

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 418**

51 Int. Cl.:

C07F 17/02	(2006.01)	A61K 31/4164	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61P 31/12	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/08	(2006.01)		
C07D 471/14	(2006.01)		
C07D 491/10	(2006.01)		
C07D 519/00	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12793566 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2714036**

54 Título: **Alifanos, ciclofanos, heterafanos, heterofanos, hetero-heterafanos y metalocenos sustituidos útiles para el tratamiento de las infecciones por VHC**

30 Prioridad:

27.05.2011 US 201161490881 P
06.07.2011 US 201161504905 P
06.12.2011 US 201161567216 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2016

73 Titular/es:

ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
300 George Street
New Haven, CT 06511, US

72 Inventor/es:

WILES, JASON ALLAN;
WANG, QIUPING;
HASHIMOTO, AKIHIRO;
PAIS, GODWIN;
CHEN, DAWEI;
WANG, XIANGZHU;
GADHACHANDA, VENKAT;
PHADKE, AVINASH y
DESHPANDE, MILIND

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 584 418 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

Alifanos, ciclofanos, heterafanos, heterofanos, hetero-heterafanos y metalocenos sustituidos útiles para el tratamiento de las infecciones por VHC

5 Campo de la divulgación

10 La presente divulgación proporciona alifanos, ciclofanos, heterafanos, heterofanos, hetero-heterafanos y metalocenos sustituidos, útiles como agentes antivirales. Ciertos alifanos, ciclofanos, heterafanos, heterofanos, hetero-heterafanos y metalocenos sustituidos desvelados en el presente documento son inhibidores potentes y/o selectivos de la replicación viral, particularmente de la replicación del virus de la hepatitis C. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas y combinaciones que contienen uno o más alifanos, ciclofanos, heterafanos, heterofanos, hetero-heterafanos y metalocenos sustituidos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describen métodos de tratamiento de infecciones virales, incluyendo las infecciones del virus de la hepatitis C.

Antecedentes

20 Se estima que un 3 % de la población mundial está infectada con el virus de la hepatitis C. De las personas expuestas al VHC, del 80 % al 85 % están infectadas crónicamente, al menos el 30 % desarrolla cirrosis del hígado y del 1 al 4 % desarrolla carcinoma hepatocelular. El virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en Estados Unidos, representando, según los informes, aproximadamente el 15 por ciento de la hepatitis viral aguda, del 60 al 70 por ciento de la hepatitis crónica y hasta el 50 por ciento de la cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal y cáncer de hígado. La infección crónica por VHC es la causa más común de trasplante de hígado en EE.UU., Australia y la mayor parte de Europa. Se estima que la hepatitis C causa de 10.000 a 12.000 muertes al año en Estados Unidos. Aunque la fase aguda de la infección por VHC, en general, se asocia con síntomas leves, algunas pruebas sugieren que solo aproximadamente del 15 % al 20 % de las personas infectadas eliminarán de manera espontánea el VHC.

30 El VHC es un virus de ARN monocatenario, con envoltura, que contiene un genoma de cadena positiva de aproximadamente 9,6 kb. El VHC está clasificado como un miembro del género Hepacivirus de la familia *Flaviviridae*. Se han caracterizado al menos 4 cepas del VHC, las cepas GT-1 a GT-4.

35 El ciclo de vida del VHC incluye la entrada en las células huésped; la traducción del genoma del VHC, el procesamiento de poliproteínas y el ensamblaje de complejos de replicasa; la replicación del ARN, y el ensamblaje y la liberación de viriones. La traducción del genoma de ARN del VHC proporciona una poliproteína de más de 3.000 aminoácidos de longitud que es procesada por al menos dos proteasas celulares y dos proteasas virales. La poliproteína del VHC es:

40 NH2-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

45 Se ha informado que la peptidasa de señal celular y la peptidasa de péptido señal son responsables de la escisión del tercer extremo N-terminal de la poliproteína (C-E1-E2-p7) de las proteínas no estructurales (NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B). La proteasa NS2-NS3 media una primera escisión de *cis* en el sitio NS2-NS3. La proteasa NS3-NS4A entonces media una segunda escisión de *cis* en la unión NS3-NS4A. El complejo NS3-NS4A se escinde entonces en tres sitios aguas abajo para separar el resto de proteínas no estructurales. Se afirma que el procesamiento preciso de la poliproteína es esencial para la formación de un complejo de replicasa del VHC activo.

50 Una vez que la poliproteína se ha escindido, el complejo de replicasa, que comprende al menos las proteínas NS3-NS5B no estructurales, se ensambla. El complejo de replicasa es citoplásmico y está asociado a la membrana. Las principales actividades enzimáticas del complejo de replicasa incluyen la actividad de la serina proteasa y la actividad de la NTPasa helicasa en NS3, y la actividad de la ARN polimerasa dependiente del ARN de NS5B. En el proceso de replicación del ARN, se produce una copia de cadena negativa complementaria del ARN genómico. La copia de cadena negativa se usa como un molde para sintetizar los ARN genómicos de cadena positiva adicionales que pueden participar en la traducción, la replicación, el empaquetamiento o cualquier combinación de los mismos para producir virus de la progenie. El ensamblaje de un complejo de replicasa funcional se ha descrito como un componente del mecanismo de replicación del VHC. La solicitud provisional de EE.UU. n.º 60/669.872 "Pharmaceutical Compositions and Methods of Inhibiting HCV Replication", presentada el 11 de abril de 2005, describe el ensamblaje del complejo de replicasa.

60 Por lo general, el tratamiento actual de la infección por hepatitis C incluye la administración de un interferón, tal como interferón pegilado (IFN), en combinación con ribavirina. El éxito de las terapias actuales, medido por la respuesta virológica sostenida (RVS), depende de la cepa de VHC con la que el paciente esté infectado y de la observancia del régimen de tratamiento por parte del paciente. Solo el 50 % de los pacientes infectados con la cepa de VHC GT-1 presentan una respuesta virológica sostenida. Los agentes antivirales de acción directa como el ACH-1625, telaprevir, BMS-790052 y BMS-650032 están en desarrollo clínico para el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Debido a la falta de terapias eficaces para el tratamiento de ciertas cepas del VHC y a la alta tasa de mutaciones del VHC, se necesitan nuevas terapias. La presente divulgación satisface esta necesidad y proporciona ventajas adicionales que se describen en el presente documento.

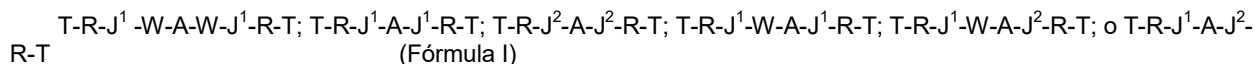
5 Sumario

En el presente documento, se proporcionan alifanos, ciclofanos, heterafanos, heterofanos, hetero-heterafanos y metalocenos sustituidos de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I proporcionados en la presente divulgación poseen actividad antiviral.

10 La divulgación proporciona compuestos de Fórmula I que son inhibidores potentes y/o selectivos de la replicación del virus de la hepatitis C. Sin estar ligados a ninguna teoría en particular, se cree que los presentes compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la NS5a del VHC. También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal de dichos compuestos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. También se proporcionan en el presente documento combinaciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal de dichos compuestos, al menos un agente activo adicional, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 También se describen métodos de tratamiento de pacientes que padecen ciertas infecciones virales, particularmente infecciones por el VHC, proporcionando a dichos pacientes una cantidad de un compuesto de Fórmula I eficaz para reducir los signos o los síntomas de la infección viral. Los métodos de tratamiento incluyen proporcionar un compuesto de Fórmula I como un agente activo único o proporcionar un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más de otros agentes activos terapéuticos.

25 En un primer aspecto, la divulgación incluye compuestos de Fórmula I:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 En la Fórmula I, T se selecciona independientemente en cada aparición entre T^1 y T^2 ; T^1 es -Y-Z, donde Y está unido de forma covalente con R, e Y es un enlace, alquileo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con oxo; y Z es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, estando cada T^1 sustituido con (i) al menos un sustituyente seleccionado entre -(C=O)OH, -(C=O)NH₂, -(C=O)H, -alcoxi C_1-C_4 , alcanóilo C_2-C_4 , alquiléster C_1-C_4 , alqueniléster C_1-C_4 , mono- o di-alquilcarboxamida C_1-C_4 ; e (ii) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2 ; y T^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre alcanóilo C_2-C_6 , alquiléster C_1-C_6 , alqueniléster C_1-C_6 , alquilsulfonamida C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_6 sustituido con mono- o di-hidrocarbilarbamato C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_6 sustituido con urea o mono- o di-alquilurea C_1-C_6 , y alcanóilo C_2-C_6 sustituido con mono- o di-alquilcarboxamida C_1-C_6 , estando cada T opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes independientemente seleccionados entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_0-C_4 , (mono- y di-alquilamin C_1-C_4)alquilo C_0-C_4 , alquilo C_1-C_6 , (tioalquil C_1-C_4)alquilo C_0-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, haloalquilo C_1-C_4 , y haloalcoxi C_1-C_4 ;

45 R se selecciona independientemente en cada aparición entre:

50 (a) anillos de 4 a 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono, R que está saturado o contiene 1 enlace insaturado y está opcionalmente unido con un puente de metileno o etileno, condensado a fenilo o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

(b) sistemas de anillos bicíclicos condensados o espiro de 6 a 10 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono, anillo bicíclico de 6 a 10 miembros que está saturado o contiene 1 enlace insaturado;

55 cada R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , haloalquileo C_1-C_2 y alquilsulfonilo C_1-C_2 .

60 J^1 es fenilo o a grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S, donde cada J^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , mono- y di-alquilamino C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 y haloalcoxi C_1-C_2 .

65 J^2 es un grupo heteroarilo de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S, en el que J^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , mono- y di-

alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

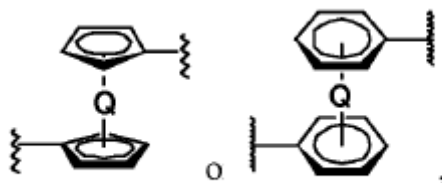
W se selecciona independientemente en cada aparición, y es un grupo fenilo, piridilo o alquinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

A es [j.k]-ciclofano, [j.k]-hetera-fano, [j.k]-hetero-fano, [j.k]-hetero-hetera-fano o [j.k]-alifano; donde j es un número entero del 1 al 4, k es un número entero del 0 al 4, la diferencia entre j y k no es superior a 2, y cada enlazador j y k contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S, y está opcionalmente sustituido con 1 grupo oxo, y uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o

A es un [j.k.j'.k']-ciclofano, donde j, j', k y k' son números enteros del 1 al 4, la diferencia entre j y k o k' no es superior a 2, la diferencia entre j' y k o k' no es superior a 2 y cada enlazador j, j', k y k' contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, y está opcionalmente sustituido con 1 grupo oxo y uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂;

o

A es un grupo de fórmula



en la que Q es un metal neutro o catiónico, estando cada A opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂. En ciertas realizaciones, Q se selecciona entre Fe, Co, Cr, Ni, V, Li, Rb y K; o

A es un grupo de fórmula



estando A opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y combinaciones que contienen un compuesto de Fórmula I, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones y combinaciones proporcionadas por la presente divulgación pueden incluir un compuesto de Fórmula I como el único agente activo, o pueden incluir uno o más agentes activos adicionales. En ciertas realizaciones, el agente activo adicional es un inhibidor de la proteasa NS3a. También se describe un método de tratamiento de la infección de hepatitis C en un paciente, que comprende proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I al paciente. El compuesto de la Fórmula I se puede proporcionar como el único agente activo o se puede proporcionar junto con uno o más agentes activos adicionales tales como un inhibidor de la proteasa NS3a.

Ciertos compuestos de Fórmula I desvelados en el presente documento muestran una buena actividad en un ensayo de replicación del VHC, tal como el ensayo con el replicón del VHC expuesto en el Ejemplo 9, que se presente más adelante. Los compuestos preferidos de Fórmula I presentan una CE₅₀ de aproximadamente 10 micromolar o inferior, o más preferentemente una CE₅₀ de aproximadamente 1 micromolar o inferior; o incluso más preferentemente una CE₅₀ de aproximadamente 100 nanomolar o inferior en un ensayo de replicación del replicón del VHC.

Descripción detallada

DESCRIPCIÓN QUÍMICA Y TERMINOLOGÍA

Antes de exponer la invención en detalle, puede ser útil proporcionar las definiciones de ciertos términos y expresiones que se usan en la presente divulgación. Los compuestos se describen usando la nomenclatura convencional. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. A menos que esté claramente contraindicado por el contexto, cada nombre de compuesto

incluye la forma de ácido libre o de base libre del compuesto, así como todas las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.

La expresión "compuestos de Fórmula I" engloba todos los compuestos que satisfacen la Fórmula I, incluyendo cualquier enantiómero, racemato y estereoisómero, así como todas las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. La expresión "un compuesto de Fórmula I" incluye todos los grupos subgenéricos de Fórmula I y también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I, salvo que esté claramente contraindicado por el contexto en el que se dicha expresión.

"Formula II" engloba todos los compuestos que satisfacen la Fórmula II, incluyendo cualquier enantiómero, racemato y estereoisómero, así como todas las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. La expresión "un compuesto de Fórmula II" incluye todos los grupos subgenéricos de Fórmula II y también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula II, a menos que esté claramente contraindicado por el contexto en el que se usa dicha expresión.

Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de la cantidad, sino que más bien denotan la presencia de al menos uno de los elementos de referencia. El término "o" significa "y/o". La expresión de transición abierta "que comprende" engloba la expresión de transición intermedia "que consiste esencialmente en" y la expresión cerrada "que consiste en". Las reivindicaciones en las que se cita una de estas tres expresiones de transición, o con una expresión de transición alternativa tal como "que contiene" o "que incluye" se pueden escribir con cualquier otra expresión de transición, a menos que esté claramente excluida por el contexto o la técnica. La mención de intervalos de valores solo pretende servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara de forma individual en el presente documento. Los puntos finales de todos los intervalos se incluyen dentro del intervalo y son combinables de forma independiente. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en un orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o esté claramente contradicho por el contexto. Ninguna expresión de la memoria descriptiva ha de considerarse como indicativa de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención usada en el presente documento. A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Un "agente activo" significa un compuesto (incluyendo un compuesto desvelado en el presente documento), un elemento o una mezcla que cuando se administra a un paciente, solo o en combinación con otro compuesto, elemento o mezcla, confiere, directa o indirectamente, un efecto fisiológico en el paciente. El efecto fisiológico indirecto puede ocurrir a través de un metabolito u otro mecanismo indirecto.

Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-(C=O)NH_2$ está unido a través del átomo de carbono del grupo ceto ($C=O$).

Un "alifano" como se usa en el presente documento es un grupo compuesto de uno o dos anillos de cicloalquilo, con al menos un puente alifático entre dos posiciones no adyacentes del anillo de cicloalquilo individual o entre los dos anillos de cicloalquilo. Los puentes alifáticos contienen entre 1 y 4 átomos de carbono. Los puentes alifáticos están opcionalmente sustituidos con un grupo oxo.

"Alcanoílo" es un grupo alquilo como se define en el presente documento, unido covalentemente al grupo que sustituye por un puente ceto ($-(C=O)-$). Los grupos alcanoílo tienen el número indicado de átomos de carbono, estando el átomo de carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo alcanoílo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $CH_3(C=O)-$.

"Alquilo" es grupo hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número especificado de átomos de carbono, en general, de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término alquilo C_1-C_6 como se usa en el presente documento indica un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Otras realizaciones incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o 1 o 2 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C_1-C_8 , alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_2 . Cuando se usa alquilo C_0-C_n en el presente documento en combinación con otro grupo, por ejemplo, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_0-C_4 , el grupo indicado, en este caso, alcoxi, está bien directamente unido por un solo enlace covalente (alquilo C_0), o unido por una cadena alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, en este caso, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 3-metilbutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *sec*-pentilo.

"Alquinilo" es un grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples que pueden darse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo y propinilo.

"Alcoxi" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos covalentemente al grupo que sustituye por un puente de oxígeno (-O-). Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, 2-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, *n*-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi.

5 El término "alquiléster" indica un grupo alquilo como se define en el presente documento unido covalentemente al grupo que sustituye por un enlace éster. El enlace éster puede estar en cualquier orientación, por ejemplo, un grupo de fórmula -O(C=O)alquilo o un grupo de fórmula -(C=O)Oalquilo.

10 "Alquilsulfonilo" es un grupo de fórmula -SO₂alquilo, donde el grupo alquilo porta la definición expuesta en el presente documento.

15 "Cicloalquilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos normalmente tienen de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono en el anillo o de 3 a 7 (3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono en el anillo. Los sustituyentes cicloalquilo pueden estar colgando de un átomo de nitrógeno o carbono sustituido, o un átomo de carbono sustituido que puede tener dos sustituyentes puede tener un grupo cicloalquilo que esté unido como un grupo espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 Un "ciclofano", como se usa en el presente documento, es un grupo compuesto de uno o dos anillos aromáticos, normalmente, anillos de benceno, con al menos un puente alifático entre dos posiciones no adyacentes del anillo aromático individual o entre los dos anillos aromáticos. Los puentes alifáticos están en la orientación *meta* o *para* o *meta*, *para* (*meta* en un anillo aromático y *para* en el otro) y contienen entre 1 y 4 átomos de carbono. Los puentes alifáticos están opcionalmente sustituidos con un grupo oxo.

25 "Haloalquilo" indica grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo admisible de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y penta-fluoroetilo.

30 "Haloalcoxi" indica un grupo haloalquilo como se define en el presente documento unido a través de un puente de oxígeno (oxígeno de un radical alcohol).

35 "Halo" o "halógeno" indica cualquiera de flúor, cloro, bromo y yodo.

"Heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico estable que tiene el número indicado de átomos en el anillo que contiene de 1 a 3, o en algunas realizaciones de 1 a 2, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de átomos del anillo átomos de carbono, o un sistema bicíclico o tricíclico estable que contiene al menos un anillo aromático 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3, o en algunas realizaciones, de 1 a 2, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de átomos del anillo átomos de carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos tienen normalmente de 5 a 7 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo bicíclicos son grupos heteroarilo de 9 a 10 miembros, es decir, grupos que contienen 9 o 10 átomos en el anillo, en los que un anillo aromático de 5 a 7 miembros está condensado a un segundo anillo aromático o no aromático. Cuando el número total de átomos de S y O del grupo heteroarilo es superior a 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O del grupo heteroarilo no sea superior a 2. Se prefiere particularmente que el número total de átomos de S y O del heterociclo aromático no sea superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, oxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridizinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilpirazolilo, tiofenilo, triazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzodioxinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo e isoxazolilo. "Heteroariloxi" es un grupo heteroarilo como se ha descrito unido al grupo que sustituye a través de un puente de oxígeno.

55 Un "hetera-fano", como se usa en el presente documento, es un grupo compuesto de uno o dos anillos aromáticos, normalmente anillos de benceno, con al menos un puente alifático entre dos posiciones no adyacentes del anillo aromático individual o entre los dos anillos aromáticos que contiene una heteroátomo. Los puentes alifáticos están en la orientación *meta* o *para* o *meta*, *para* (*meta* en un anillo aromático y *para* en el otro), y contienen entre 1 y 4 átomos, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, siendo los átomos restantes átomos de carbono. Los puentes alifáticos están opcionalmente sustituidos con un grupo oxo.

60 Un "hetero-fano", como se usa en el presente documento, es un grupo compuesto de uno o dos anillos aromáticos, en el que al menos un anillo aromático es heteroarilo, con al menos un puente alifático entre dos posiciones no adyacentes del anillo aromático individual o entre los dos anillos aromáticos. Los puentes alifáticos están en la en la orientación *meta* o *para* o *meta*, *para* (*meta* en un anillo aromático y *para* en el otro), y contienen entre 1 y 4 átomos de carbono. Los puentes alifáticos están opcionalmente sustituidos con un grupo oxo.

