS (ESI) m / e ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 383.

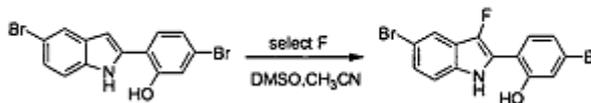
25

### Etapa 4

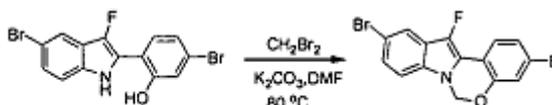


30

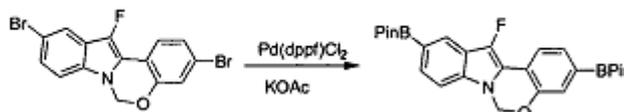
Una mezcla del producto de la etapa 3 (9,2 g) en PPA se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. La solución resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el indol deseado (4,8 g). MS (ESI) m / e ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 368.

**Etapa 5**

5 A una mezcla del indol de la etapa 4 (6 g, 16,3 mmol) en DMSO/CH<sub>3</sub>CN (1:1,24 ml) se añadió SELECT-FLUOR® (5,8 g, 16,3 mmol) en porciones a TA. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 1 hora a TA, y la mezcla se purificó por HPLC para dar un sólido (1,0 g). MS (ESI) m / e (M+H<sup>+</sup>): 386.

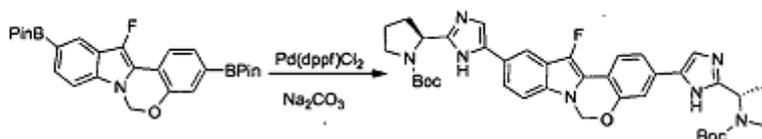
**Etapa 6**

10 Una mezcla del compuesto de la etapa 5 (650 mg, 1,63 mmol), CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1,5 g, 8,62 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,7 mmol) en DMF (32,5 ml) se agitó durante 5 horas a 80 °C. A continuación, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con EA y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un sólido, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (610 mg). MS (ESI) m / e (M+H<sup>+</sup>): 396.

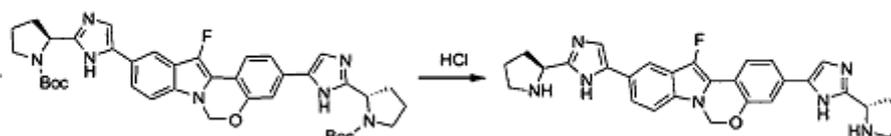
**Etapa 7**

15 A una solución del producto de la etapa 6 (1 mmol) en 1,4-dioxano se añadió borato de bis pinacol (1,1 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,02 mmol) y KOAc (2 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a 110 °C durante 3 horas. Después de esto, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto. MS (ESI) m / e (M+H<sup>+</sup>): 492.

20

**Etapa 8**

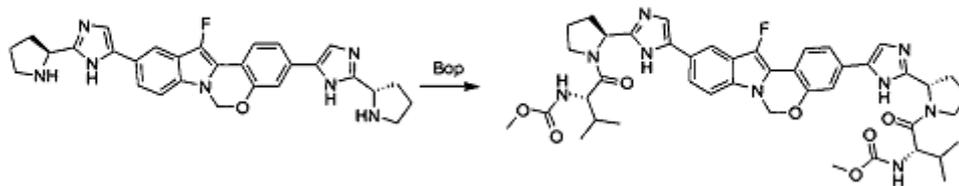
25 Una suspensión del boronato mencionado anteriormente (2 mmol), 2-(2-bromo-1H-imidazol-5-il) pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,4 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (200 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mmol) y en THF/H<sub>2</sub>O (10:1, 33 ml) se calentó a reflujo a 75 °C durante una noche en protección con atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se lavó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado. MS (ESI) m / e (M+H<sup>+</sup>): 710.