65

- Un "hetero-hetera-fano", como se usa en el presente documento, es un grupo compuesto de uno o dos anillos aromáticos, en el que al menos un anillo aromático es heteroarilo, con al menos un puente alifático entre dos posiciones no adyacentes del anillo aromático individual o entre los dos anillos aromáticos que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, y un puente alifático entre dos posiciones no adyacentes del anillo aromático individual o entre los dos anillos aromáticos que no contiene un heteroátomo. Los puentes alifáticos están en la orientación *meta* o *para* o *meta*, *para* (*meta* en un anillo aromático y *para* en el otro), y contienen entre 1 y 4 átomos, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, siendo los átomos restantes átomos de carbono. Los puentes alifáticos están opcionalmente sustituidos con un grupo oxo.
- "Hidrocarbilo" es un grupo alifático saturado o insaturado que contiene el número indicado de átomos de carbono. "Hidrocarbilo" se puede usar en combinación con otros grupos tales como carbamato, como en "mono- o di-hidrocarbilarbamato". Mono- o di-hidrocarbilarbamato incluyen grupos de fórmula $(\text{alquil}_1)\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ y $(\text{alquil}_1)\text{N}(\text{alquil}_2)(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, así como grupos en los que uno o ambos de los grupos alquilo están reemplazados por un grupo hidrocarburo que contiene enlaces carbono-carbono insaturados.
- Un "metaloceno" es un compuesto que consiste en dos grupos carbocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros unidos a un centro de metal, donde el metal es neutro o catiónico. Un ejemplo de metaloceno incluye, pero sin limitación, ferroceno.
- El término "mono- y/o di-alquilamino" indica grupos amino alquilo secundarios o terciarios, en los que los grupos alquilo son grupos alquilo seleccionados independientemente, como se define en el presente documento, que tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metil-propil-amino.
- "Mono- y/o di-alquilcarbamato" incluye grupos mono-alquilcarbamato de fórmula $(\text{alquil}_1)\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ o grupos dialquilcarboxamida de fórmula $(\text{alquil}_1)\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{alquil}_2)-$, en los que el punto de unión del sustituyente mono- o dialquilcarboxamida con la molécula que sustituye está en el nitrógeno del amino del carbamato. El término "mono y/o di-alquilcarbamato" también incluye grupos de fórmula $(\text{alquil}_1)\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ y $(\text{alquil}_1)\text{N}(\text{alquil}_2)(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, en los que el carbamato está unido covalentemente al grupo se sustituye por su átomo de oxígeno no ceto. Los grupos alquil_1 y alquil_2 son grupos alquilo seleccionados independientemente, que portan la definición de alquilo expuesta en la presente divulgación y que tienen el número indicado de átomos de carbono.
- "Mono- y/o di-alquilcarboxamida" indica un grupo mono-alquilcarboxamida de fórmula $(\text{alquil}_1)-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$ o un grupo dialquilcarboxamida de fórmula $(\text{alquil}_1)(\text{alquil}_2)-\text{N}(\text{C}=\text{O})-$, en el que el punto de unión del sustituyente mono- o dialquilcarboxamida con la molécula que sustituye está en el carbono del grupo carbonilo. El término "mono y/o di-alquilcarboxamida" también incluye grupos de fórmula $(\text{alquil}_1)(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ y $(\text{alquil}_1)(\text{C}=\text{O})(\text{alquil}_2)\text{N}-$, en los que el punto de unión es el átomo de nitrógeno. Los grupos alquil_1 y alquil_2 son grupos alquilo seleccionados independientemente, que tienen el número indicado de átomos de carbono. Asimismo "mono- y/o di-alquilsulfonamida" es cualquiera de un grupo mono-alquilsulfonamida de fórmula $(\text{alquil}_1)-\text{NH}(\text{SO}_2)-$, un grupo mono-alquilsulfonamida de fórmula $(\text{alquil}_1)-(\text{SO}_2)-\text{NH}-$, un grupo dialquilsulfonamida de fórmula $(\text{alquil}_1)(\text{alquil}_2)-\text{N}(\text{SO}_2)-$ y un grupo de fórmula $(\text{alquil}_1)-(\text{SO}_2)-(\text{alquil}_2)\text{N}-$.
- "Tioalquilo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido de forma covalente con el grupo que sustituye por un puente de azufre (-S-).
- El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o grupo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Cuando un grupo oxo sustituye restos aromáticos, el anillo parcialmente insaturado correspondiente sustituye al anillo aromático. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una piridona. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son permisibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretenden implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción y la posterior formulación en un agente terapéutico eficaz. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, se ha de entender que cuando se menciona el aminoalquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente en la estructura de núcleo está en la parte alquilo.
- Los grupos adecuados que pueden estar presentes en una posición "sustituida" incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoílo (tal como un grupo alcanoílo C_2-C_6); carboxamida; grupos alquilo (incluyendo grupos cicloalquilo) que tienen de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 8, o 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 8, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio, incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfino,

incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo, incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que incluyen grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 8, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; anillo que tiene 6 o más átomos de carbono y uno o más anillos, (por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo o similares, cada anillo bien sustituido o no sustituido aromático); arilalquilo que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo, siendo el bencilo un grupo arilalquilo ilustrativo; arilalcoxi que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono sobre el anillo, siendo el benciloxi un grupo arilalcoxi ilustrativo; o un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados con de 3 a aproximadamente 8 miembros por anillo y uno o más átomos de N, O o S, por ejemplo, cumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranoilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar además sustituidos, por ejemplo, con hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno y amino.

Una "forma de dosificación" significa una unidad de administración de un agente activo. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, inyecciones, suspensiones, líquidos, emulsiones, cremas, pomadas, supositorios, formas de inhalación, formas transdérmicas y similares.

Las "composiciones farmacéuticas" son composiciones que comprenden al menos un agente activo, tal como un compuesto o una sal de Fórmula I, y al menos otra sustancia, tal como un vehículo. Las composiciones farmacéuticas opcionales contienen uno o más agentes adicionales activos. Cuando se especifica, las composiciones farmacéuticas cumplen con las normas de GMP (buenas prácticas de fabricación) de la FDA de EE.UU. para fármacos para seres humanos y animales. Las "combinaciones farmacéuticas" son combinaciones de al menos dos agentes activos que se pueden combinar en una sola forma de dosificación o se proporcionan juntos en formas de dosificación separadas con las instrucciones de que los agentes activos se van a usar juntos para tratar un trastorno tal como la hepatitis C.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica mediante la elaboración de sales inorgánicas y orgánicas, no tóxicas, de adición de ácido o de base del mismo. Las sales de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de un compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Las sales de los presentes compuestos incluyen además solvatos de los compuestos y de las sales de compuestos.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales o de ácidos orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales de ácidos no tóxicos convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano-disulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC-(CH₂)_n-COOH, en el que n es 0-4 y similares. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., pág. 1418 (1985).

El término "vehículo" aplicado a composiciones/combinaciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona un compuesto activo.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición/combinación farmacéutica que, en general, es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

Un "paciente" es un animal humano o no humano en necesidad de tratamiento médico. El tratamiento médico puede incluir el tratamiento de una afección existente, tal como una enfermedad o un trastorno, el tratamiento profiláctico o preventivo, el tratamiento de diagnóstico. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente humano.

"Proporcionar" significa dar, administrar, vender, distribuir, transferir (con fines de lucro o no), fabricar, preparar compuestos o dispensar.

"Proporcionar un compuesto de Fórmula I con al menos un agente activo adicional" significa que el compuesto de Fórmula I y el/los agente/s activo/s adicional/es se proporcionan simultáneamente en una sola forma de dosificación, se proporcionan de forma concomitante en formas de dosificación separadas, o se proporcionan en formas de dosificación separadas para la administración separada durante una cierta cantidad de tiempo que está dentro del torrente sanguíneo de un paciente. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I y el agente activo adicional no necesitan ser prescritos para un paciente por el mismo profesional de atención médica. En ciertas realizaciones, el agente o agentes activos adicionales no tienen que requerir receta médica. La administración del compuesto de Fórmula I o el al menos un agente activo adicional puede ocurrir por cualquier vía apropiada, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas orales, líquidos orales, inhalación, inyección, supositorios o contacto tópico.

"Tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye proporcionar un compuesto de Fórmula I, ya sea como el único agente activo o junto con al menos un agente activo adicional suficiente para: (a) prevenir que se produzca una enfermedad o un síntoma de una enfermedad en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no ha sido diagnosticado de la misma (por ejemplo, incluyendo enfermedades que pueden estar asociadas con o causadas por una enfermedad primaria (como en la fibrosis hepática que puede producirse en el contexto de la infección crónica por el VHC); (b) inhibir la enfermedad, es decir detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. "Tratar" y "tratamiento" también significan proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, como el único agente activo o junto con al menos un agente activo adicional a un paciente que tiene o es susceptible de padecer una infección de hepatitis C.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición/combinación farmacéutica de la presente invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, por ejemplo, una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de una infección por hepatitis C. Por ejemplo, un paciente infectado con un virus de la hepatitis C puede presentar niveles elevados de ciertas enzimas hepáticas, incluyendo AST y ALT. Los niveles normales de AST son de 5 a 40 unidades por litro de suero (la parte líquida de la sangre) y los niveles normales de ALT son de 7 a 56 unidades por litro de suero. Una cantidad terapéuticamente eficaz es, por lo tanto, una cantidad suficiente para proporcionar una reducción significativa en los niveles elevados de AST y ALT o una cantidad suficiente para proporcionar un retorno de los niveles de AST y ALT al intervalo normal. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel detectable de virus o anticuerpos virales en la sangre, el suero o los tejidos del paciente. Un método para determinar la eficacia del tratamiento incluye la medición de los niveles de ARN del VHC mediante un método convencional para la determinación de los niveles de ARN viral, tal como el ensayo Roche TaqMan. En ciertas realizaciones preferidas, el tratamiento reduce los niveles de ARN del VHC por debajo del límite de cuantificación (30 UI/ml, medidos mediante el ensayo Roche TaqMan®) o más preferentemente por debajo del límite de detección (10 UI/ml, Roche TaqMan).

Un aumento o una reducción significativos del nivel detectable de virus o anticuerpos virales es cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica convencional de significación estadística tal como la prueba t de Student, en la que $p < 0,05$.

DESCRIPCIÓN QUÍMICA

La Fórmula I y la Fórmula II (mostradas a continuación) incluyen todas las subfórmulas de las mismas. En ciertas situaciones, los compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, por ejemplo, átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para los compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser además mezclas de diastereómeros. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, se ha de entender que se incluyen todos los isómeros ópticos y sus mezclas. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden ocurrir en formas *Z* y *E*, estando todas las formas isoméricas de los compuestos incluidas en la presente invención. En estas situaciones, los enantiómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o mediante la resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede realizar, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quirál.

Cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, la invención no se limita a uno cualquiera de los tautómeros específicos, sino que incluye todas las formas tautoméricas.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A

modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C .

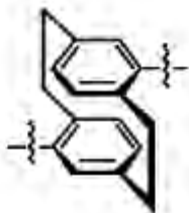
5 Ciertos compuestos se describen en el presente documento usando una fórmula general que incluye variables, por ejemplo, A, T, J y W. A menos que se especifique lo contrario, cada variable dentro de dicha fórmula se define independientemente de otras variables. Por lo tanto, si se dice que un grupo está sustituido, por ejemplo, con 0-2 R^* , entonces el grupo puede estar sustituido con hasta dos grupos R^* , y R^* en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^* . Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son permisibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Además de los compuestos y de las sales de Fórmula I descritos en el apartado del Sumario, la divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula I y composiciones/combinaciones farmacéuticas de dichos compuestos en las que las variables cumplen con cualquiera de las siguientes condiciones.

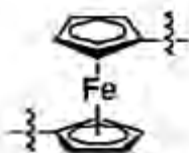
15 (ii) A es



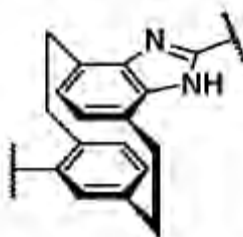
(iii) A es



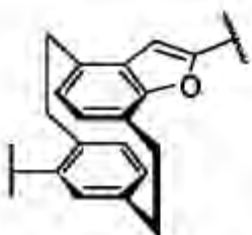
(iv) A es



20 (v) A es

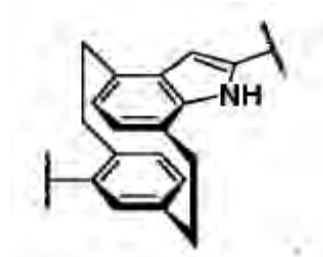


(vi) A es

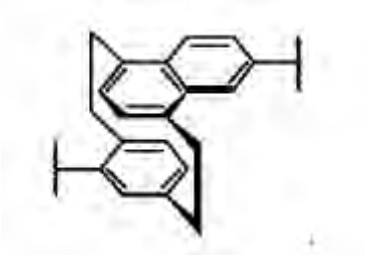


25

(vii) A es

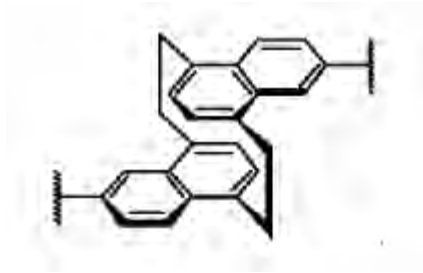


(viii) A es



5

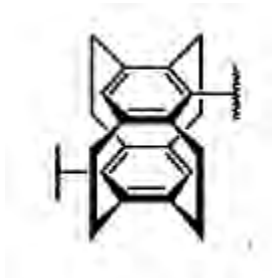
(ix) A es



(x) A es

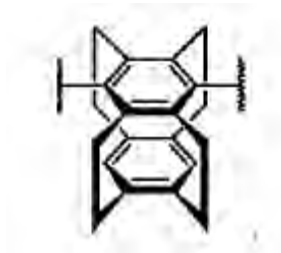


(xi) A es

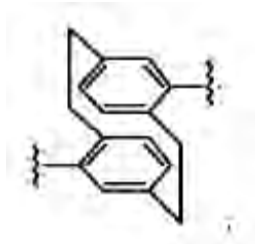


10

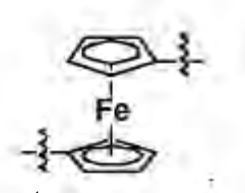
(xii) A es



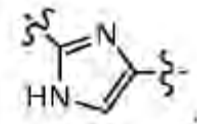
(xiii) A es



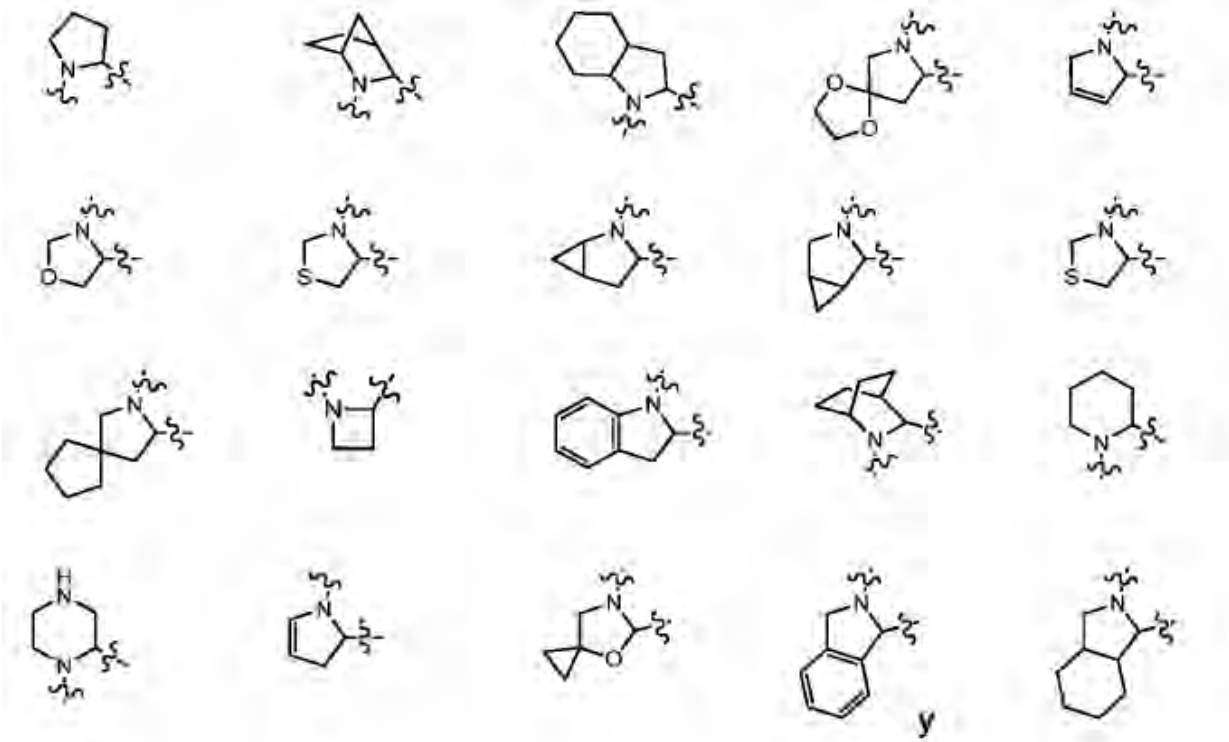
(xiv) A es



- 5 (xv) El compuesto contiene al menos un J^1 -W; y W es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
 (xvii) El compuesto contiene al menos un J^1 , y J^1 es

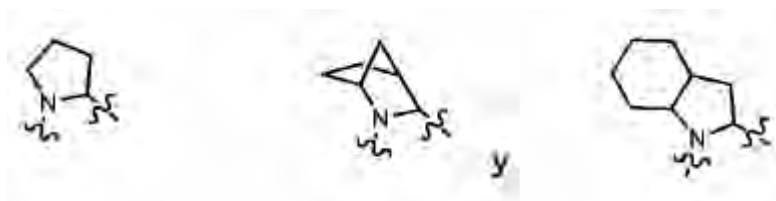


- 10 (xviii) El compuesto contiene al menos un J^2 , y J^2 es un grupo bencimidazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
 (xix) R se selecciona independientemente entre:



estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.
 (xx) R se selecciona independientemente entre:

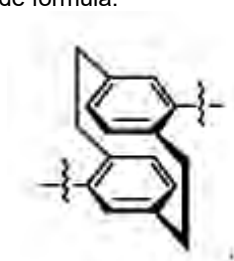
15



(xxi) T se selecciona independientemente entre alcanoílo C₂-C₆ sustituido con mono- y di-alquilcarbamato C₁-C₆, estando cada T opcionalmente sustituido con (tioalquil C₁-C₄)alquilo C₀-C₄.
 (xxii) También se incluyen compuestos y sales de fórmula T-R-J²-A-J²-R-T.

5

A, de la fórmula T-R-J²-A-J²-R-T, es un grupo de fórmula:



10

J² es un grupo heteroarilo de 8 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, estando J² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

15

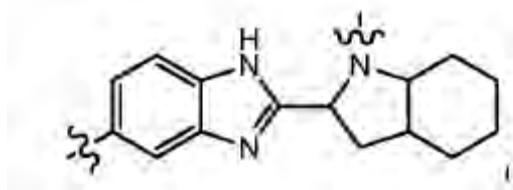
Cada R es un sistema de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros seleccionado independientemente que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono, estando el anillo bicíclico de 8 a 10 miembros saturado o conteniendo 1 enlace insaturado; y R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, haloalqueno C₁-C₂ y alquilsulfonilo C₁-C₂.

20

T² se selecciona independientemente en cada aparición entre alcanoílo C₂-C₆, alquilester C₁-C₆, alquileníster C₁-C₆, alquilsulfonamida C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alcanoílo C₂-C₆ sustituido con mono- o di-hidrocarbilarbamato C₁-C₆, alcanoílo C₂-C₆ sustituido con urea o mono- o di-alquilurea C₁-C₆ y alcanoílo C₂-C₆ sustituido con mono- o di-alquilcarboxamida C₁-C₆, estando cada T² opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes independientemente seleccionados entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, (mono- y di-alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, alquilo C₁-C₆, (tioalquil C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

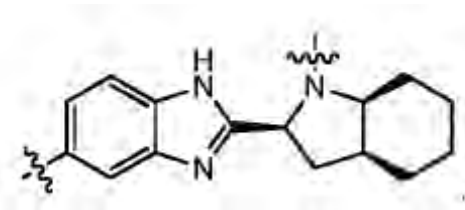
25

En ciertas realizaciones de xxii, se prefiere que -J²-R- sea un grupo de fórmula:



30

o, más particularmente,



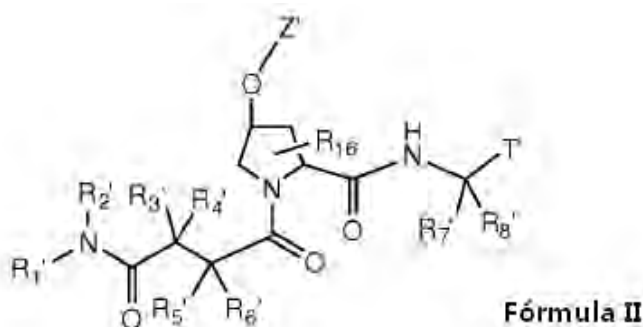
35

-J²-R- puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

En ciertas realizaciones de xxii, también se prefiere que T^2 sea alcanofilo C_2-C_6 sustituido con mono- o di-hidrocarbilarbarnato C_1-C_6 , estando T^2 opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes independientemente seleccionados entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_0-C_4 , (mono- y di-alquilamino C_1-C_4)alquilo C_0-C_4 , alquilo C_1-C_6 , (tioalquil C_1-C_4)alquilo C_0-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, haloalquilo C_1-C_2 y haloalcoxi C_1-C_2 .

Cualquiera de las condiciones anteriores para los compuestos de Fórmula I se puede usar conjuntamente para definir una fórmula subgenérica de Fórmula I, siempre y cuando se forme un compuesto estable. En la presente divulgación, se incluye la totalidad de dichas fórmulas subgenéricas.

Además de los compuestos y de las sales de Fórmula I descritos en el apartado de Sumario, la divulgación incluye composiciones y combinaciones de Fórmula I y Fórmula II, en la que la Fórmula II es:



En la Fórmula II, las variables R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_6' , R_7' , R_8' , R_{16} y T' portan las definiciones expuestas más adelante.

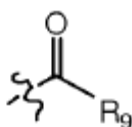
R_1' y R_2' están unidos, formando un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, anillo que está opcionalmente condensado con un fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, formando un sistema de anillos bicíclicos, estando cada anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros o sistema de anillos bicíclicos opcionalmente sustituido.

Para las variables $R_3'-R_8'$, se cumple una de las siguientes condiciones. R_3' , R_4' , R_5' y R_6' son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 ; y R_7' y R_8' están unidos, formando un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

R_3' , R_4' y R_6' son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 ; y R_8' es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y R_5' está unido a R_7' por una cadena de hidrocarburo C_6-C_{10} saturada o insaturada.

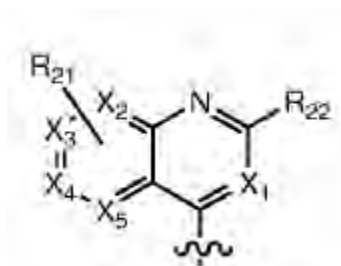
R_3' , R_4' y R_6' son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 ; y R_7' y R_8' están unidos, formando un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R_5' está unido al anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido formado por R_7' y R_8' por una cadena de hidrocarburo C_6-C_{10} saturada, parcialmente insaturada o insaturada.

T' es un grupo de fórmula:



R_9 es hidroxilo, amino, $-COOH$, $-NR_{10}R_{10}$, $-OR_{12}$, $-SR_{12}$, $-NR_{10}(S=O)R_{11}$ o $-NR_{10}SO_2R_{11}$. R_{11} y R_{12} son independientemente en cada aparición hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , (aril)alquilo C_0-C_2 , (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_2 , (heterocicloalquil)alquilo C_0-C_2 , o (heteroaril de 5 a 10 miembros)alquilo C_0-C_2 , estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , trifluorometilo y trifluorometoxi:

Z' es



donde X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ son independientemente N o CH, y no más de dos de X₁-X₅ son N.

R₂₁ representa de 0 a 3 grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CONH₂, -COOH, alquilo C₁-C₄, alcanoílo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

R₂₂ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CONH₂, -COOH, alquilo C₁-C₄, alcanoílo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, alquiléster C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₄; o R₂₂ es (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, (fenil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alcoxi C₀-C₂, (heteroaril de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₂, (heteroaril de 5 o 6 miembros)alcoxi C₀-C₂, naftilo, indanilo, (heterocicloalquil de 5 o 6)alquilo C₀-C₂, o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, estando cada uno sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

(i) halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, -COOH, -CONH₂, CH₃(C=O)NH-, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, -NR₈SO₂R₁₁, -C(O)OR₁₁, -NR₈COR₁₁, -NR₈C(O)OR₁₁, trifluorometilo, trifluorometoxi, y

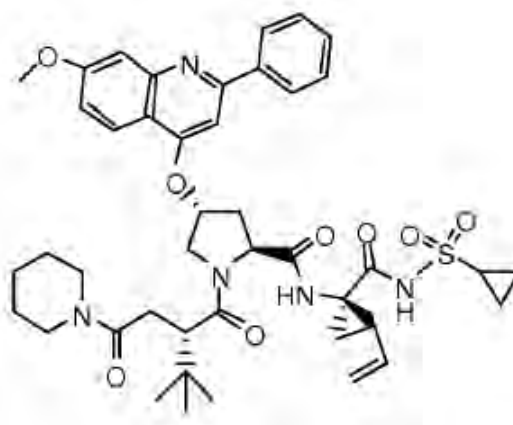
(ii) fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando cada uno sustituido con 0 o 1 o más de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₂; siendo R₈ hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, y R₁₁ como se ha definido anteriormente.

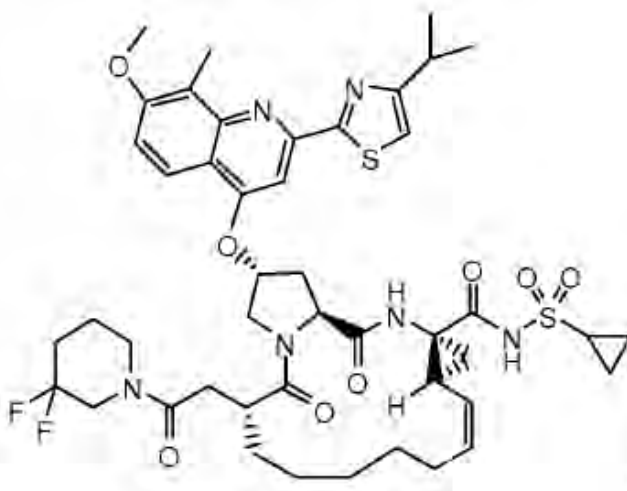
R₁₆ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

Cualquiera de las condiciones anteriores para los compuestos de Fórmula I pueden usarse en conjunto para definir una fórmula subgenérica de la Fórmula I, siempre que se produzca un compuesto estable, y todas dichas fórmulas subgenéricas están incluidas en la presente divulgación.

La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un compuesto de Fórmula I y un compuesto de Fórmula II. También se describen métodos de tratamiento que comprenden la administración de dichas composiciones/combinaciones a un paciente infectado con hepatitis C.

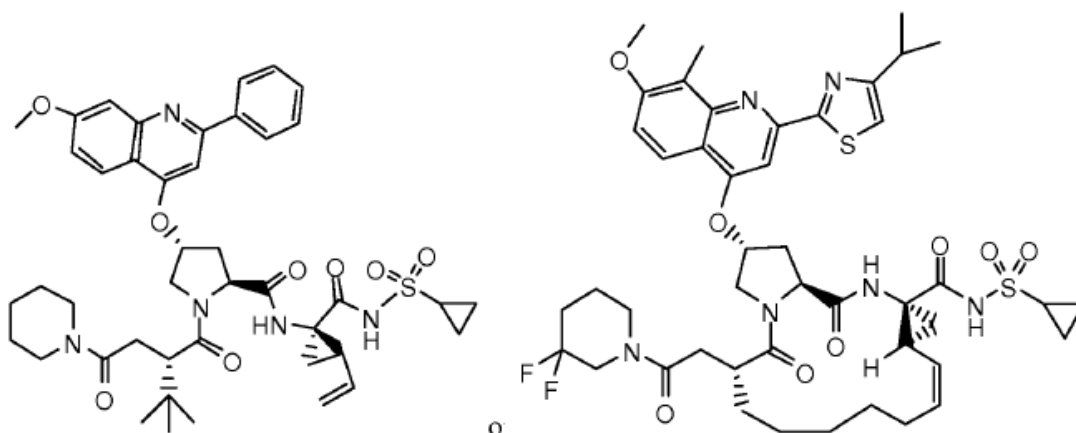
Por ejemplo, la divulgación incluye composiciones y combinaciones en las que el compuesto de Fórmula II es:





5 La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un compuesto de Fórmula I y un compuesto de Fórmula II. También describe métodos de tratamiento que comprenden la administración de dichas composiciones/combinaciones a un paciente infectado con hepatitis C.

Por ejemplo, la divulgación incluye composiciones y combinaciones en las que el compuesto de Fórmula II es



10 Los inhibidores de la proteasa NS3a de Fórmula II, útiles en las composiciones farmacéuticas y las combinaciones descritas en el presente documento se han desvelado previamente. La patente de EE.UU. n.º 7.906.619, expedida el 15 de marzo de 2011, enseña péptidos de 4-amino-4-oxobutanoílo. La patente .619 se destaca en particular para el apartado de Ejemplos, desde la columna 50 hasta la columna 85, que desvela los compuestos útiles en las composiciones/combinación con los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento.

15 La solicitud de patente de EE.UU. publicada n.º 2010-0216725, publicada el 26 de agosto de 2010, enseña péptidos de 4-amino-4-oxobutanoílo. La solicitud .725 se señala en particular para el apartado de Ejemplos desde la página 22 y hasta la página 100, que desvela compuestos útiles en las composiciones/combinación con los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento.

20 La solicitud de patente de EE.UU. publicada n.º 2010-0152103, publicada el 17 de junio de 2010, enseña análogos de cíclicos de péptidos de 4-amino-4-oxobutanoílo. La solicitud .103 se señala en particular para el apartado de Ejemplos desde la página 19 hasta la página 60, que desvela los compuestos útiles en las composiciones/combinación con los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento.

PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

30 Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden administrar como el producto químico puro, pero se administran preferentemente como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición/combinación farmacéutica puede

contener un compuesto o una sal de Fórmula I como el único agente activo, pero preferentemente contiene al menos un agente activo adicional. En ciertas realizaciones, se prefiere que el agente activo adicional sea un inhibidor de la proteasa NS3a, tal como un compuesto de sal de la Fórmula II. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación que contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula I y, opcionalmente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg de un agente activo adicional en una forma de dosificación unitaria. La composición farmacéutica también puede incluir una relación molar de un compuesto de Fórmula I y un agente activo adicional. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener una relación molar de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 4:1 de un inhibidor de la proteasa NS3a de la Fórmula II con respecto a un inhibidor de NS5a de Fórmula I.

Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización, sublingual, transdérmica, a través de la administración bucal, rectal, como una solución oftálmica o por otros medios, en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. La composición farmacéutica puede formularse como cualquier forma farmacéuticamente útil, por ejemplo, como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico o una solución oftálmica. Algunas formas de dosificación tales como comprimidos y cápsulas se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

Los vehículos incluyen excipientes y diluyentes, y deben ser de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja como para hacerlos adecuados para la administración al paciente que se esté tratando. El vehículo puede ser inerte o puede poseer ventajas farmacéuticas por sí mismo. La cantidad de vehículo empleada junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto.

Las clases de vehículos incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, agentes tampón, agentes colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, agentes de formación de comprimidos y agentes humectantes. Algunos vehículos pueden estar enumerados en más de una clase, por ejemplo, el aceite vegetal se puede usar como un lubricante en algunas formulaciones y como un diluyente en otras. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco y aceites vegetales. Se pueden incluir agentes activos opcionales en una composición farmacéutica que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto de la presente invención.

Las composiciones/combinaciones farmacéuticas se pueden formular para la administración oral. Estas composiciones contienen entre el 0,1 y el 99 % en peso de un compuesto de Fórmula I y, por lo general, al menos aproximadamente el 5 % en peso de un compuesto de la Fórmula. Algunas realizaciones contienen del aproximadamente 25 % en peso al aproximadamente 50 % en peso o del aproximadamente 5 % en peso al aproximadamente 75 % en peso del compuesto de la Fórmula.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Las composiciones/combinaciones farmacéuticas desveladas en el presente documento son útiles para tratar infecciones de hepatitis C en pacientes.

Se describen métodos de tratamiento de infecciones virales, incluyendo infecciones de hepatitis C, mediante el suministro de una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I a un paciente infectado con el virus de la hepatitis C. Un compuesto o una sal de Fórmula I se pueden proporcionar como el único agente activo o se pueden proporcionar junto con uno o más agentes activos adicionales. El compuesto o la sal de Fórmula I se pueden administrar junto con un compuesto o una sal de Fórmula II u otro inhibidor de la proteasa NS3a. La composición farmacéutica puede contener un compuesto de Fórmula I junto con un inhibidor de la NS5b y, opcionalmente, un agente activo adicional.

Una cantidad eficaz de una composición/combinación farmacéutica de la invención puede ser una cantidad suficiente para (a) inhibir la progresión de la hepatitis C; (b) causar una regresión de la infección de la hepatitis C; o (c) causar una cura de una infección de hepatitis C, de modo que el virus VHC o los anticuerpos de VHC ya no se puedan detectar en la sangre o en el plasma de un paciente previamente infectado. Una cantidad de una composición/combinación farmacéutica eficaz para inhibir el progreso o causar una regresión de la hepatitis C incluye una cantidad eficaz para detener el empeoramiento de los síntomas de la hepatitis C o reducir los síntomas experimentados por un paciente infectado con el virus de la hepatitis C. Como alternativa, una detención de la progresión o la regresión de la hepatitis C se pueden indicar mediante cualquiera de varios marcadores de la

enfermedad. Por ejemplo, la falta de aumento o la reducción de la carga viral de la hepatitis C o la falta de aumento o la reducción del número de anticuerpos contra el VHC que circulan en la sangre de un paciente son marcadores de la detención de la progresión o de la regresión de la infección por hepatitis C. Otros marcadores de la enfermedad de la hepatitis C incluyen los niveles de aminotransferasa, en particular, los niveles de las enzimas hepáticas AST y ALT. Los niveles normales de AST son de 5 a 40 unidades por litro de suero (la parte líquida de la sangre) y los niveles normales de ALT son de 7 a 56 unidades por litro de suero. Estos niveles normalmente serán elevados en un paciente infectado por el VHC. La regresión de la enfermedad suele estar marcada por el retorno de los niveles de AST y ALT al intervalo normal.

Los síntomas de la hepatitis C que puedan verse afectadas por una cantidad eficaz de una composición/combinación farmacéutica de la invención incluyen la disminución de la función del hígado, fatiga, síntomas similares a la gripe: fiebre, escalofríos, dolores musculares, dolor de las articulaciones y dolores de cabeza, náuseas, aversión a ciertos alimentos, pérdida de peso sin causas aparentes, trastornos psicológicos como la depresión, sensibilidad en el abdomen e ictericia.

"La función hepática" se refiere a una función normal del hígado, incluyendo, pero sin limitación, una función sintética incluyendo la síntesis de proteínas tales como las proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa y glutaminyltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica hepática, incluyendo el metabolismo de hidratos de carbono, el metabolismo de aminoácidos y amoníaco, el metabolismo hormonal y el metabolismo de los lípidos; la desintoxicación de fármacos exógenos; y una función hemodinámica, incluyendo hemodinámica portal y esplácnica.

Una cantidad eficaz de una composición/combinación farmacéutica descrita en el presente documento también proporcionará una concentración suficiente de los agentes activos en la concentración cuando se administra a un paciente. Una concentración suficiente de un agente activo es una concentración del agente en el organismo del paciente, que es necesaria para prevenir o combatir la infección. Dicha cantidad puede determinarse experimentalmente, por ejemplo, ensayando la concentración en sangre del agente, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad. La cantidad de un agente activo suficiente para inhibir la infección viral *in vitro* se puede determinar con un ensayo convencional para la infectividad viral tal como un ensayo basado en replicación, que ha sido descrito en la literatura.

En el presente documento, se incluyen composiciones/combinaciones farmacéuticas en las que se proporciona un compuesto o una sal de Fórmula I junto con uno o más agentes activos adicionales. En realizaciones preferidas, se proporciona un compuesto de Fórmula I junto con un inhibidor de la proteasa NS3a, ya sea en una sola composición farmacéutica o en formas de dosificación separadas con instrucciones para que el paciente use el compuesto de Fórmula I y el agente activo adicional juntos. Los compuestos de Fórmula II y los compuestos desvelados en la patente de EE.UU. n.º 7.906.619, la solicitud de patente de EE.UU. n.º 2010-0216725 y la solicitud de patente de EE.UU. n.º 2010-0152103, la mayoría de las cuales están dentro del alcance de la Fórmula II, son inhibidores de la proteasa NS3a adecuados para su uso en combinación con los compuestos y las sales de Fórmula I. En ciertas realizaciones, el agente activo (o los agentes activos) es/son un inhibidor de la proteasa del VHC o inhibidor de la polimerasa del VHC. Por ejemplo, el inhibidor de la proteasa puede ser telaprevir (VX-950) y el inhibidor de la polimerasa puede ser valopicitabina, o NM 107, el agente activo en el que se convierte la valopicitabina *in vivo*. En ciertas realizaciones, el al menos un agente activo adicional es ribavirina, interferón o conjugado de PEG-interferón alfa. En ciertas realizaciones, el al menos un agente activo adicional es ACH-1625 o ACH-2684.

De acuerdo con los métodos descritos, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I y al menos un agente activo adicional se pueden: (1) formular conjuntamente y administrarse o suministrarse simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrarse alternándose o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por cualquier otro régimen de terapia de combinación conocido en la técnica. Cuando se administran en terapia de alternancia, los métodos descritos pueden comprender administrar o suministrar el compuesto o la sal de Fórmula I y un agente activo adicional secuencialmente, por ejemplo, en una solución, emulsión, suspensión, comprimidos, píldoras o cápsulas separados, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosis eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia simultánea, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran juntas. También se pueden usar diversas secuencias de la terapia de combinación intermitente.

La divulgación proporciona las combinaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I descritos en el presente documento junto con uno cualquiera o una combinación de los siguientes compuestos y sustancias como un agente activo adicional:

Antifibróticos: IP-501 (InterMune).

Inhibidores de caspasas: IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals) y GS-9450 (Gilead).

Inhibidores de ciclofilina: por ejemplo, NIM811 (Novartis), SCY-635 (SCYNEXIS) y DEBIO-025 (Debiopharm).

Inhibidores de la monooxigenasa del citocromo P450: ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metil-pirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona,

sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944 y VX-497 (Merimebodib). Los inhibidores preferidos de CYP incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metil-pirazol, ciclosporina y clometiazol.

Glucocorticoides: hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona y dexametasona.

Inhibidores de la proteasa del VHC: por ejemplo, ACH-1625 y ACH-2684. La patente de EE.UU. n.º 7.906.619 se destaca en el presente documento por sus enseñanzas respecto a los compuestos anti-VHC. Las solicitudes de patente de EE.UU. n.º 12/635.270 en las páginas 52-167 y 12/635.049 en las páginas 43-92 se destacan en el presente documento por sus enseñanzas respecto a los compuestos anti-VHC ACH 1625 y 2684 ACH (Achillion), ABT-450 (Abbott), ACL-181 y AVL-192 (Avila), BI-335 (Boehringer Ingelheim), BMS-032 (Bristol Meyers Squibb), boceprevir (Merck), TMC-435, MK-7152 (Merck), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), R7227 (Intermune), VX-500 (Vertex), VX-950 (telaprevir, Vertex), VX-985 (Vertex), TMC-435 (Tibotec), GW-433908 (profármaco de Amprenavir, Glaxo/Vertex), indinavir (CRIXIVAN, Merck), ITMN-191 (Intermune/Array Biopharma), BILN 2061 (Boehringer-Ingelheim), TMC435350 (Tibotec/Medivir), BI 201335 (Boehringer Ingelheim), PHX-1766 (Phenomix), MK-7009 (Merck), nartaprevir (SCH900518, Schering).

Hematopoyetinas: hematopoyetina-1 y hematopoyetina-2. Otros miembros de la superfamilia de las hematopoyetinas tales como los diversos factores estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF, GM-CSF, M-CSF), Epo y SCF (factor de células madre).

Terapias homeopáticas: cardo de leche, silimarina, ginseng, glicirricina, raíz de regaliz, magnolia china, vitamina C, vitamina E, beta caroteno y selenio.

Compuestos inmunomoduladores: talidomida, IL-2, hematopoyetinas, inhibidores de IMPDH, por ejemplo, Merimepodib (Vertex Pharmaceuticals Inc.), interferón, incluyendo interferón natural (tal como OMNIFERON, Viragen y SUMIFERON, Sumitomo, una mezcla de interferones naturales), interferón alfa natural (ALFERON, Hemispherx Biopharma, Inc.), interferón alfa n1 de células linfoblastoides (WELLFERON, Glaxo Wellcome), interferón alfa oral, Peg-interferón, Peg-interferón alfa 2a (PEGASYS, Roche), interferón alfa 2a recombinante (ROFERON, Roche), interferón alfa 2b inhalado (AERX, Aradigm), Peg-interferón alfa-2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), interferón alfa 2b recombinante (INTRON A, Schering), interferón alfa 2b pegilado (PEGINTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), interferón beta-1a (REBIF Ares-Serono, Inc. y Pfizer), interferón alfa de consenso (INFERGEN, Intermune), interferón gamma-1b (ACTIMMUNE, Intermune, Inc.), interferón alfa despegilado, interferón alfa y sus análogos, y timosina alfa 1 sintética (ZADAXIN, SciClone Pharmaceuticals Inc.) e interferón Lambda (BMS).

Inmunosupresores: sirolimus (RAPAMUNE, Wyeth).

Interleucinas: (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12), LIF, TGF-beta, TNF-alfa) y otros factores de bajo peso molecular (por ejemplo, AcSDKP, pEEDCK, hormonas del timo y minicitocinas).

Potenciadores del interferón: EMZ702 (Transition Therapeutics).

Inhibidores de IRES: VGX-410C (VGX Pharma).

Anticuerpos monoclonales y policlonales: XTL-6865 (HEPX-C, XTL), HuMax-HepC (Genmab), inmunoglobina de la hepatitis C (humana) (CIVACIR, Nabi Biopharmaceuticals), XTL-002 (XTL), Rituximab (RITUXAN, Genentech/IDEC).

Análogos de nucleósidos: IDX-184 (Idenix), PSI-7977 y PSI-938 (Pharmasset), INX-189 (Inhibitex), R7128 (Roche), R7348 (Roche), GS-6620 (Gilead), TMC-649 (Tibotec), lamivudina (EPIVIR, 3TC, GlaxoSmithKline), MK-0608 (Merck), zalcitabina (HIVID, Roche US Pharmaceuticals), ribavirina (incluyendo COPEGUS (Roche), REBETOL (Schering), VILONA (ICN Pharmaceuticals) y VIRAZOLE (ICN Pharmaceuticals), isatoribina (Anadys Pharmaceuticals), ANA971 (Anadys Pharmaceuticals), ANA245 (Anadys Pharmaceuticals) y viramidina (ICN), un profármaco amidina de ribavirina. También se pueden emplear combinaciones de análogos de nucleósidos.