**Etapa 9**

30

35 La prolina protegida mencionada anteriormente (1,3 mmol) se añadió a HCl/CH<sub>3</sub>OH (10 ml, 3 M). La mezcla se agitó a TA durante 2-3 horas antes de concentrar la mezcla para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m / e (M+H<sup>+</sup>): 510

35

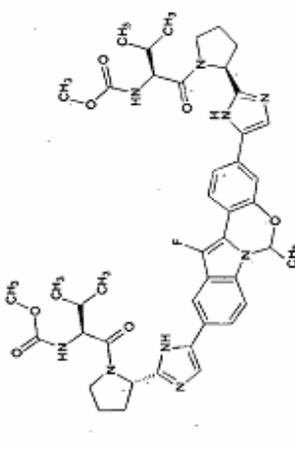
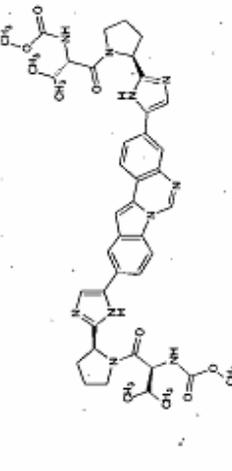
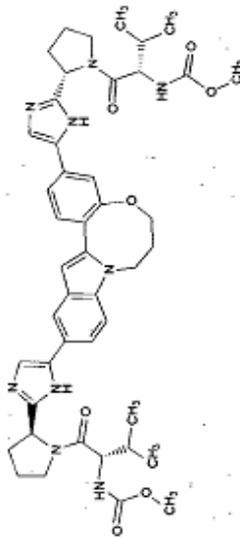
**Etapa 10**

A una mezcla del producto en bruto de la etapa 9 (1,0 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (2,0 mmol) y DIPEA (8 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió BOP (2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA. Después de que LCMS mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m / e (M+H<sup>+</sup>): 825. RMN <sup>1</sup>H (MeOD): δ 7,83 - 7,85 (m, 3 H), 7,72 (s, 1 H), 7,53 (s, 2 H), 7,46 - 7,48 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 5,20 - 5,22 (m, 2 H), 4,20 - 4,23 (m, 2 H), 4,06 - 4,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,88 (m, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 2,50 - 2,52 (m, 2 H), 1,96 - 2,20 (m, 8 H), 0,90 - 0,98 (m, 12 H).

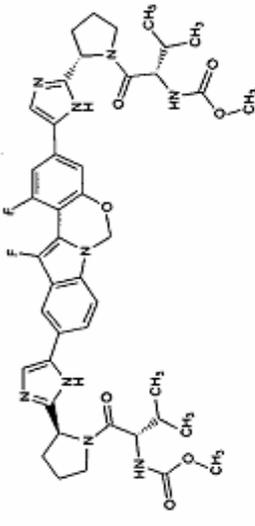
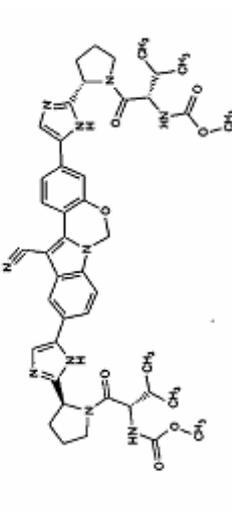
**Ejemplos 10-21**

Los compuestos de los Ejemplos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9b (Procedimiento Alternativo).

Ejemplo	Estructura	M+1	Nombre
10		875	(indolo[1,2-c][1,3]benzoxazina-3,10-dil)bis(1 <i>H</i> -imidazol-5,2-dil)(2 <i>S</i> )pirrolidina-2,1-dil(1 <i>R</i> )-2-oxo-1-feniletano-2,1-dil))biscarbamato de dimetilo
11		821	[(2 <i>S</i> )-1-(2 <i>S</i> )-2-[5-(11-(2-(2 <i>S</i> )-1-(2 <i>S</i> )-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-6,7-dihidroindolo[1,2-d][1,4]benzoxazepin-3-il)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]pirrolidin-1-il-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo
12		835	[(2 <i>S</i> )-1-(2 <i>S</i> )-2-[5-(3-(2-(2 <i>S</i> )-1-(2 <i>S</i> )-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-6,8-dimetilindolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-10-il)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]pirrolidin-1-il-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