Inhibidores no nucleósidos: PSI-6130 (Roche/Pharmasset), ABT-333 y ABT-072 (Abbott), delavirdina (RESCRIPTOR, Pfizer), PF-868554 (Pfizer), GSK-852 (GlaxoSmithKline), IDX-325 (Idenix), ANA-598 (Anadys), VX-222 y VX-759 (Vertex), MK-3281 (Merck), BI-127 (Boehringer Ingelheim), BMS-325 (Bristol Meyers) y HCV-796 (Viropharm).

Inhibidores de NS4a: por ejemplo, ACH-1095. La solicitud de patente de EE.UU. n.º US2007/0004711 se destaca en el presente documento por sus enseñanzas respecto a los inhibidores del VHC y la solicitud de patente de EE.UU. n.º 12/125.554, en las páginas 45-90, se destaca en el presente documento por sus enseñanzas respecto a los inhibidores del VHC.

Inhibidores de NS4b: clemizol (Arrow Therapeutics).

Inhibidores de NS5a: A-382 (Flecha Therapeutics), BMS-790052 (BMS).

Inhibidores de NS5b: INX-181, IDX-375, MK-3281, PSI-7977, PSI-7851, PSI-938, RG-9190, VX-222 (Vertex) y BMS-791325 (Bristol Meyers Squibb).

Inhibidor de la proteína P7: amantadina (SYMMETREL, Endo Pharmaceuticals, Inc.).

Inhibidores de la polimerasa: Filibuvir (PF-00868554, Pfizer), NM283 (valopicitabina) (Idenix), JTK 003 (AKROS Pharma), VHC-796 (ViroPharma/Wyeth), IDX184 (Idenix), VCH-916 (Vertx), R7128 (PSI6130, Roche), R1626 (Roche), MK-3281 (Merck), PSI-7851 (Pharmasset), ANA598 (Anadys), BI207127 (Boehringer-Ingelheim), GS 9190 (Gilead).

Interferencia del ARN: ARNi SIRNA-034 (Sirna Therapeutics) e ISI 14803 (Isis Pharmaceutical/Elan).

Vacunas terapéuticas: IC41 (Intercell), IMN-0101 (Imnogenetics), GI 5005 (GlobelImmune), Chronvac-C (Tripep/Inovio), ED-002 (Imnogenetics), Hepavaxx C (ViRex Medical).

Agonistas del TNF: adalimumab (HIMURA, Abbott), entanercept (ENBREL, Amgen y Wyeth), infliximab

(REMICADE, Centocor, Inc.).

Inhibidores de tubulina: colchicina.

Moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato: FTY720 (Novartis).

Agonistas de TLR: ANA-975 (Anadys Pharmaceuticals), agonistas de TLR7 (Anadys Pharmaceuticals), CPG10101 (Coley) y agonistas de TLR9, incluyendo CPG 7909 (Coley).

Vacunas: VHC/MF59 (Chiron), IC41 (Intercell), E-1 (Innogenetics).

Los pacientes que reciben medicamentos para la hepatitis C normalmente reciben interferón junto con otro agente activo. Así pues, las combinaciones farmacéuticas en las que se proporciona un compuesto de la invención junto con un interferón, tal como interferón alfa 2a pegilado, como los agentes activos adicionales se incluyen como realizaciones. Del mismo modo, las combinaciones farmacéuticas en las que la ribavirina es un agente activo adicional se proporcionan en el presente documento.

Se describen métodos de inhibición de la replicación del VHC *in vivo* que comprenden proporcionar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I a un paciente infectado por el VHC, a una concentración del compuesto o de la sal de Fórmula I suficiente para inhibir la replicación del replicón de VHC *in vitro*. En este caso, la concentración incluye una concentración *in vivo*, tal como una concentración en sangre o plasma. La concentración de compuesto suficiente para inhibir la replicación del replicón de VHC *in vitro* puede determinarse a partir de un ensayo de la replicación del replicón tal como el ensayo proporcionado en el Ejemplo 9, en el presente documento.

Los métodos de tratamiento descritos incluyen proporcionar ciertas cantidades de dosificación de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I a un paciente. Los niveles de dosificación de cada agente activo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (aproximadamente de 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día). La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una sola forma de dosificación unitaria variará dependiendo del paciente tratado y del modo particular de administración. En ciertas realizaciones, se proporcionan de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula I y, opcionalmente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 mg de un compuesto de un agente activo adicional, por ejemplo, un inhibidor de la proteasa NS3a tal como un compuesto de Fórmula II, diariamente a un paciente. Se prefiere que cada forma de dosificación unitaria contenga menos de 1.200 mg de agente activo en total. La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad que se trate en particular. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos infecciosos, se prefiere una pauta posológica de 4 veces al día o menos, prefiriéndose en particular una pauta posológica de 1 o 2 veces.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta del paciente sometido a tratamiento.

FORMULACIONES ENVASADAS

Se describen métodos que comprenden proporcionar un compuesto o una sal de Fórmula I en un recipiente junto con instrucciones para el uso del compuesto para tratar a un paciente que padece una infección de hepatitis C.

En el presente documento, también se incluyen composiciones/combinaciones farmacéuticas envasadas. Dichas combinaciones envasadas incluyen un compuesto de Fórmula I en un recipiente junto con instrucciones para el uso de la combinación para tratar o prevenir una infección viral tal como una infección de hepatitis C, en un paciente.

La composición/combinación farmacéutica envasada puede incluir uno o más agentes activos adicionales. En ciertas realizaciones, el agente activo adicional es un inhibidor de la proteasa NS3a, tal como un compuesto de Fórmula II.

La combinación farmacéutica envasada puede incluir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I y el agente activo adicional proporcionados simultáneamente en una sola forma de dosificación, de forma concomitante en formas de dosificación separadas o proporcionados en formas de dosificación separadas para la administración separada en una cierta cantidad de tiempo que está dentro del tiempo en el que tanto el compuesto de Fórmula I como el agente activo adicional se encuentran dentro del torrente sanguíneo del paciente.

La combinación farmacéutica envasada puede incluir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I, proporcionado en un recipiente con un agente activo adicional proporcionado en el mismo o distinto recipiente, con instrucciones para usar la combinación para tratar una infección por VHC en un paciente.

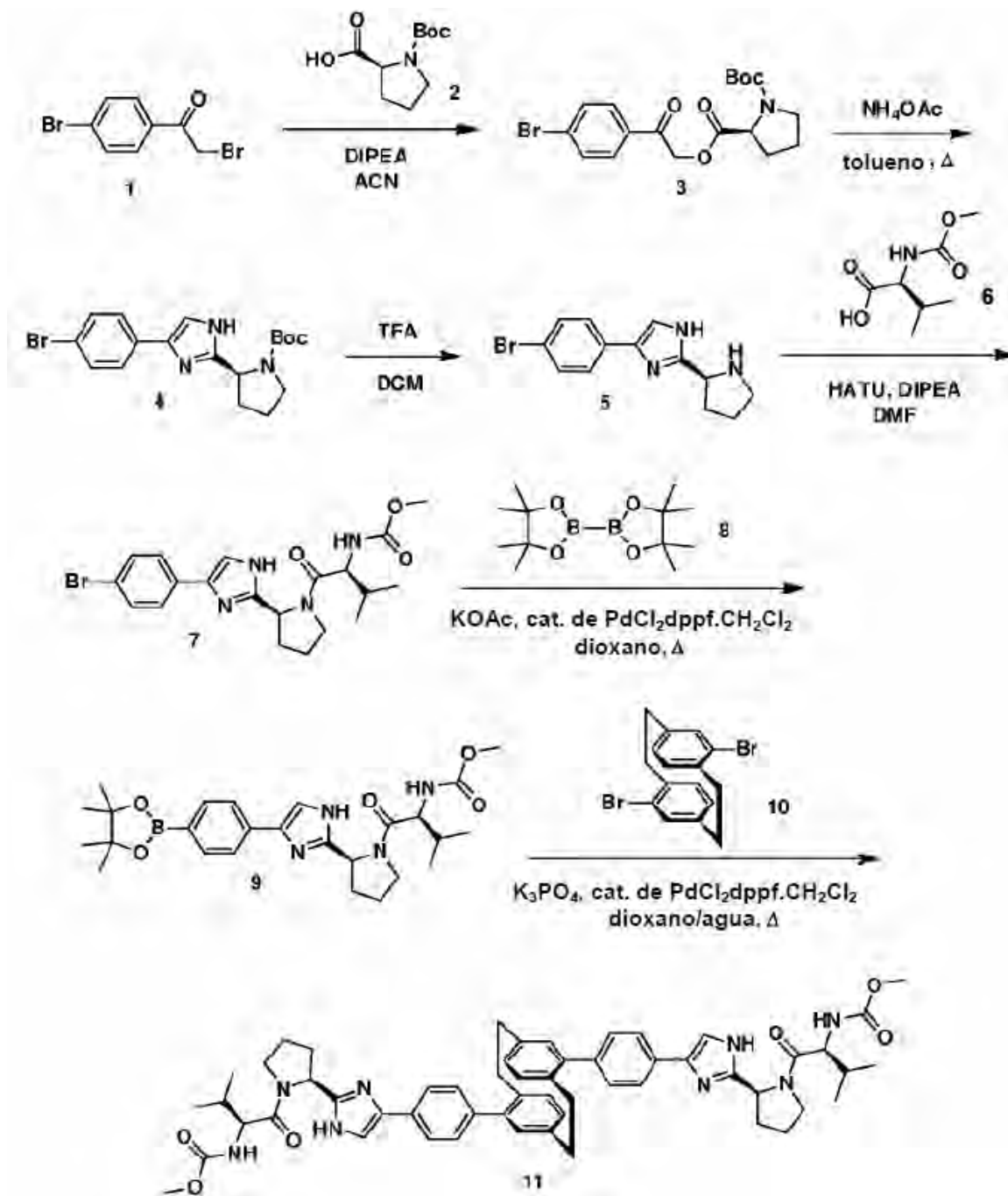
Ejemplos**ABREVIATURAS**

- 5 Las siguientes abreviaturas se usan en los esquemas de reacción y en los ejemplos de síntesis que se presentan a continuación. Esta lista no pretende ser una lista exhaustiva de las abreviaturas usadas en la solicitud, pues también se pueden usar abreviaturas convencionales adicionales, que son conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica, en los esquemas de síntesis y en los ejemplos.
- 10 Ac acetilo
ACN acetonitrilo
ac. acuoso
BOC *t*-butoxicarbonilo
DCM diclorometano
- 15 DIEA *N,N*-diisopropiletilamina
DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina
DME 1,2-dimetoxietano
DMF *N,N*-dimetilformamida
dppf 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
- 20 EDCl clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
Et etilo
Et₂O éter dietílico
FCC cromatografía en columna ultrarrápida
HATU hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
- 25 MTBE metil-*terc*-butiléter
PTLC cromatografía en capa fina preparativa
TA temperatura ambiente
TEA trietilamina
TFA ácido trifluoroacético
- 30 THF tetrahidrofurano
TPP trifenilfosfina.

CONSIDERACIONES GENERALES

- 35 Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo una atmósfera de gas argón seco usando material de vidrio secado en horno y disolventes anhidros. El progreso de las reacciones y la pureza de los compuestos diana se determinaron usando uno de los dos siguientes métodos de HPLC: (1) columna AQUITY UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm de Waters con una elución isocrática de 0,24 min de agua:acetonitrilo a 90:10 que contiene ácido fórmico al 0,05 %, seguida de una elución en gradiente lineal de 4,26 min de 90:10 a 10:90 a un caudal de 1,0 ml/min con detección UV (PDA), ELS y MS (SQ en modo APCI) (método 1); y (2) columna AQUITY UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm de Waters con una elución isocrática de 0,31 min de agua:acetonitrilo a 95:5 que contiene ácido fórmico al 0,05 %, seguida de una elución en gradiente lineal de 17,47 min de 95:5 a 5:95 a un caudal de 0,4 ml/min con detección UV (PDA), ELS y MS (SQ en modo APCI) (método 2).
- 40
- 45 Los compuestos diana se purificaron mediante HPLC de fase inversa preparativa usando una columna YMC Pack Pro C18, 5 µm, 150 x 20 mm con una elución isocrática de 0,35 min de agua:acetonitrilo a 95:5 que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %, seguida de una elución de gradiente lineal de 23,3 min de 95:5 a 5:95, a un caudal de 18,9 ml/min con UV y la recogida de fracciones basada en la masa.
- 50

ESQUEMA DE SÍNTESIS GENERAL



5 EJEMPLO 1. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 10

El Compuesto 10 se preparó mediante bromación de [2.2]paraciclofano como se ha perfilado anteriormente (Reich, H. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3527-3533; Reich, H. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3534-3543). Los compuestos 1, 2, 6, 8 y 10 se pueden obtener de fuentes comerciales. Los compuestos 3-7 y 9 se prepararon usando métodos de síntesis generales conocidos en la técnica.

10

EJEMPLO 2. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 11

Se irradió una mezcla desoxigenada (argón) de 9 (284,2 mg), 10 (52,3 mg), K_3PO_4 (248,1 mg) y $\text{PdCl}_2\text{dppf.CH}_2\text{Cl}_2$ (7,4 mg) en dioxano/agua (5,5 ml/0,55 ml) en un microondas durante 2 horas a 80 °C. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el sólido restante se extrajo con DCM. Este material bruto se purificó por PTLC (placas de vidrio de 20 cm x 20 cm x 2.000 μm ; eluidas con DCM:EtOAc:MeOH 45:50:5 v/v/v, $R_f = 0,28$), dando 75,3 mg de

15

11. La pureza de 11 se determinó mediante HPLC de fase inversa analítica usando un gradiente de elución de 3,5 min de concentraciones crecientes de ACN en agua (10-90 %) que contenían ácido fórmico al 0,05 % con un caudal de 1,0 ml/min en una columna AQUITY UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm de Waters con detección UV (PDA), ELS y MS (SQ en modo APCI). HPLC: t_R = 1,57 min (98 % de pureza). MS m/z calculado para $C_{56}H_{64}N_8O_6$ ([M]⁺), 945; encontrado, 946 ([M + 1]⁺).

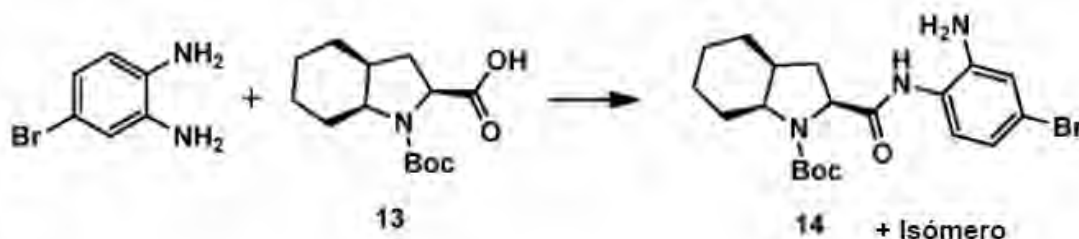
EJEMPLO 3. SÍNTESIS DE DIMETIL((2S,2'S)-((2S,2'S,3AS,3A'S,7AS,7A'S)-2,2'-(5,5'-(TRICICLO[8.2.2.2^{4,7}]HEXADECA-4,6,10,12,13,15-HEXAEN-5,11-DIÍL)BIS(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5,2-DIÍL)BIS(OCTAHIDRO-1H-INDOL-2,1-DIÍL)BIS(3-METIL-1-OXOBUTAN-2,1-DIÍL))DICARBAMATO (20)

Etapa 1



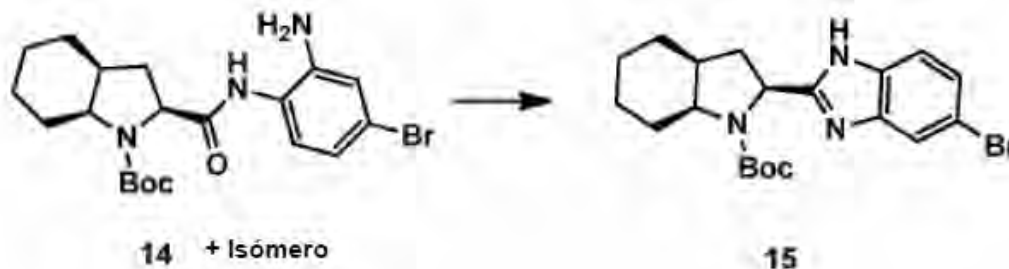
A una solución agitada de ácido (2R,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-carboxílico (250 g, 1,0 equiv) (12) en THF (3 l) y agua (1,5 l) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución acuosa enfriada de NaOH 2,5 M (1 l). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a la misma temperatura. Después, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,3 equiv) gota a gota, manteniendo la temperatura a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 12 h. Se lavó la mezcla de reacción con MTBE (3 veces). Se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Se secaron capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad, dando ácido (2R,3aS,7aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)octahidro-1H-indol-2-carboxílico (368 g) (13).

Etapa 2



A una solución agitada de 4-bromo-1,2-diaminobenceno (23,1 g, 1,2 equiv), ácido (2R,3aS,7aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)octahidro-1H-indol-2-carboxílico (26,9 g, 1,0 equiv) 13 y EDCI (23,6 g, 1,2 equiv) en ACN (600 ml) a 0 °C, se añadió DIEA (21,5 ml, 1,3 equiv) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h más tras finalizarse la adición. Se añadió agua (1,2 l) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se recogió el sólido en polvo (14), se lavó con agua y se secó para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional (39,1 g).

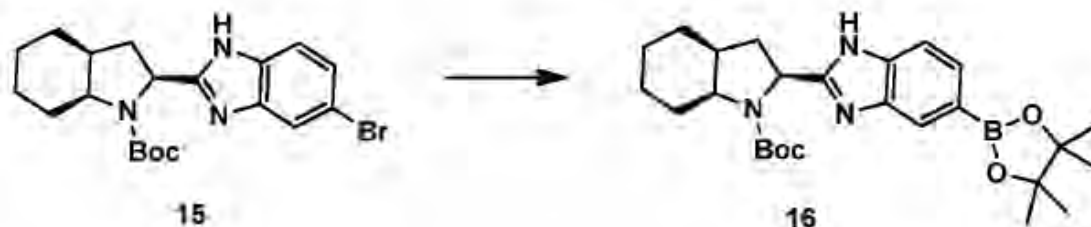
Etapa 3



Se disolvió una mezcla isomérica (14) de 2-((2-amino-4-bromofenil)carbamoil)octahidro-1H-indol-1-carboxilato (2S,3aS,7aS)-*tert*-butílico y 2-((2-amino-5-bromofenil)carbamoil)octahidro-1H-indol-1-carboxilato (2S,3aS,7aS)-*tert*-butílico (160 g, 0,36 mol) en ácido acético (480 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C hasta que se consumieron los materiales de partida (a juzgar por el análisis LC-MS). Se enfrió la reacción hasta la TA y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo restante en acetato de etilo (500 ml) y se añadió cuidadosamente

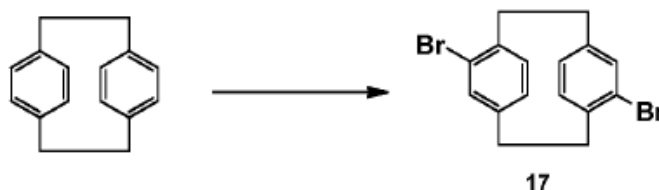
amoníaco acuoso (100 ml). Se añadió más agua (100 ml), y se separó y se recogió la capa orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (200 ml), seguida de salmuera (200 ml), y se secó sobre MgSO₄. Se concentró la solución y se purificó el residuo restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo), proporcionando 2-(6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)octahidro-1*H*-indol-1-carboxilato (2*S*,3*aS*,7*aS*)-*tert*-butílico (15) (140 g).

Etapa 4



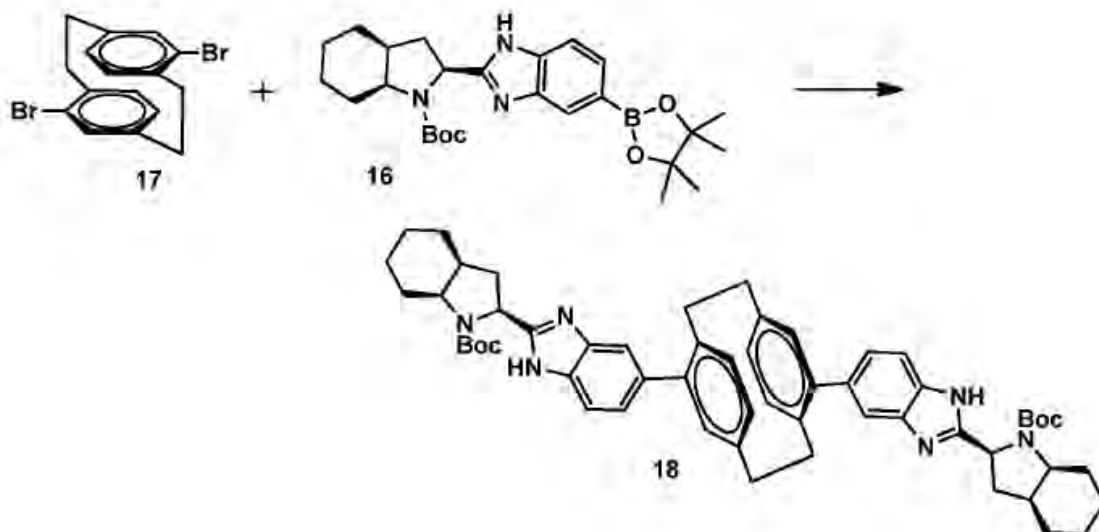
10 Bajo una atmósfera de argón, se calentó una mezcla de 2-(6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)octahidro-1*H*-indol-1-carboxilato (2*S*,3*aS*,7*aS*)-*tert*-butílico (15) (30 g, 1,0 equiv), bis(pinacolato)diborano (27,2 g, 1,5 equiv), acetato de potasio (21 g, 3,0 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (5,7 g, 0,098 equiv) en 1,4-dioxano anhidro (300 ml) a 80-90 °C durante ~ 4 h (hasta que la reacción se completó a juzgar por LC-MS). Se diluyó la mezcla de reacción enfriada (TA) con acetato de etilo (300 ml), se agitó con carbón activado (60 g) durante 1 h y se filtró a través de un lecho corto de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, y la espuma de color pardo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo, 5:1 → 1:2 v/v), dando 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)octahidro-1*H*-indol-1-carboxilato (2*S*,3*aS*,7*aS*)-*tert*-butílico en forma de un sólido blanquecino (16).