<p>13</p>		<p>839</p>	<p>[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[5-(1,2-fluoro-10-(2-[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-6-metilindolo[1,2-<i>c</i>][1,3]benzoxazin-3-il)-1<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>
<p>14</p>		<p>804</p>	<p>[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[5-(3-[2-[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-5-il]indolo[1,2-<i>c</i>]quinazolin-10-il)-1<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>
<p>15</p>		<p>835</p>	<p>[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[5-(1,2-{2-[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-5-il]-7,8-dihidro-6<i>H</i>-indolo[1,2-<i>e</i>][1,5]benzoxazocin-3-il)-1<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>

16		820	<p>[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[5-(3-(2-[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il)-1-<i>H</i>-imidazol-5-il)-6-oxo-5,6-dihidroindolo[1,2-<i>c</i>]quinazolin-10-il)-1-<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>
17		883	<p>[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[5-(10-(2-[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il)-1-<i>H</i>-imidazol-5-il)-6-fenilindolo[1,2-<i>c</i>][1,3]benzoxazin-3-il)-1-<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>
18		818	<p>[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[5-(3-(2-[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il)-1-<i>H</i>-imidazol-5-il)-6-metilindolo[1,2-<i>c</i>]quinazolin-10-il)-1-<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>
19		875,1	<p>[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[5-(10'-(2-[(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(metoxicarbonil) amino]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il)-1-<i>H</i>-imidazol-5-il]espiro [ciclohexano-1,6'-indolo[1,2-<i>c</i>][1,3]benzoxazin]-3'-il)-1-<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>

20		842	<p>[(2<i>S</i>)-1-(2<i>S</i>)-2-[5-(1,12-difluoro-10-(2-(2<i>S</i>)-1-(2<i>S</i>)-1-(2<i>S</i>)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanol)pirrolidin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-5-il)indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>
21		832	<p>[(2<i>S</i>)-1-(2<i>S</i>)-2-[5-(12-clano-10-(2-(2<i>S</i>)-1-(2<i>S</i>)-1-(2<i>S</i>)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanol)pirrolidin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-5-il)indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1<i>H</i>-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo</p>

**Ejemplo 22 - Medida de la Potencia Inhibitoria del Compuesto**

La medida de la inhibición de los compuestos se realizó usando el sistema de replicón del VHC. Se usaron varios replicones diferentes que codifican diferentes genotipos o mutaciones del VHC. Además, las medidas de potencia se realizaron usando formatos diferentes del ensayo de replicón, incluyendo diferentes formas de medidas y diferentes formatos de placas. Véase Jan M. Vrolijk *et al.*, A replicons-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C, 110 J. VIROLOGICAL METHODS 201 (2003); Steven S. Carroll *et al.*, Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs, 278 (14) J. BIOLOGICAL CHEMISTRY 11979 (2003). Sin embargo, los principios subyacentes son comunes a todas estas determinaciones, y se destacan a continuación.

Se usaron líneas de células que albergan replicón que codifican neomicina fosfotransferasa estable, de modo que todas las líneas celulares se mantuvieron en selección de G418 antes del ensayo. En algunos casos, las líneas celulares codificaban una fusión de luciferasa:Neor y se pudieron someter al ensayo directamente mediante la determinación del número de copias de ARN, o indirectamente a través de la medida de la actividad de luciferasa.

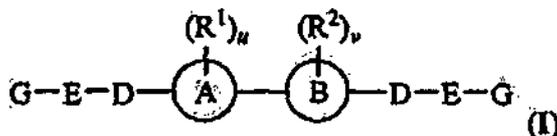
Para iniciar un ensayo, las células de replicón se sembraron en presencia de una serie de dilución de compuesto de ensayo en ausencia de G418. Por lo general, los ensayos se realizaron en un formato de placa de 96 pocillos para operación manual, o una placa de 384 pocillos en un ensayo automatizado. Las células de replicón con y el compuesto se incubaron de 24 a 72 horas. Al final del ensayo, las células se lavan libres de medios y compuesto y a continuación se lisan. La actividad de luciferasa se midió usando un ensayo de luciferasa convencional. Las determinaciones de  $CE_{50}$  se calcularon como un porcentaje de un control de DMSO mediante el ajuste de los datos a una función de ajuste de cuatro parámetros.

La tabla de actividad que sigue a continuación proporciona datos representativos que ilustran la actividad observada con respecto al genotipo 1b.

Tabla de Actividad			
Ejemplo	$CE_{50}$ (nM)	Ejemplo	$CE_{50}$ (nM)
4	0,006	9a	0,15
5	0,01	9b	0,001
6	0,015		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):

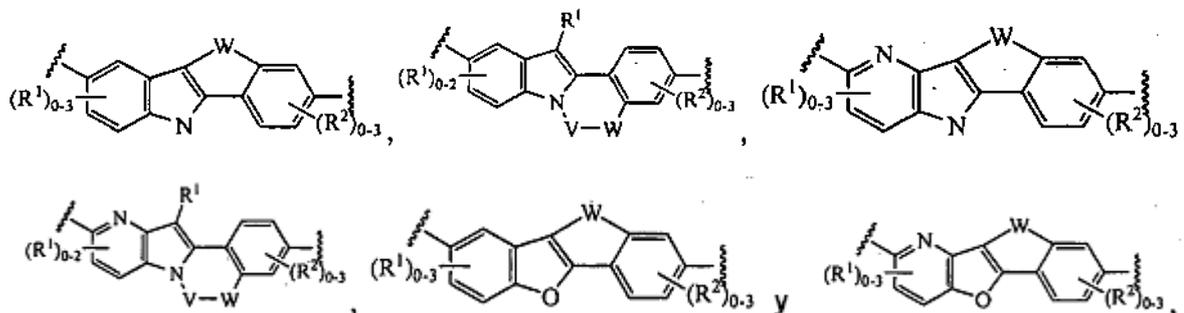


y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 cada  $R^1$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^{3a}$ ,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-6}C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^{3a}$ ,  $-C(O)N(R^{3a})_2$ ,  $-SR^{3a}$ ,  $-S(O)R^{3a}$ ,  $-S(O_2)R^{3a}$ ,  $-(CH_2)_{0-6}(R^{3a})_2$ ,  $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$ ,  $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$ ,  $-N(R^{3a})C(O)^3$ ,  $-N(R^{3a})COR^{3a}$ ,  $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$ , alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclo  $C_{3-8}$  que contiene de 0 a 3 heteroátomos  
 15 elegidos entre N, O y S, y fenilo, y el alquilo  $C_{1-6}$ , el carbociclo  $C_{3-8}$  y el fenilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^{3a}$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{3a}$ ,  $-C(O)N(R^{3a})_2$ ,  $-N(R^{3a})_2$ ,  $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$ ,  $-SR^{3a}$ ,  $-S(O)R^{3a}$ ,  $-S(O_2)R^{3a}$ ,  $-N(R^{3a})$ ,  $SO_2R^{3a}$ ,  $N(R^{3a})CO_2R^{3a}$ ,  $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;  
 $u$  es de 0 a 4,  
 cada  $R^3$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  
 cicloalquilo  $C_{3-8}$ , y  
 cada  $R^{3a}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;  
 20 cada  $R^2$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^{4a}$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{4a}$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})_2$ ,  $-N(R^{4a})_2$ ,  $-N(R^{4a})COR^4$ ,  $-N(R^{4a})CO_2R^{4a}$ ,  $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})$ ,  $-N(R^{4a})SO_2R^{4a}$ ,  $-SR^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O_2)R^{4a}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0 a 4  $R^4$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$  sustituido con 0 a 4  $R^4$ ,  
 $v$  es de 0 a 4,  
 cada  $R^4$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno,  $-OH$ , alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;  
 25 cada  $R^{4a}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; en donde dicho



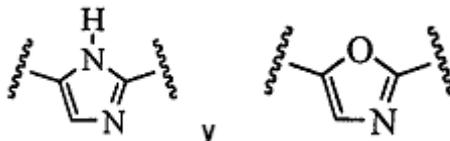
35 se toman en conjunto con uno de dicho sustituyente  $R^1$  y uno de dichos sustituyentes  $R^2$  para formar un anillo carbocíclico de 5 a 9 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, representados por un grupo elegido entre el grupo que consiste en:



en los que

- 45  $W$  se elige entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_{1-3}$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$ ,  $-(CH_2)_{0-2}N(\text{alquilo } C_{1-6})(CH_2)_{0-2}$ ,  $-(CH_2)_{0-2}O(CH_2)_{0-2}$  y  $-(CH_2)_{0-2}C(O)(CH_2)_{0-2}$ , en donde  $W$  está sustituido con 0 a 4  $R^w$ , en donde cada  $R^w$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;  
 $V$  se elige entre el grupo que consiste en  $-C(O)-$  y  $-CH_2-$ , y donde  $V$  es  $-CH_2-$ ,  $V$  está sustituido con 0 a 2  $R^v$ , en donde cada  $R^v$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

cada D es un grupo elegido independientemente entre



5 cada E es un grupo elegido independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) un enlace sencillo,  
 (b)  $-(C(R^7)_2)_{0-2}NR^7C(O)O_{0-1}-$ , y  
 (c) un derivado de pirrolidinilo elegido entre el grupo que consiste en:

10



I es un grupo divalente elegido entre  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$  y  $-C(O)N(R^7)-$ ,

15

J es un sistema de anillos fusionados elegido entre el grupo que consiste en carbociclos de 3 a 7 miembros y anillos de arilo de 5 o 6 miembros que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y sustituidos en átomos de C o N con sustituyentes  $R^9$ ,

20

cada  $R^{8a}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$ , o dos  $R^{8a}$  se pueden tomar en conjunto para formar oxo,

cada  $R^{8b}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$ , o dos  $R^{8b}$  se pueden tomar en conjunto para formar oxo,

cada  $R^{8c}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ,

o cualquiera de dos grupos seleccionados entre  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  y  $R^{8c}$  se pueden tomar en conjunto para formar un anillo espiro-bicíclico o bicíclico unido por puente;

25

cada  $R^9$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $-NHC(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

30

cada  $R^7$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y fenilo, y el alquilo  $C_{1-6}$  y el fenilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; y cada G se elige independientemente entre el grupo que consiste en:

(a) hidrógeno,

(b)  $-OR^{10a}$ ,

(c)  $-CN$ ,

35

(d)  $-CO_2R^{10a}$ ,

(e)  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,

(f)  $-SR^{10a}$ ,

(g)  $-S(O)R^{10a}$ ,

(h)  $-S(O_2)R^{10a}$ ,

(i)  $-N(R^{10})_2$ ,

40

(j)  $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$ ,

(k)  $-NCO_2R^{10a}$ ,

(l)  $=NC(O)N(R^{10})_2$ ,

(m) alquilo  $C_{1-6}$  que tiene de 0 a 4 sustituyentes  $R^{11}$ ,

45

cada  $R^{11}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en:

(i)  $-OH$ ,

(ii)  $-N(R^{10})_2$ ,

(iii)  $=NR^{10}$ ,

50

(iv)  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

(v)  $-C(O)R^{10}$ ,

(vi)  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

(vii)  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

(viii) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que tienen de 0 a 3 sustituyentes  $R^{12}$  en átomos de N o C, y cada

55

$R^{12}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  que

tiene de 0 a 3 sustituyentes elegidos entre  $R^{10}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OR^{10a}$ , -CN,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-CO_2R^{10a}$ ,  $-C(O)N(R^{10})_2$ ,  $-SR^{10a}$ ,  $-S(O)R^{10a}$ ,  $-S(O_2)R^{10a}$ ,  $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$ ,  $-NCO_2R^{10a}$ ,  $-NC(O)N(R^{10})_2$  y  $-N(R^{10})_2$ , o dos  $R^{12}$  se toman en conjunto para formar oxo, y

5 (ix) arilo de 5 o 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que tiene de 0 a 3 sustituyentes  $R^{13}$  en átomos de N o C, y cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$  y carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

10 (n) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que tienen de 0 a 3 sustituyentes  $R^{10}$  en átomos de N o C; y

(o) sistemas de anillos de arilo  $G'$  elegidos entre el grupo que consiste en:

15 (i) sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y

(ii) sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros,

y los sistemas de anillos de arilo  $G'$  que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y sustituidos en átomos de C o N con 0 a 3 sustituyentes  $R^{10}$ ;