20 Etapa 5



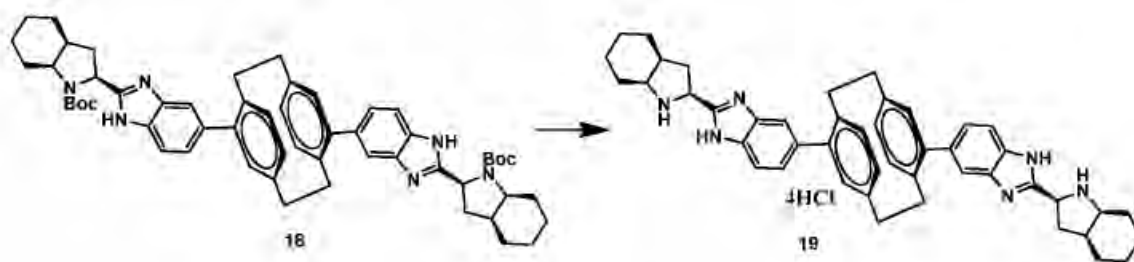
25 Se agitó una mezcla de Br₂ (82,8 g) y polvo de hierro (4,6 g) en DCM (1,6 l) a TA durante 1 h. A esta mezcla, se añadió, en una porción, una suspensión de [2.2]paraciclofano (200 g, 1,0 equiv) en DCM. Se calentó la mezcla resultante a reflujo y se añadió lentamente una solución de Br₂ (228 g) en DCM (400 ml) durante un período de 3 h. Una vez completada dicha adición, se siguió sometiendo la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar hasta TA con agitación durante la noche, se lavó con Na₂S₂O₃ ac. al 5 % p/v (2 l) y agua (2 l), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El producto bruto sólido aislado se disolvió en tolueno caliente (1,2 l, ~100 °C), se dejó enfriar lentamente durante la noche hasta TA con agitación y se enfrió adicionalmente hasta 5 °C durante 3 h. Se recogió el sólido resultante y se lavó con tolueno frío (~100 ml), proporcionando 4,16-dibromo[2.2]paraciclofano (17) (83 g). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, TA): δ 2,79-3,00 (m, 4H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 2H).

Etapa 6



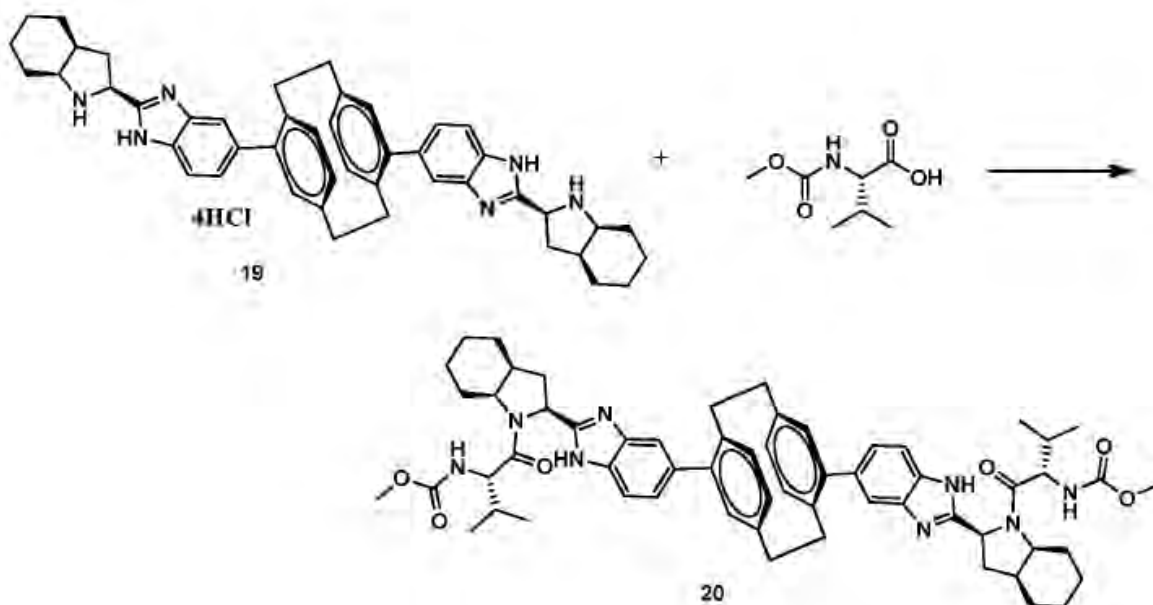
5 Bajo una atmósfera de argón, se calentó una mezcla de 4,6-dibromo[2.2]paraciclofano (17) (20 g, 1,0 equiv), 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)octahidro-1H-indol-1-carboxilato (2S,3aS,7aS)-terc-butílico (64 g, 2,5 equiv), Cs₂CO₃ (16) (44,5 g, 2,5 equiv), Pd(PPh₃)₄ (3,16 g, 0,05 equiv), DMF (500 ml) y agua (25 ml) a 130 °C durante ~2-3 h (hasta que la reacción se hubo completado a juzgar por LC-MS). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (30 g) con capas de Celite. Se lavó dicho lecho corto con DMF (2 x 50 ml) y se añadieron los filtrados combinados a agua agitada (2,5 l), dando un precipitado de color amarillo pálido. Se recogió este sólido por filtración, se lavó con agua (1 l) y ACN (500 ml) y se disolvió en una mezcla de DCM (250 ml) y MeOH (25 ml). A esta solución, se añadió ACN (250 ml) para generar una suspensión fina, que después se concentró a presión reducida a 30-35 °C para eliminar ~150 ml de disolvente. Se añadió otra porción de ACN (500 ml), y se eliminó más disolvente (~100 ml) a presión reducida a 40-45 °C. Se recogió el sólido por filtración y se secó al vacío, dando 2,2'-(5,5'-(triciclo[8.2.2.2^{4,7}])hexadeca-4,6,10,12,13,15-hexaen-5,11-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)bis(octahidro-1H-indol-1-carboxilato) (2S,2'S,3aS,3a'S,7aS,7a'S)-di-terc-butílico en forma de un polvo amarillo pálido (33,8 g).

Etapa 7



20 A una solución enfriada (0 °C) de 2,2'-(5,5'-(triciclo[8.2.2.2^{4,7}])hexadeca-4,6,10,12,13,15-hexaen-5,11-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)bis(octahidro-1H-indol-1-carboxilato) (18) (20,33 g, 1,0 equiv) en DCM/MeOH (4/1 v/v, 200 ml), se añadió una solución de HCl 4 N/dioxano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se concentró a presión reducida, dando un polvo de color amarillo pálido (19) (21,7 g). Se secó el sólido obtenido al vacío hasta que dejó de detectarse MeOH residual mediante análisis espectroscópico de RMN de ¹H. Este material secado a fondo se usó directamente en el siguiente etapa.

Etapa 8

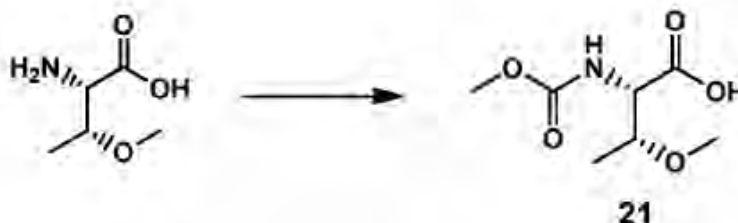


5 A una mezcla de ácido (S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (10 g, 2,3 equiv), HOBt monohidratado (8,8 g, 2,3 equiv) y ACN (50 ml) a TA, se añadió EDCI (11,14 g, 2,3 equiv). Después de agitar 5 min, se añadió esta mezcla de ácido activado a una solución de la sal de clorhidrato (19) anterior (21,7 g) y DIEA (32 ml, 7,2 equiv) en DMF (250 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA hasta que la reacción se hubo completado a juzgar por el análisis LC-MS (~4 h) y luego se vertió en agua (1,2 l) con agitación. Se recogió el precipitado por filtración, se agitó en ACN/agua (4:1 v/v, 500 ml) durante la noche, se recogió de nuevo por filtración y se secó al vacío, dando ((2S,2'S)-((2S,2'S,3aS,3a'S,7aS,7a'S)-2,2'-(5,5'-(tricyclo[8.2.2.2^{4,7}]hexadeca-4,6,10,12,13,15-hexaen-5,11-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(octahidro-1H-indol-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato dimetílico (20) (22,62 g).

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,20-1,60 (m, 6H), 1,65-2,10 (m, 12H), 2,31 (m, 2H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,54-2,76 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,57 (sa, 6H), 4,07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,34 (m, 2H), 5,28 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,51 (sa, 2H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (s, 2H).

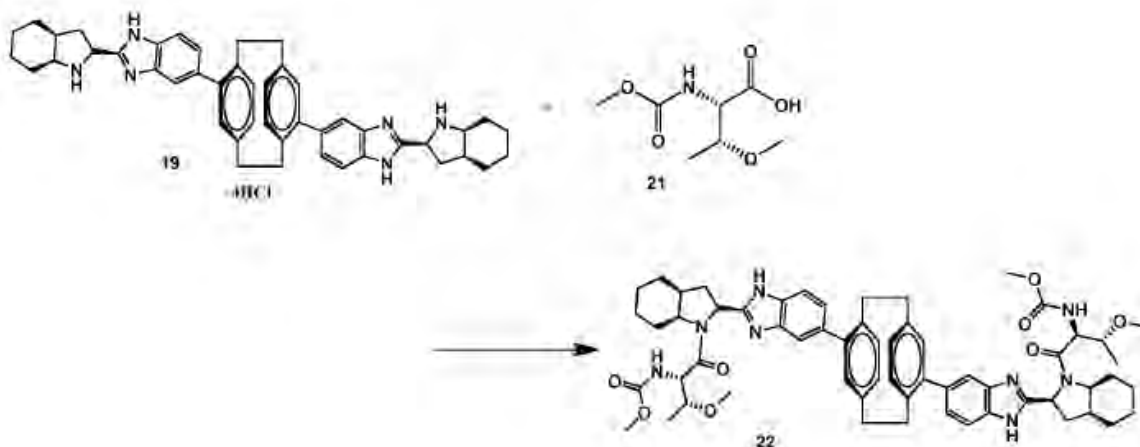
20 EJEMPLO 4. SÍNTESIS DE ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3AS,3A'S,7AS,7A'S)-2,2'-{5,5'-(TRICICLO[8.2.2.2^{4,7}]HEXADECA-4,6,10,12,13,15-HEXAEN-5,11-DIÍL)BIS(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5,2-DIÍL)BIS(OCTAHIDRO-1H-INDOL-2,1-DIÍL))BIS(3-METOXI-1-OXOBUTAN-2,1-DIÍL)DICARBAMATO DIMETÍLICO (22)

25 Etapa 1



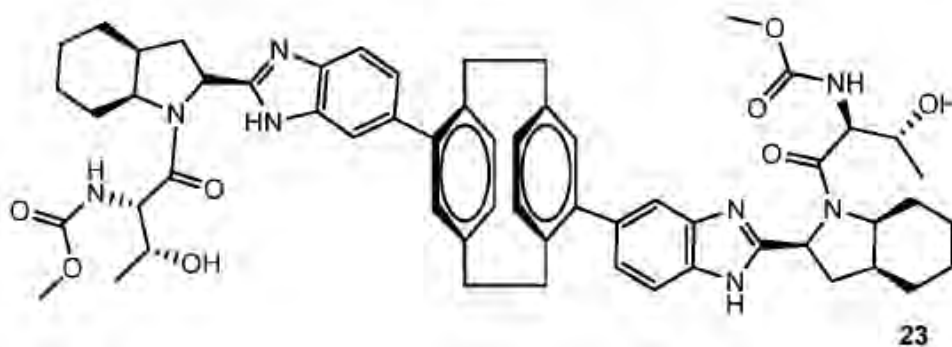
30 Se disolvió O-metil-L-treonina (25 g, 0,19 mol) en 1,4-dioxano (125 ml), y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió una solución ac. de NaOH 2 M (22,5 g, 0,56 mol, 3 equiv) a la mezcla de reacción, seguida de clorocarbonato de metilo (17,4 ml, 0,22 mol, 1,2 equiv) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 16 h. Se lavó la mezcla de reacción con acetato de etilo (500 ml). Se acidificó la capa acuosa con HCl 3 N (hasta pH 2) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando el producto en bruto (23 g). Se añadió acetato de etilo (46 ml) al producto en bruto y se calentó a 80 °C, obteniéndose una solución transparente. Se enfrió dicha solución hasta 0 °C. Se filtró el sólido obtenido y se secó, proporcionando el producto deseado puro (21) (18,75 g).

Etapa 2



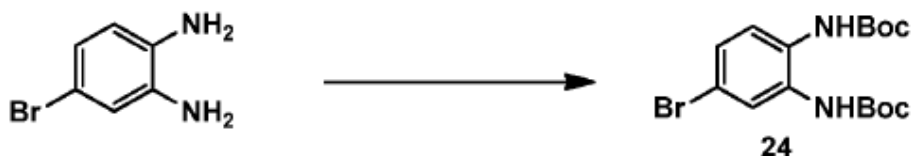
5 Se añadió DIEA (32,8 ml, 0,192 mol) gota a gota a una mezcla de la sal clorhidrato anterior (32,0 g, 0,0384 mol), Moc-O-metil-L-treonina (18,3 g, 0,0960 mol) y HATU (36,5 g, 0,09604 mol) en DMF (160 ml) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA, se agitó durante 16 h y se vertió en agua (1,6 l). Se recogió el sólido resultante por filtración y se disolvió en DCM (500 ml). Se lavó esta solución con agua (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, dando ((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*,3*aS*,3*a*'*S*,7*aS*,7*a*'*S*)-2,2'-(5,5'-(tricyclo[8.2.2.2^{4,7}]hexadeca-4,6,10,12,13,15-hexaen-5,11-diil)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-5,2-diil)bis(octahidro-1*H*-indol-2,1-diil)bis(3-metoxi-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato (22) (30 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TA): δ 0,91-1,04 (m, 6H), 5,5 1,21-1,59 (m, 6H), 1,64-1,88 (m, 6H), 1,90-2,07 (m, 4H), 2,23-2,49 (m, 6H), 2,62 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,57 (s, 6H), 4,15 (t aparente, J = 8,0 Hz, 2H), 4,47 (m, 2H), 5,16 (t aparente, J = 8,5 Hz, 2H), 6,52 (t aparente, J = 8,5 Hz, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,71 (t aparente, J = 6,0 Hz, 2H), 7,64-7,79 (m, 4H),

20 EJEMPLO 5. SÍNTESIS DE ((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*,3*aS*,3*a*'*S*,7*aS*,7*a*'*S*)-2,2'-(5,5'-(TRICYCLO[8.2.2.2^{4,7}]HEXADECA-4,6,10,12,13,15-HEXAEN-5,11-DIIL)BIS(1*H*-BENZO[*D*]IMIDAZOL-5,2-DIIL)BIS(OCTAHIDRO-1*H*-INDOL-2,1-DIIL)BIS(3-METOXI-1-OXOBUTAN-2,1-DIIL)DICARBAMATO DIMETÍLICO (23)

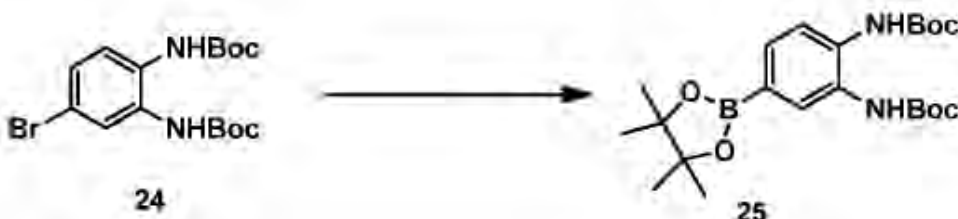


25 Se preparó ((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*,3*aS*,3*a*'*S*,7*aS*,7*a*'*S*)-2,2'-(5,5'-(tricyclo[8.2.2.2^{4,7}]hexadeca-4,6,10,12,13,15-hexaen-5,11-diil)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-5,2-diil)bis(octahidro-1*H*-indol-2,1-diil)bis(3-hidroxi-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato dimetílico de manera análoga a la descrita anteriormente para la síntesis de ((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*,3*aS*,3*a*'*S*,7*aS*,7*a*'*S*)-2,2'-(5,5'-(tricyclo[8.2.2.2^{4,7}]hexadeca-4,6,10,12,13,15-hexaen-5,11-diil)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-5,2-diil)bis(octahidro-1*H*-indol-2,1-diil)bis(3-metoxi-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato dimetílico. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TA): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TA): δ 0,95-1,04 (m, 6H), 1,20-1,56 (m, 6H), 25 1,64-1,85 (m, 6H), 1,90-2,09 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,32-2,49 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,69 (m, 2H), 4,06 (t aparente, J = 7,5 Hz, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 30 6,44-6,57 (m, 2H), 6,68-6,87 (m, 4H), 7,23-7,35 (m, 4H), 7,53-7,78 (m, 4H).

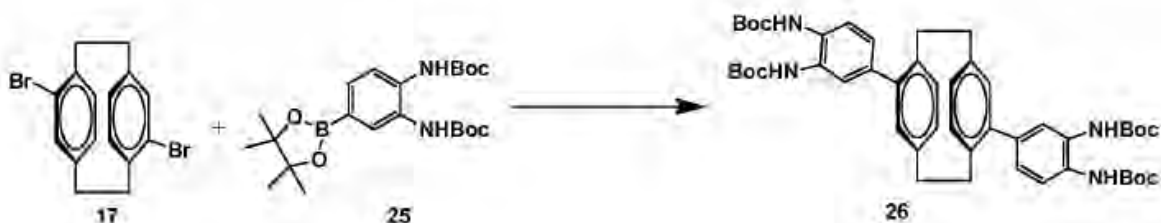
EXAMPLE 6. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 29 MEDIANTE LA VÍA DE SÍNTESIS DE TETRAAMINA

Etapa 1

5 Se disolvió 1,2-diamino-4-bromobenceno (10 g, 0,053 mol) en DCM (150 ml), y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de NaOH (50 ml, 2,5 mol) gota a gota a la misma temperatura. Después de 15 min, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (58 g, 0,26 mol) gota a gota a la misma temperatura. Entonces, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 1:1 v/v), dando el producto deseado (18 g).

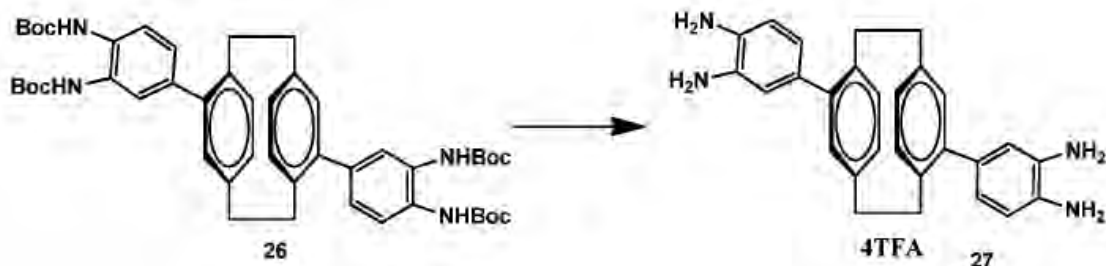
Etapa 2

15 Bajo una atmósfera de argón, se calentó una mezcla de (4-bromo-1,2-fenilen)dicarbamato di-*terc*-butílico (24) (18 g, 0,046 mol), bis(pinacolato)diboro (17,7 g, 0,070 mol), acetato de potasio (13,66 g, 0,14 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (3,8 g, 0,0046 mol) en 1,4-dioxano (360 ml) a 85 °C durante 16 h. Después, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y el material restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 80:20 v/v), dando el producto deseado (25) (16,0 g).