20 cada  $R^{10}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en

(i) hidrógeno,

(ii) -CN,

(iii) alquilo  $C_{1-6}$ ,

25 (iv) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,

(v) -S-alquilo  $C_{0-6}$ ,

(vi) alquil  $C_{1-6}$ -O- $R^{14}$ ,

(vii)  $-C(O)R^{14}$ ,

(viii)  $-CO_2R^{14}$ ,

(ix)  $-SO_2R^{14}$ ,

30 (x)  $-N(R^{14})_2$ ,

(xi)  $-N(R^{14})SO_2R^{14}$ ,

(xii)  $-NCO_2R^{14}$ ,

(xiii)  $-NC(O)N(R^{14})_2$ , y

35 (xiv) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

o dos  $R^{10}$  se pueden tomar en conjunto para formar oxo;

cada  $R^{10a}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en

40 (i) hidrógeno,

(ii) -CN,

(iii) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(iv) alquil  $C_{1-6}$ -O- $R^{14}$ ,

45 (v)  $-C(O)R^{14}$ ,

(vi)  $-CO_2R^{14}$ ,

(vii)  $-SO_2R^{14}$ ,

(x)  $-N(R^{14})_2$ ,

(xi)  $-N(R^{14})SO_2R^{14}$ ,

(xii)  $-NCO_2R^{14}$ ,

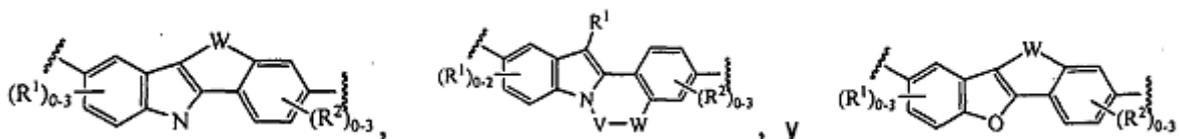
50 (xiii)  $-NC(O)N(R^{14})_2$ , y

(xiv) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

55 y dos grupos  $R^{10}$  o  $R^{10a}$  se pueden tomar en conjunto con el N al que están unidos para formar un anillo, que se puede sustituir con 0 a 3 sustituyentes  $R^{14}$ , y

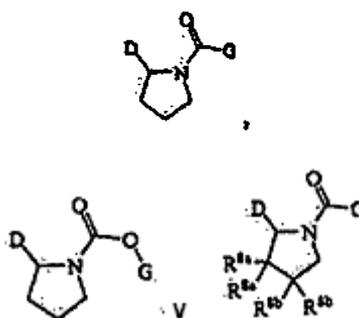
cada  $R^{14}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo  $C_{3-8}$  y fenilo; o el compuesto es [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(10-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-6-fenilindolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo.

60 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho  $\textcircled{A}$  y dicho  $\textcircled{B}$ , tomados en conjunto con dicho sustituyente  $R^1$  y dicho sustituyente  $R^2$ , están representados por un grupo elegido entre el grupo que consiste en:

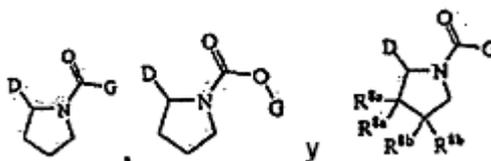


3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que W se elige entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
 5 -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-6</sub>)-,  
 -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-6</sub>)CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -N(alquil C<sub>1-6</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que cada E se elige independientemente entre el  
 grupo que consiste en un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)HNHC(O)-,  
 10 -C(CH<sub>3</sub>)HN(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)O-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-,  
 -C(CH<sub>3</sub>)HNHC(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)HN(CH<sub>3</sub>)C(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-.



15 en donde uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es -OH o flúor.  
 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que cada E se elige independientemente entre el grupo que  
 20 consiste en un enlace sencillo,



25 en donde uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es -OH o flúor.  
 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que cada G se elige  
 independientemente entre el grupo que consiste en:

- 30 (a) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 0 a 4 sustituyentes R<sup>11</sup>,  
 (b) carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el  
 grupo que consiste en N, O y S y que tienen de 0 a 3 sustituyentes R<sup>10</sup> en átomos de N o C; y  
 (c) sistemas de anillos de arilo G' elegidos entre el grupo que consiste en:

- 35 (i) sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y  
 (ii) sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros,

y los sistemas de anillos de arilo G' que contienen de 0 a 4 heteroátomos elegidos independientemente entre el  
 grupo que consiste en N, O y S, y sustituidos en átomos de C o N con 0 a 3 sustituyentes R<sup>10</sup>.

40 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que cada G se elige  
 independientemente entre el grupo que consiste en

- 45 (a) hidrógeno,  
 (b) -CN,  
 (c) alquilo C<sub>1-5</sub> que tiene de 1 a 3 sustituyentes R<sup>11</sup>,  
 cada R<sup>11</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -NH<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 =NH, =NCH<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo, en donde

el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo están sustituidos con 0 a 2 sustituyentes  $R^{12}$  en átomos de N o C, y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$  y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ; y el fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes  $R^{13}$  en átomos de N o C,

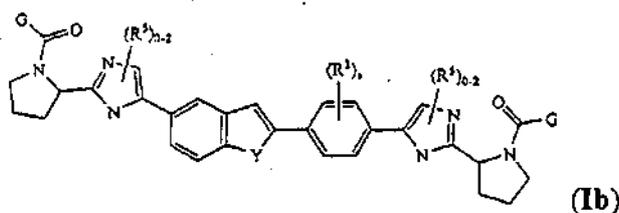
y cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

(d) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo que tienen de 0 a 3 sustituyentes  $R^{10}$  en átomos de N o C, dicho  $R^{10}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y bencilo, y

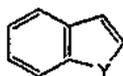
(e) sistemas de anillos de arilo  $G'$  elegidos entre el grupo que consiste en: fenilo, piridinilo y sistemas de anillos bicíclicos de 9 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N y O.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que cada G se elige independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$  que tiene de 1 a 2 sustituyentes  $R^{11}$ , donde cada  $R^{11}$  se elige independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -NH<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo, oxaciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo.

9. El compuesto de acuerdo con de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) es un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ib):



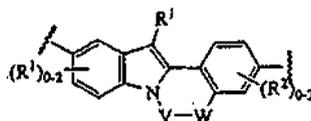
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho



y dicho



tomados en conjunto con dicho sustituyente  $R^1$  y dicho sustituyente  $R^2$ , están representados por



en donde V es -CH<sub>2</sub>-, W es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-,  $R^1$  es flúor, y ambos casos de G son

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho

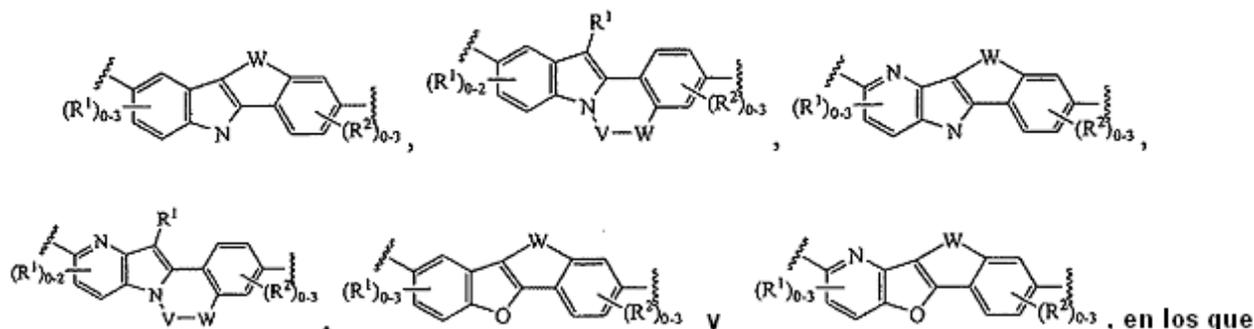


y dicho

(B)

tomados en conjunto con dicho sustituyente R<sup>1</sup> y dicho sustituyente R<sup>2</sup>, están representados por un grupo elegido entre el grupo que consiste en:

5



W se elige entre el grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, en donde W está sustituido con 0 a 4 R<sup>w</sup>, en donde cada R<sup>w</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y

10

V se elige entre el grupo que consiste en -C(O)- y -CH<sub>2</sub>-, y en donde V es -CH<sub>2</sub>-, V está sustituido con 0 a 2 R<sup>v</sup>, en donde cada R<sup>v</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; cada R<sup>1</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>3</sup>, -CN, -C(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>3</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)COR<sup>3</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3a</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclo C<sub>3-8</sub> que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y fenilo, y el alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclo C<sub>3-8</sub> y fenilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>3a</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -SR<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3a</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>,