Etapa 3

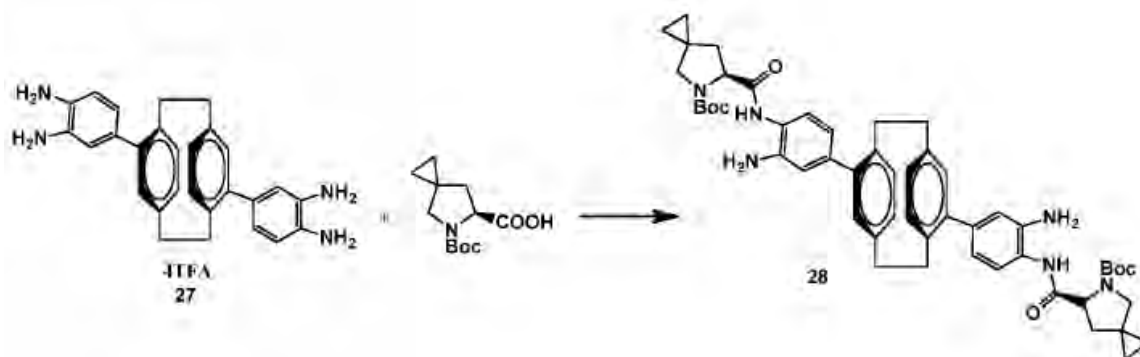
25 Bajo una atmósfera de argón, se calentó una mezcla de 4,16-dibromo[2.2]paraciclofano (17) (6 g, 0,014 mol), (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-fenilen)dicarbamato di-*terc*-butílico (17,78 g, 0,032 mol), solución acuosa de Cs₂CO₃ (15,98 g, 0,049 mol, en 66 ml de agua) y Pd(PPh₃)₄ (1,33 g, 0,0016 mol) en un tubo sellado a 80 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (250 ml) y se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con agua. Se purificó este material en bruto mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 6:4 v/v), proporcionando el producto deseado (26) (5,0 g).

Etapa 4



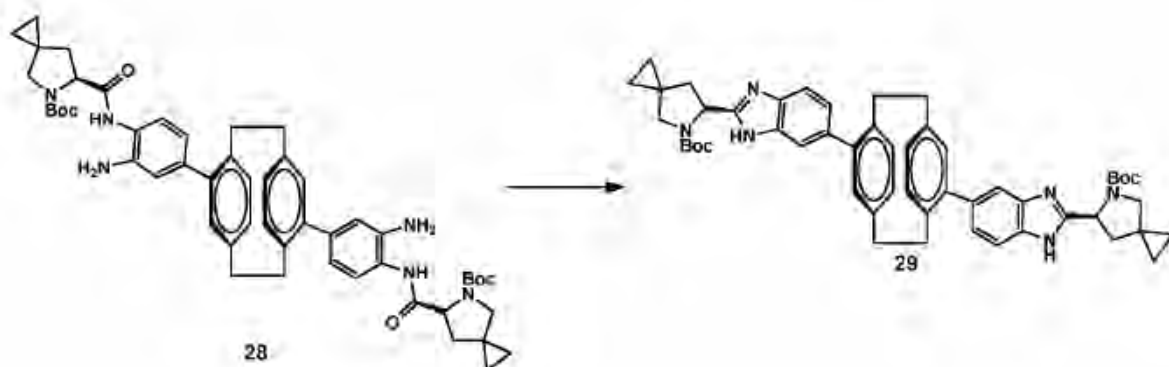
5 Se añadió el producto protegido con tetra Boc anterior (26) (10 g) a TFA (100 ml) a 0-5 °C. Una vez finalizada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la TA y se agitó durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se evaporó junto con DCM (3 x 50 ml). El material en bruto (27) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5



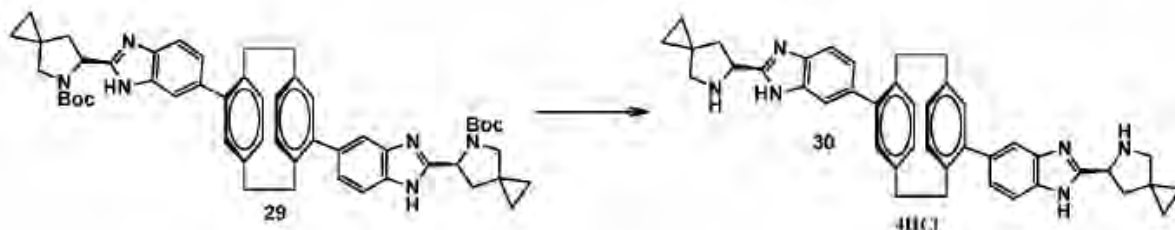
10 Se añadió DIEA (1 ml, 0,0125 mol) gota a gota a una mezcla enfriada (0 °C) de ácido (S)-5-(*tert*-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-6-carboxílico (0,5 g, 0,00057 mol), HOBt (0,35 g, 0,0026 mol), EDCI (0,5 g, 0,0026 mol) y la sal de TFA (27) anterior (0,343 g, 0,0014 mol) en DMF (5 ml) a 0 °C. Una vez finalizada la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se recogió el precipitado (28) por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, dando el producto deseado (0,32 g).

Etapa 6



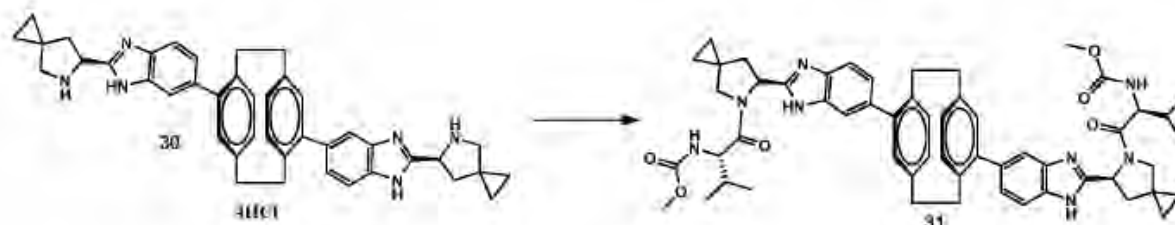
20 Se añadió ácido acético (5 ml) al producto de diamida anterior (28) (0,32 g, 0,00035 mol), y se calentó a 45 °C durante 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción y el residuo se diluyó con acetato de etilo (95 ml), después se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (2 x 25 ml) y agua (2 x 30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, dando el producto deseado (29) (0,2 g).

Etapa 7



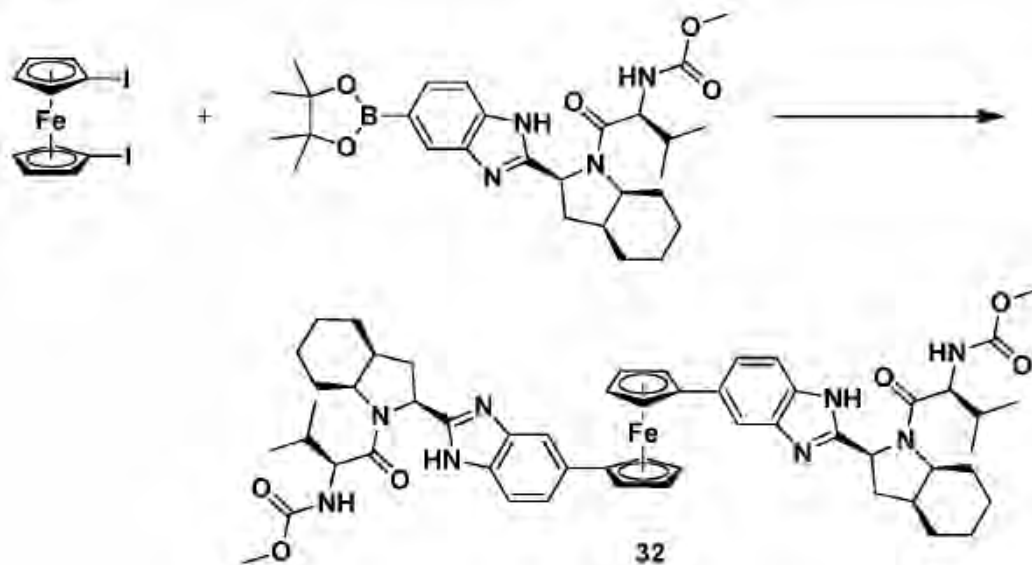
5 Se disolvió el producto protegido con Boc anterior (0,09 g) en DCM (0,9 ml), y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota HCl 4 N/dioxano (0,9 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. A continuación, se eliminaron las sustancias volátiles al vacío y se evaporaron junto con DCM (3 x 50 ml). El material en bruto restante (30) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8



10 Se disolvió la sal clorhidrato (30) anterior (0,011 g, 0,0000141 mol, 1,0 equiv) en DMF (1 ml), y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución enfriada, se añadieron ácido (S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (0,0062 g, 0,000033 mol, 2,5 equiv), HOBt (0,0044 g, 0,000033 mol, 2,5 equiv) y EDCI (0,0063 g, 0,000033 mol, 2,5 equiv).
 15 Después, se añadió DIEA (0,02 ml, 0,00013 mol, 10 equiv) gota a gota a la misma temperatura. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la TA y se agitó durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (25 ml) y se recogió el sólido precipitado por filtración, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, dando el producto deseado (31) (3 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TA): δ 0,91-1,04 (m, 6H), 1,21-1,59 (m, 6H), 1,64-1,88 (m, 6H), 1,90-2,07 (m, 4H), 2,23-2,49 (m, 6H), 2,62 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,57 (s, 6H), 4,15 25 (t aparente, J = 8,0 Hz, 2H), 4,47 (m, 2H), 5,16 (t aparente, J = 8,5 Hz, 2H), 6,52 (t aparente, J = 8,5 Hz, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,71 (t aparente, J = 6,0 Hz, 2H), 7,64-7,79 (m, 4H).

EJEMPLO 7. SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE NS5A DE FERROCENO (32)

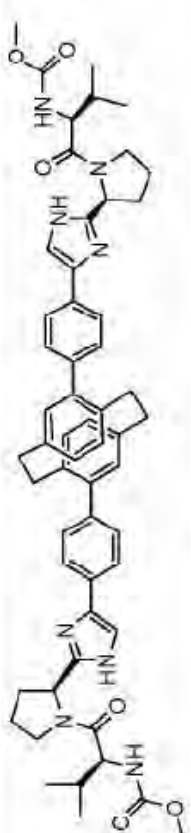
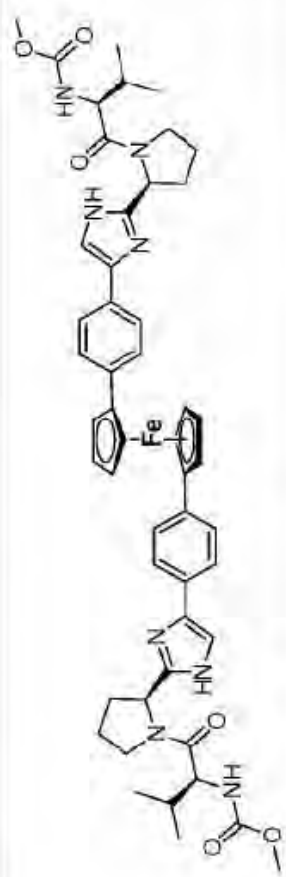
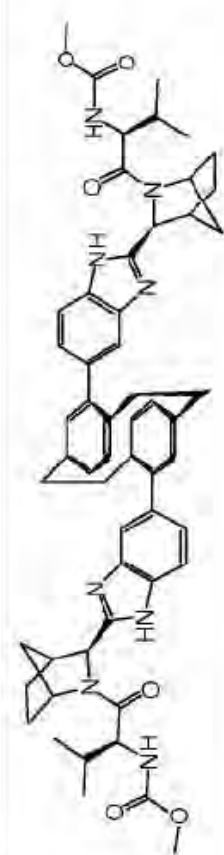
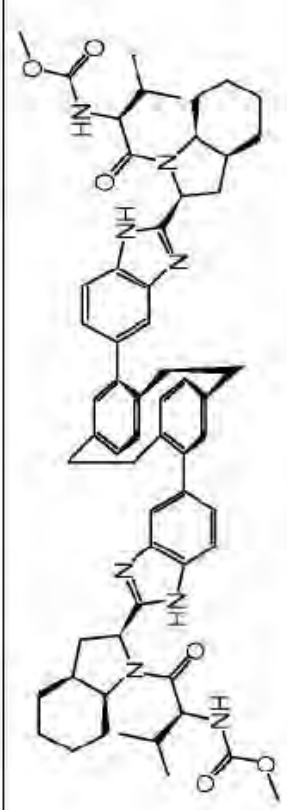


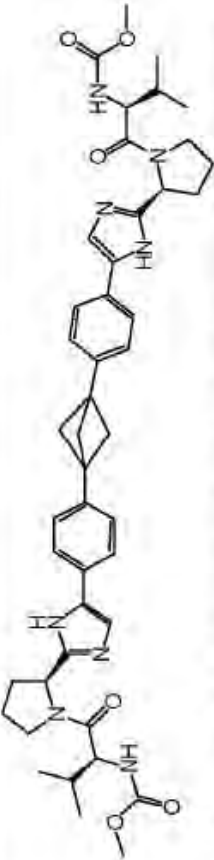
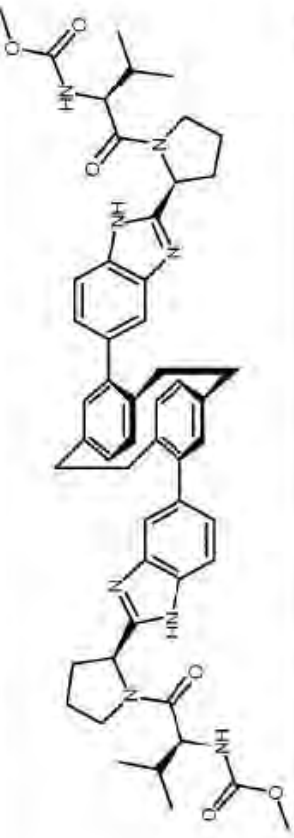
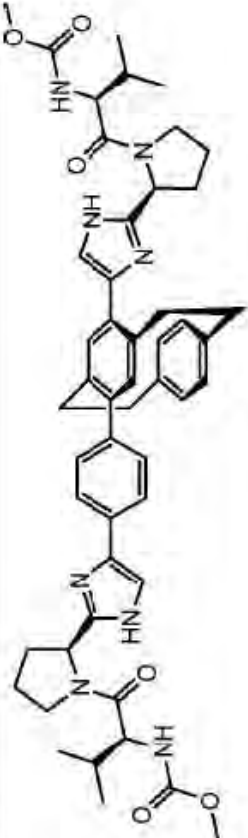
25 Los compuestos de ferroceno se preparan mediante el método descrito en Butler, I. R., *et al.*, "A Convenient Preparation of Iodoferrocenes," *Polyhedron* (1993) 12: 129-131. A una solución agitada de 1,1'-diyodoferroceno

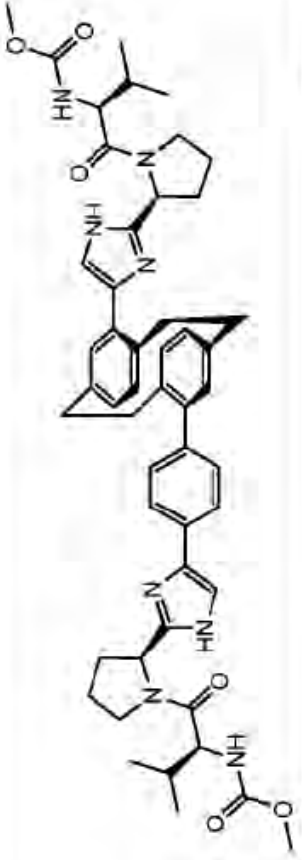
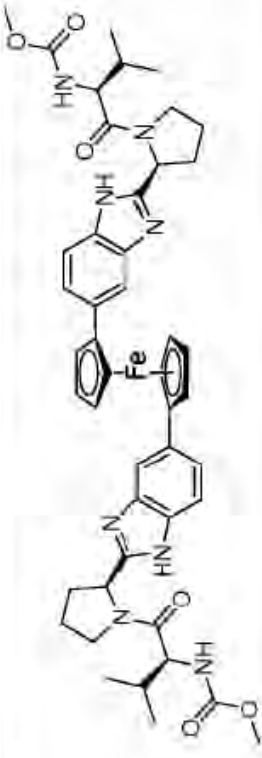
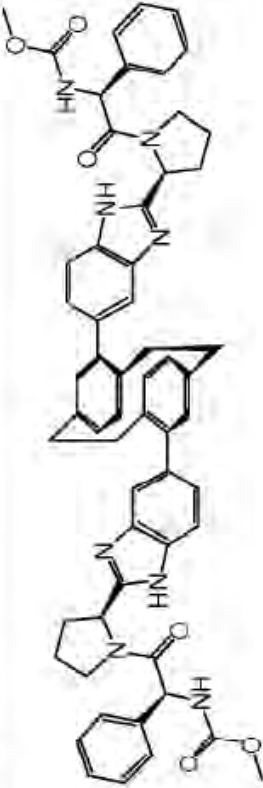
(220 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió ((S)-3-metil-1-oxo-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)octahidro-1*H*-indol-1-il)butan-2-il)carbamato metílico (1,1 g, 4 equiv), K₃PO₄ (853 mg, solución ac. 2 M, 8 equiv) y PdCl₂dppf (49 mg, 12 % molar) bajo una atmósfera de argón. Se sometió la mezcla resultante a irradiación de microondas (CEM Discover System) a 80 °C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa, dando el producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato (43 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 27 °C): δ 0,63 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,78 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,13-1,49 (m, 6H), 1,55-1,87 (m, 10H), 1,95 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,18 (m, 4H), 4,37 (m, 2H), 4,67 (m, 4H), 5,10 (dd, J = 10,0 Hz, 7,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 2H).

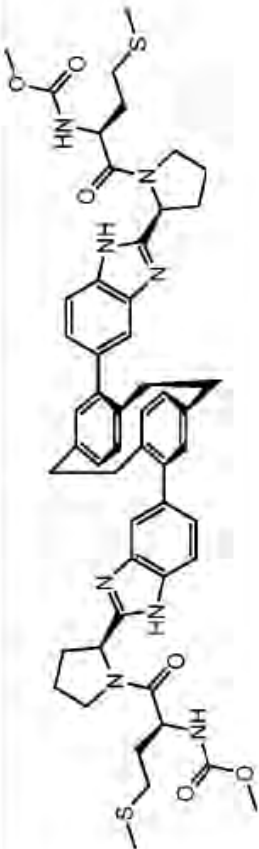
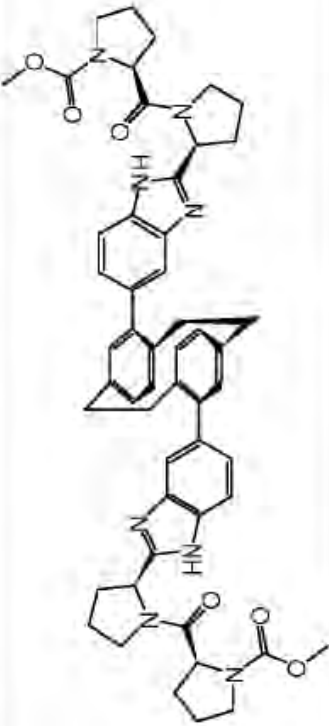
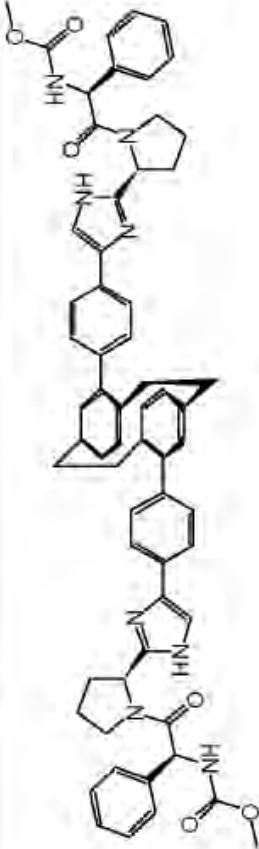
EJEMPLO 8. COMPUESTOS ADICIONALES DE FÓRMULA I

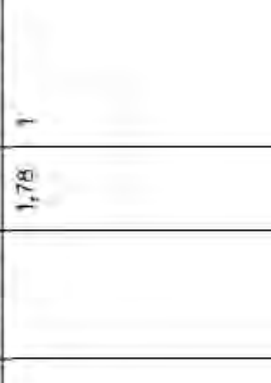
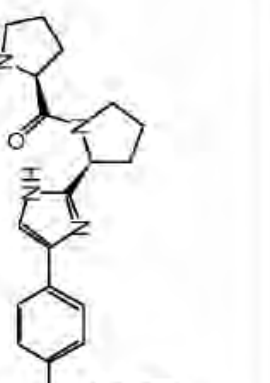
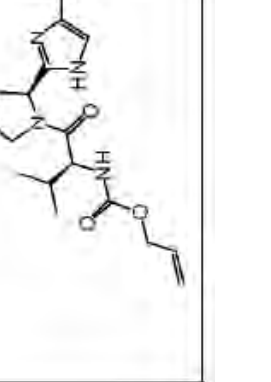
Los siguientes compuestos se preparan mediante los métodos expuestos en los Ejemplos 1-6.