15

cada R<sup>3</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y

20

cada R<sup>3a</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; cada R<sup>2</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>4a</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -C(O)N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -SR<sup>4a</sup>, -S(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)C(O)N(R<sup>4a</sup>), alquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0 a 4 R<sup>4</sup> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con 0 a 4 R<sup>4</sup>,

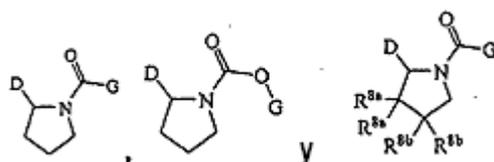
25

cada R<sup>4</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y

30

en donde cada E se elige independientemente entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)HNHC(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)HN(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)O-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)HNHC(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)HN(CH<sub>3</sub>)C(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-,

35



en donde uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> es -OH o flúor; en donde cada G se elige independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno,
- (b) -CN,

40

(c) alquilo C<sub>1-5</sub> que tiene de 1 a 3 sustituyentes R<sup>11</sup>, cada R<sup>11</sup> se elige independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -NH<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, =NH, =NCH<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirroliilo, en donde

45

el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo están sustituidos con 0 a 2 sustituyentes R<sup>12</sup> en átomos de N o C, y cada R<sup>12</sup> se selecciona

independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>; y

el fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes R<sup>13</sup> en átomos de N o C, y cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,

(d) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxaciclopentilo y oxaciclohexilo que tienen de 0 a 3 sustituyentes R<sup>10</sup> en átomos de N o C, dicho R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y bencilo, y

(e) sistemas de anillos de arilo G' elegidos entre el grupo que consiste en: fenilo, piridinilo y sistemas de anillos bicíclicos de 9 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre el grupo que consiste en N y O.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 elegido entre:

(2S,2'S)-N,N'-6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3,8-diilbis[1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida];  
 (2S,2'S)2,2'-(6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3,8-diildicarbamoil)dipirrolidin-1-carboxilato de dibencilo;  
 (6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3,8-diilbis{carbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-feniletano-2,1-diil]})biscarbamato de di-terc-butilo;  
 (2S,2'S)-N,N',6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3,8-diilbis{1-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]pirrolidin-2-carboxamida};  
 (2S,2'S)-N,N'-5,6,7,12-tetrahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol-3,9-diilbis{1-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]pirrolidin-2-carboxamida};  
 N-(6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3-il)-1-[(2S)-2-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]-2-fenilacetil]-L-prolinamida;  
 {(1R)-2-[(2S)-2-(6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de terc-butilo;  
 (5,6,7,12-tetrahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol-3,9-diilbis{carbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1R)-2-oxo-1-feniletano-2,1-diil]})biscarbamato de di-terc-butilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(10-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 (indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3,10-diilbis{1H-imidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1R)-2-oxo-1-feniletano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(11-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-6,7-dihidroindolo[1,2-d][1,4] benzoxazepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-6,6-dimetilindolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-10-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(12-fluoro-10-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-6-metilindolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}indolo[1,2-c]quinazolin-10-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(12-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-7,8-dihidro-6H-indolo[1,2-e][1,5]benzoxazocin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-6-oxo-5,6-dihidroindolo[1,2-c]quinazolin-10-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(10-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-6-fenilindolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}-6-metilindolo[1,2-c]quinazolin-10-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(10'-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}espiro[ciclohexano-1,6'-indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3'-il]-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(1,12-difluoro-10-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo;  
 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(12-ciano-10-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}indolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 12. Un compuesto de la reivindicación 11 que es [(2S)-1-((2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-6-oxo-5,6-dihidroindolo[1,2-c]quinazolin-10-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 13. Un compuesto de la reivindicación 11 que es [(2S)-1-((2S)-2-[5-(10-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-6-fenilindolo[1,2-c][1,3]benzoxazin-3-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 14. Un compuesto de la reivindicación 11 que es [(2S)-1-((2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il]-6-metilindolo[1,2-c]quinazolin-10-il)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
17. Un compuesto para uso de la reivindicación 16 en la que la terapia es el tratamiento del VHC.
18. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratamiento del VHC.