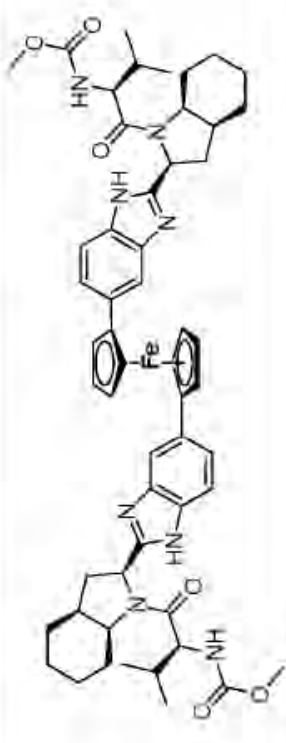
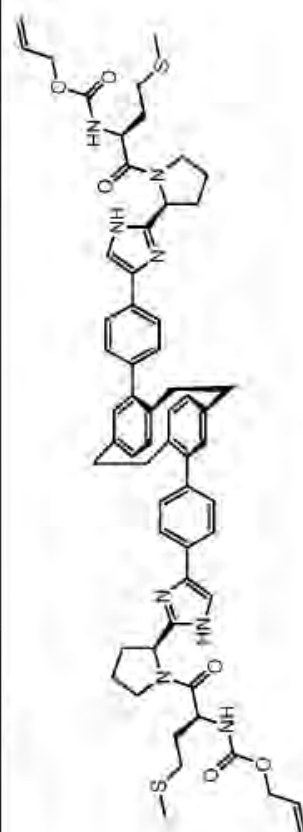
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
40		0,00012		1,57	1	945
41		<0,0032	0,00781	1,67	1	923
42		<0,0032	0,0044	2,15	1	945
43		0,00285		2,96	1	1001

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
44	 <p>((2S,2'S)-(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(benciclo[1,1,1]pentan-1,3-dilbis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-5,2-dil))bis(pirrolidin-2,1-dil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-dil))dicarbamato dimetilico</p>	0,00406		1,35	1	805
45		<0,0032		1,93	1	893
46		<0,00317		1,68	1	870

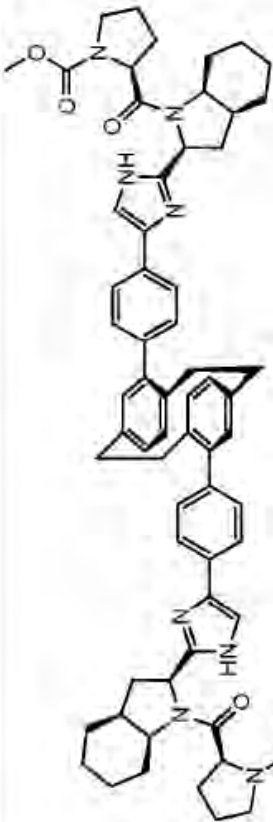
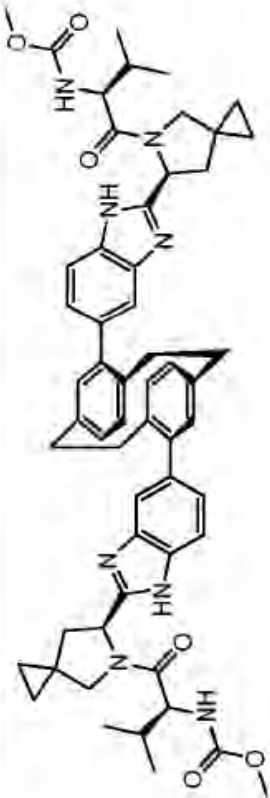
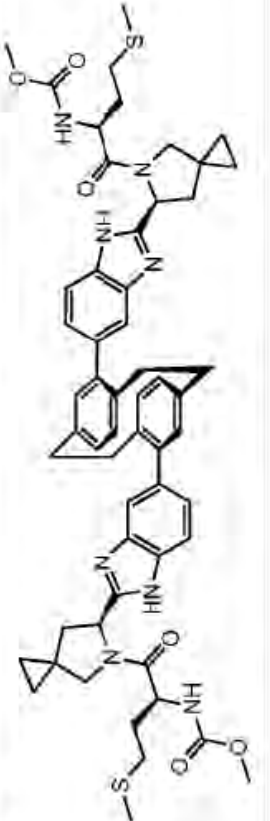
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
47		0,00502		1,67	1	870
48		<0,00317		6,06	2	871
49		0,0102		1,94	1	962

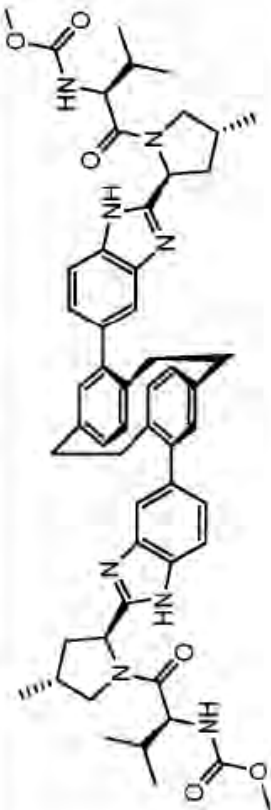
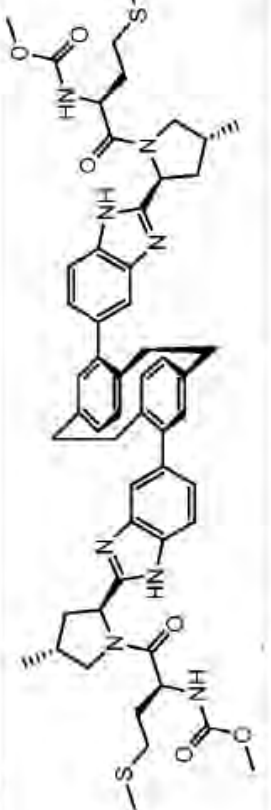
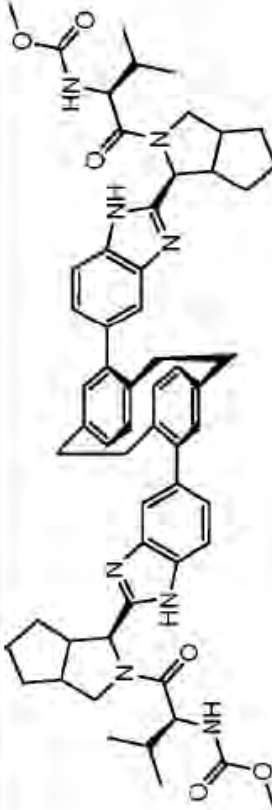
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
50		0,00841		1,8	1	957
51		>1		1,62	1	889
52		0,00983		1,88	1	1014

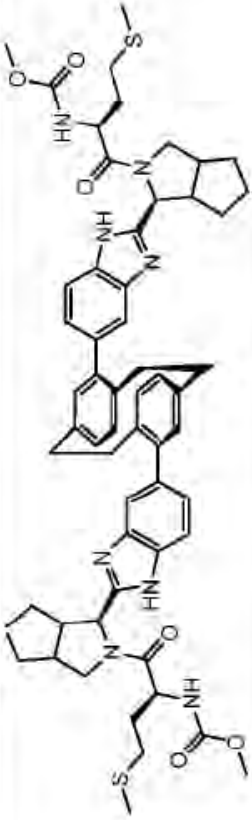
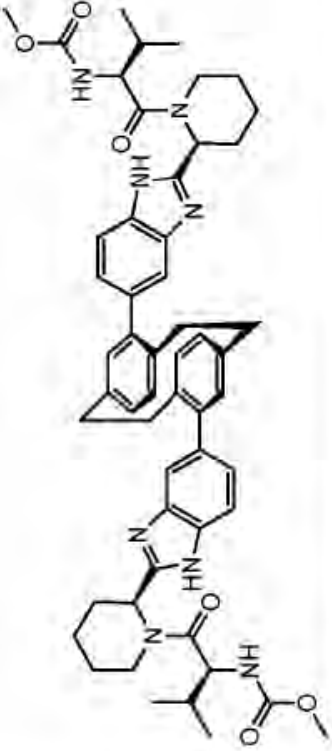
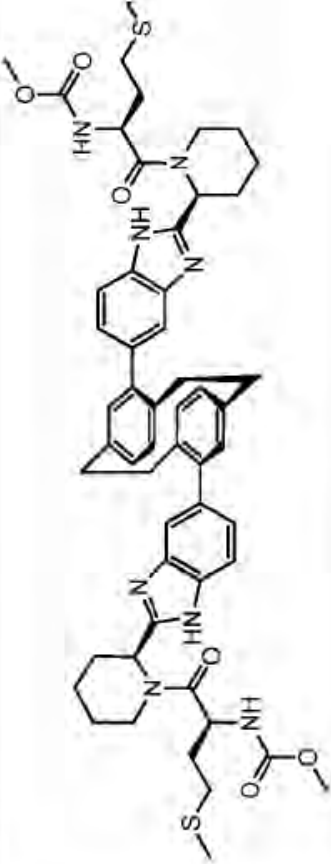
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b.			
53		0,211		1,78	1	1009
54		>1		1,84	1	942
55		>1		2,02	1	998

N. ^o	Estructura	C _{E50} (μm)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
56		0,00164		8,18	2	979
57		>1		2,04	1	1062

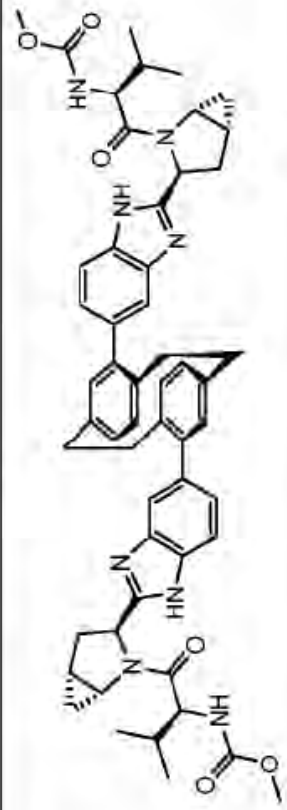
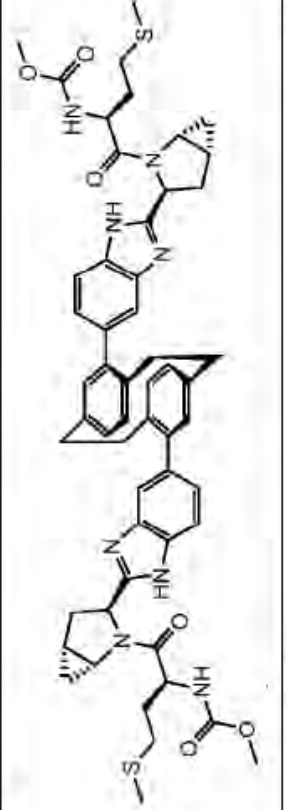
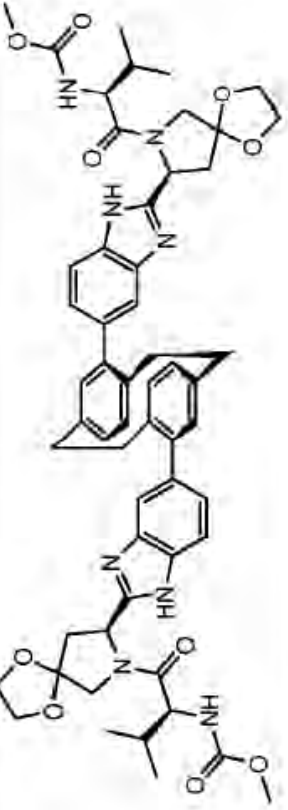
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1d			
58		>1		1,9	1	994
59		0,548		2,21	1	1086

N. ^o	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
63		0,869		2,33	†	1051
64						
65						

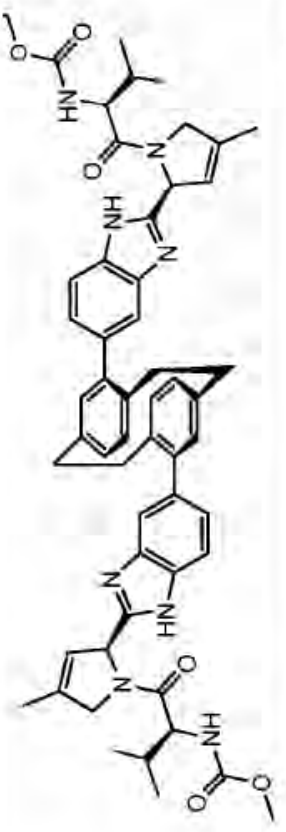
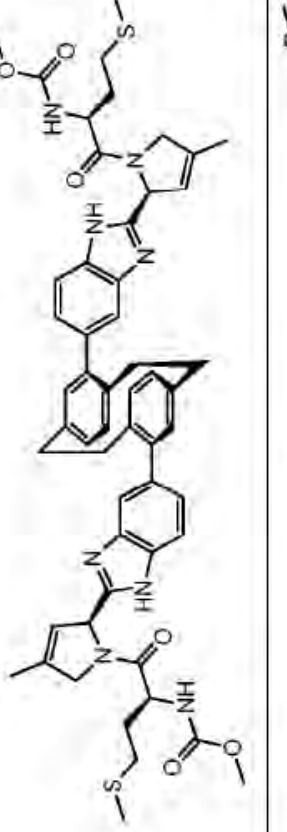
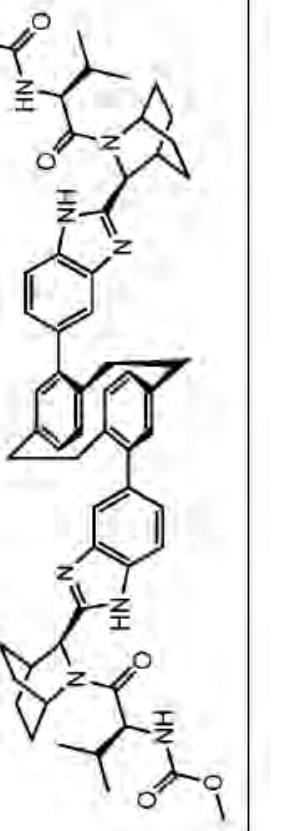
N.º	Estructura	C ₅₀ (µM)		I.C.	Método de HPLC	MS
		NS5A10	NS5A1b			
66		0,000005		1,99	1	92.1
67						
68						

N.º	Estructura	C ₅₀ (µM)		LC	Metodo de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
69				2,21		921
70						
71						

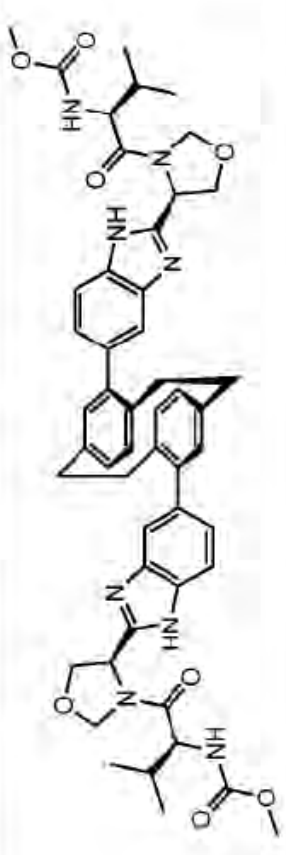
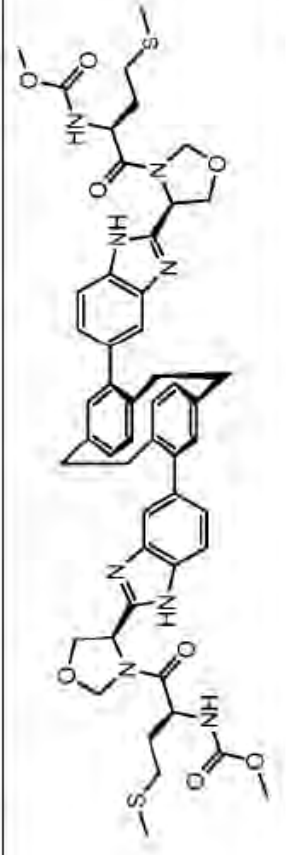
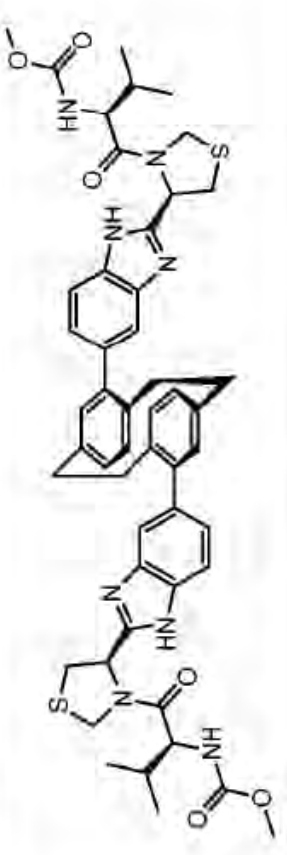
N.º	Estructura	C _{E50} (µM)		LC	Metodo de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
72				2,03	1	1079
73				1,86	1	1143

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
77				1.33	1	917
78				1.64	1	981
79						

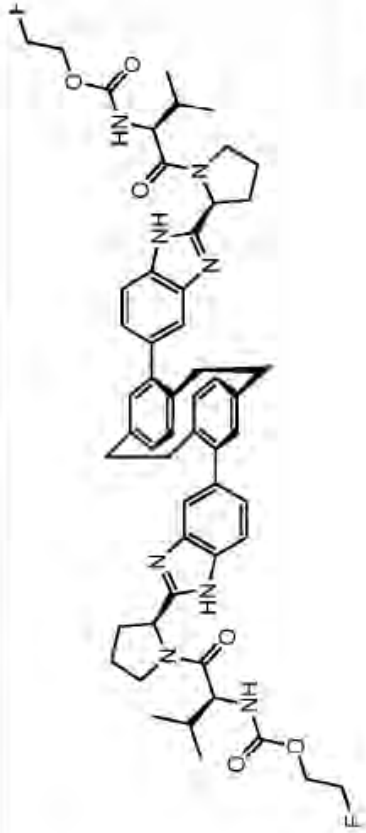
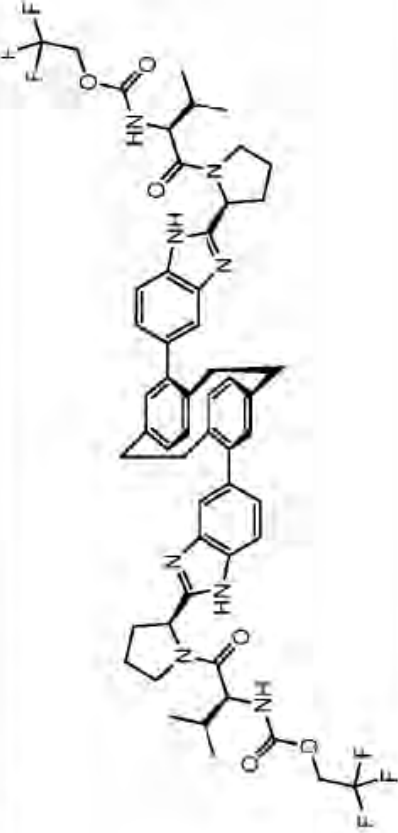
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
80						
81						
82						

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
83						
84						
85						

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
86		0,00653	0,0184	1,87		990
87		0,00653	0,0184	1,87		990
88		0,00643	0,0618	1,91		993

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
89						
90						
91				1,68		929

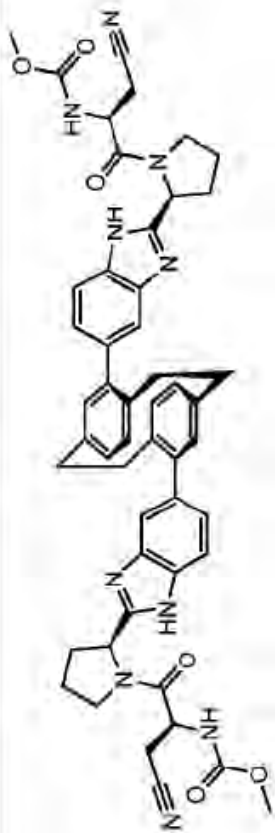
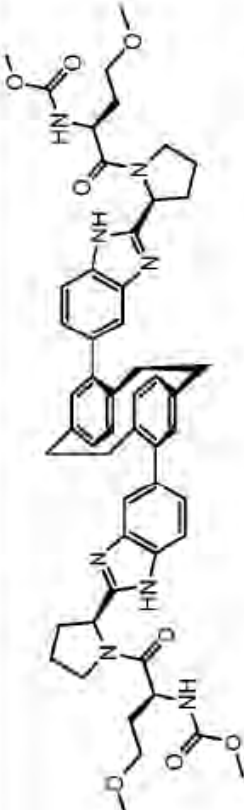
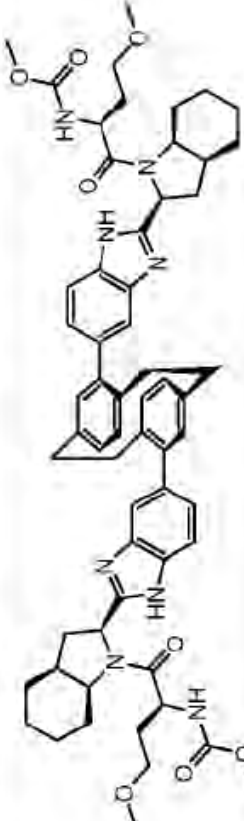
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
92						
93						
94						

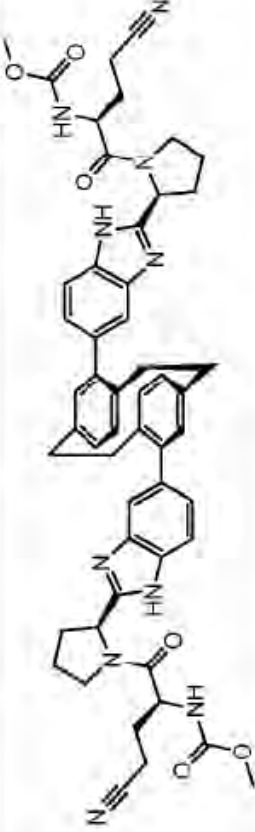
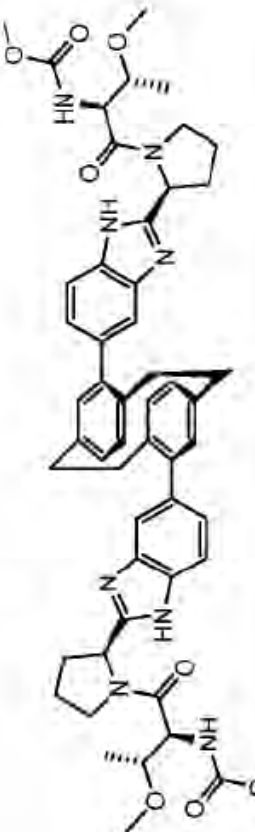
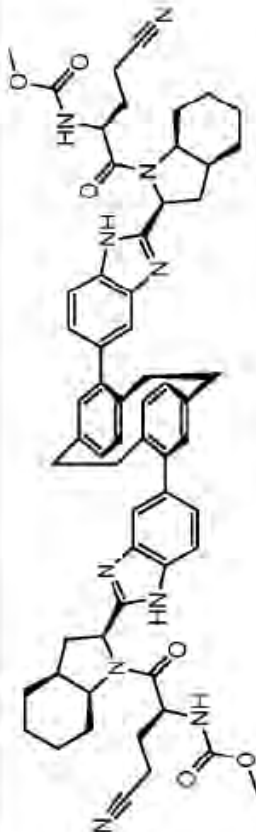
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
95				1,76		957
96				2,11		1029

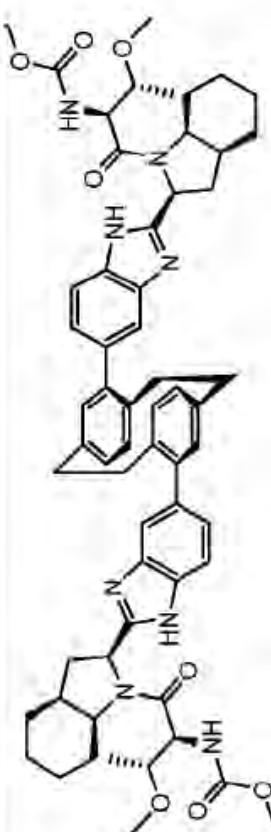
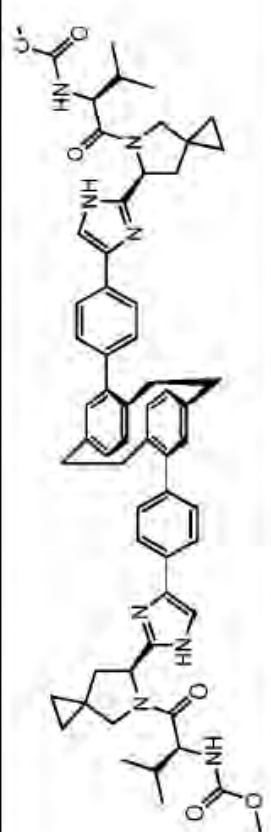
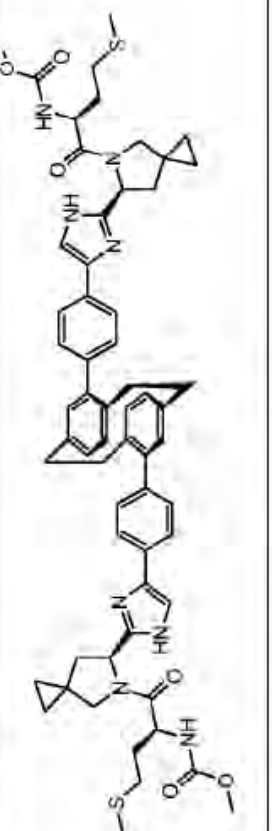
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		M55A1b	M85A1b			
57				2,51	1	1060
58				2,93	1	1138

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
96)						
100						
101				2,17	1	1028

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
102		0,0119	0,0358	2,79	1	1030
103		<0,00317	0,47	1,99	1	922
104				2,24	1	996

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
105				1,51	1	888
106						
107						

N°	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
108				1,63	1	915
109		0,00883	0,0118	1,63	1	926
110		0,000000		2,11	1	1024

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
111		0,000005		2,37	1	1034
112						
113						

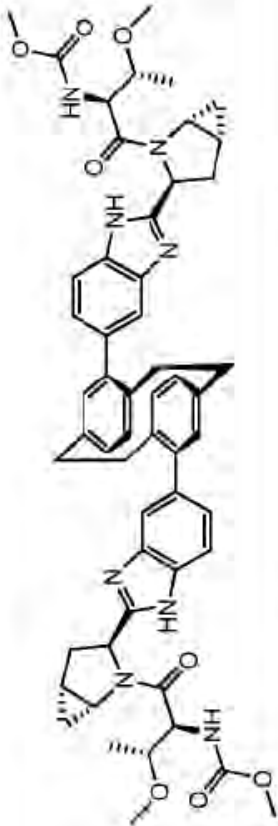
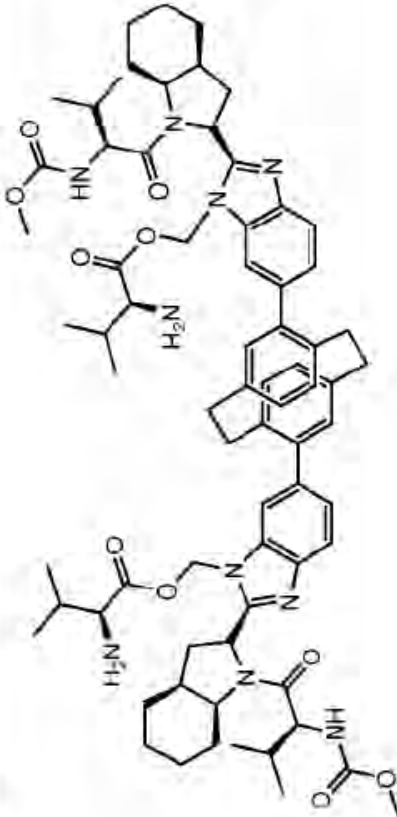
N ^o	Estructura	CE ₅₀ (µM)		I.C.	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
114						
115						
116						

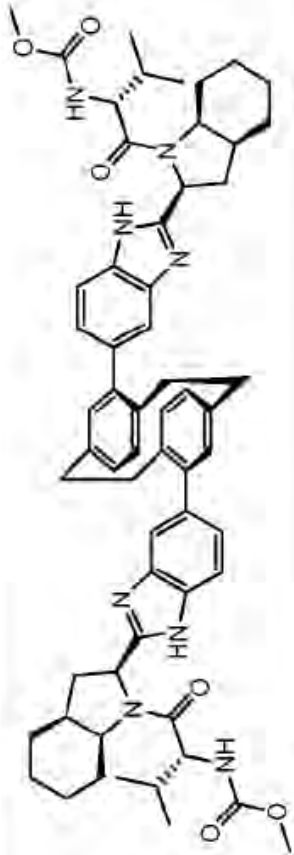
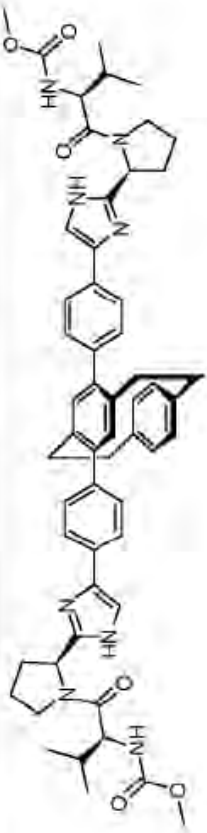
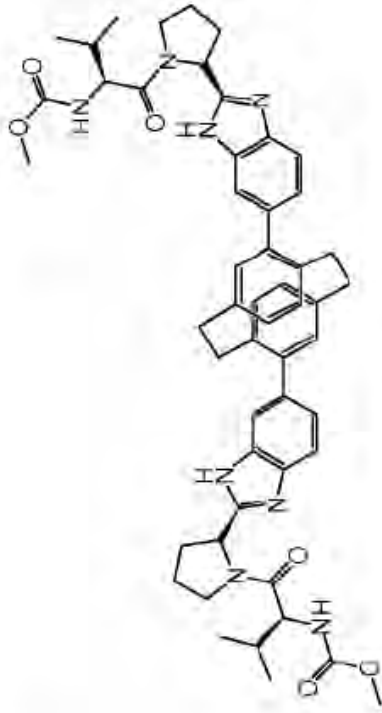
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		I.C.	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
117						
118						
119						

N.º	Estructura	C ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
120						
121						
122						

N°	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
123						
124				1,8	1	910
125				2,73	1	1018

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		L.C.	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
126				2,08	1	1222
127		0,633	>1	8,2	2	923
128		0,000008		2,15	1	1006

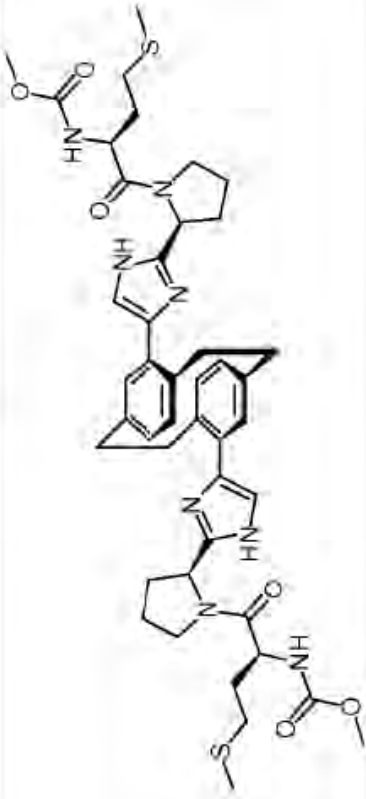
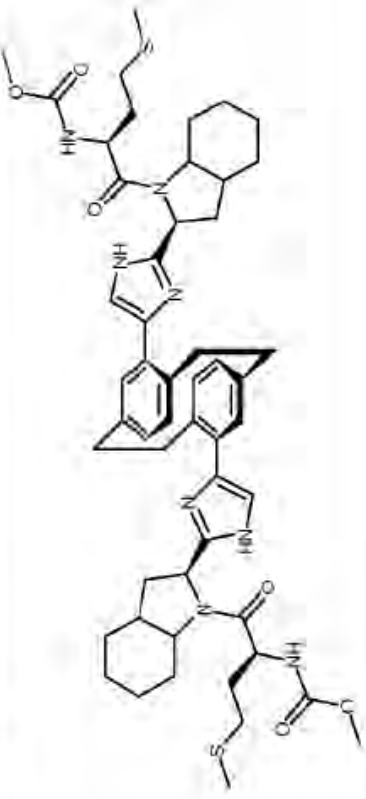
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		IC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
129						
130		0,000009		2,2	1	1261

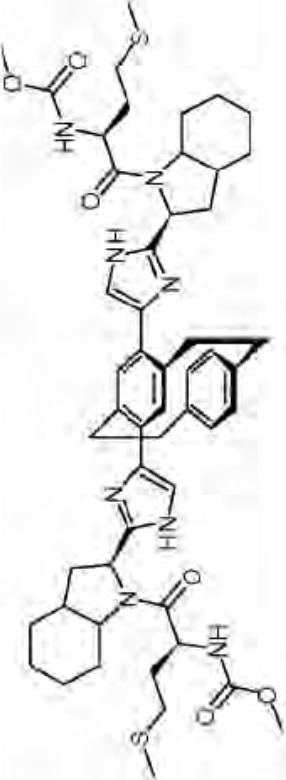
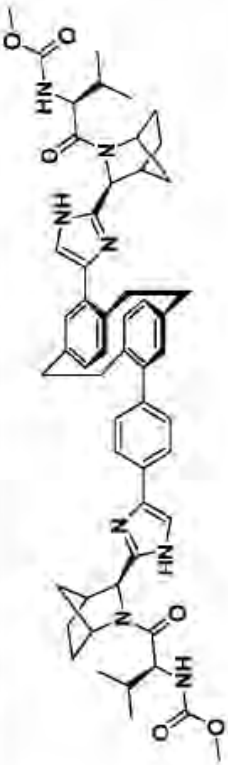
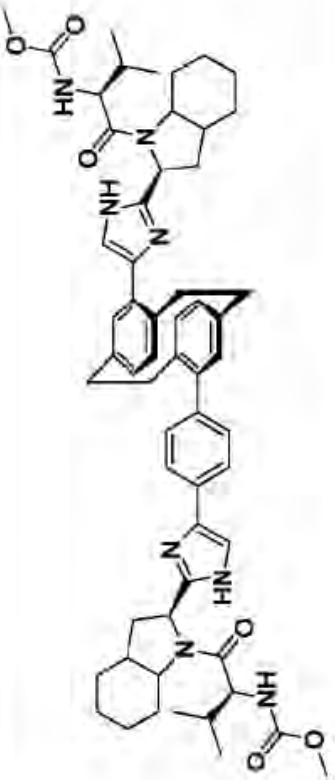
N.º	Estructura	C ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1i	NS5A1ii			
131						
132						
133						

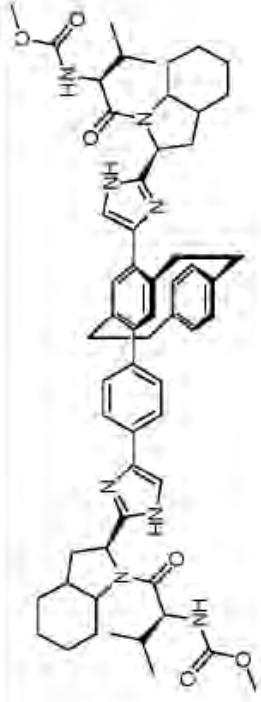
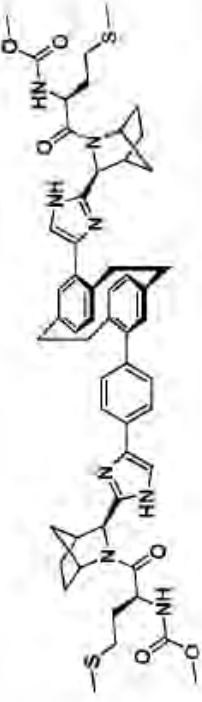
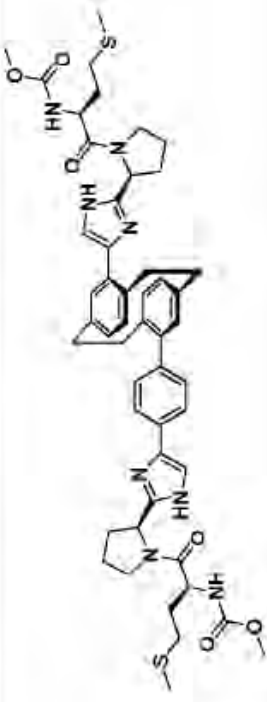
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
134						
135						
136						

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		IC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
137						
138						

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
139						
140						

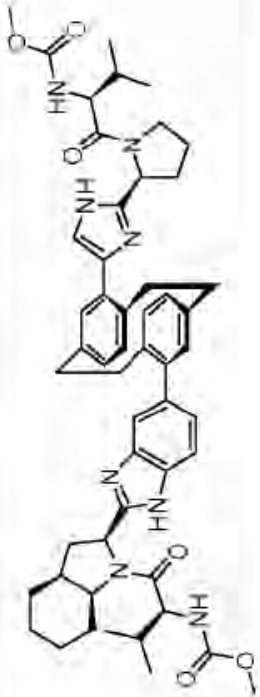
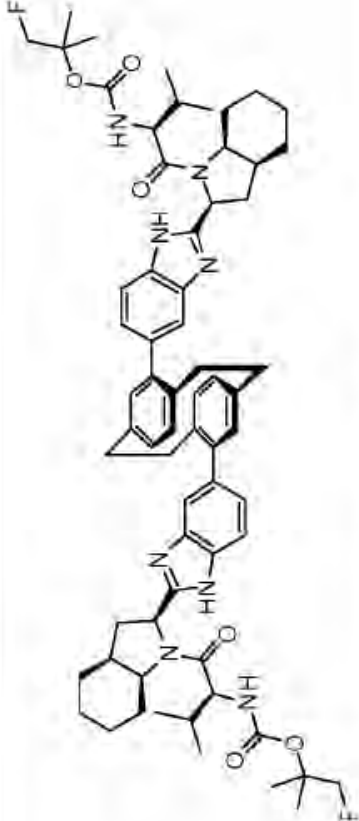
N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
141						
142						

N ^o	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
143						
144						
145						

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	ItS
		NS5A1b	NS5A1b			
14B						
14T						
14B						

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
149						
150						
151						

N.º	Estructura	C _{50a} (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
152						
153						
154						

N.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)		LC	Método de HPLC	MS
		NS5A1b	NS5A1b			
155						
156						

EJEMPLO 9. ENSAYO PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS QUE INHIBEN LA REPLICACIÓN DEL VHC

Los compuestos reivindicados en el presente documento se ensayan para determinar la capacidad de inhibir la replicación viral del replicón de la hepatitis C en células cultivadas en las que se ha incorporado la construcción del replicón del VHC. El sistema de replicón del VHC fue descrito por Bartenschlager, *et al.* (*Science*, 285, pág. 110-113 (1999)). El sistema del replicón es predictivo de la actividad anti-VHC *in vivo*; los compuestos que son activos en seres humanos evidencian de manera uniforme actividad en el ensayo del replicón.

En dicho ensayo, se tratan células que contienen el replicón del VHC con diferentes concentraciones del compuesto de ensayo para determinar la capacidad del compuesto de ensayo para suprimir la replicación del replicón del VHC. Como control positivo, las células que contienen replicón del VHC se tratan con diferentes concentraciones de interferón alfa, un inhibidor conocido de la replicación del VHC. El sistema de ensayo del replicón incluye neomicina fosfotransferasa (NPT) como componente del propio replicón con el fin de detectar la transcripción de los productos génicos del replicón en la célula huésped. Las células en las que el replicón del VHC se está replicando activamente tienen altos niveles de NPT; el nivel de NPT es proporcional a la replicación del VHC. Las células en las que el replicón del VHC no se replica también tienen niveles bajos de NPT y, por tanto, no sobreviven cuando se tratan con neomicina. El nivel de NPT de cada muestra se mide usando un ELISA capturado.

A continuación, se presenta un protocolo para el ensayo de los compuestos para determinar la capacidad de inhibir la replicación viral de las células cultivadas con replicón de la hepatitis C en las que se ha incorporado la construcción de replicón.

9A. Replicón del VHC y expresión del replicón

El genoma del VHC consiste en un solo ORF que codifica una poliproteína de 3.000 aminoácidos. El ORF está flanqueado en el lado 5' por una región no traducida que sirve como sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) y, en el lado 3', por una secuencia altamente conservada necesaria para la replicación viral (3'-NTR). Las proteínas estructurales, necesarias para la infección viral, están ubicadas cerca del extremo 5' del ORF. Las proteínas no estructurales, denominadas NS2 a NS5B, comprenden el resto del ORF.

El replicón del VHC contiene, 5'-3', el IRES del VHC, el gen de la neomicina fosfotransferasa (neo), el IRES del virus de encefalomiocarditis, que dirige la traducción de secuencias de VHC de NS3 a NS5B, y la 3'-NTR. La secuencia del replicón del VHC se ha depositado en GenBank (n.º de referencia AJ242652).

El replicón se transfecta en células Huh-7 usando métodos convencionales tales como la electroporación.

9B. Mantenimiento de las células

El equipo y los materiales incluyen, pero sin limitación, células Huh-7 que contienen el replicón del VHC, medio de mantenimiento (DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) suplementado con FBS al 10 %, L-glutamina, aminoácidos no esenciales, penicilina (100 unidades/ml), estreptomina (100 microgramos/ml) y 500 microgramos/ml de geneticina (G418), medio de detección (DMEM suplementado con FBS al 10 %, L-glutamina, aminoácidos no esenciales, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (100 microgramos/ml)), placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (de fondo plano), placas de 96 pocillos (fondo en U para la dilución del fármaco), interferón alfa para el control positivo, reactivo de fijación (tal como metanol:acetona), anticuerpo primario (conejo anti-NPTII), anticuerpo secundario: Eu-N1 1 y solución de mejora.

Las células que contienen el replicón del VHC soportan altos niveles de replicación del replicón del ARN viral cuando su densidad es adecuada. El exceso de confluencia provoca la reducción de la replicación del ARN viral. Por lo tanto, las células deben mantenerse en crecimiento en fase logarítmica en presencia de 500 microgramos/ml de G418. En general, las células deben pasar dos veces a la semana a una dilución 1:4-6. El mantenimiento de las células se realiza de la siguiente manera:

Se examinan las células que contienen el replicón del VHC bajo un microscopio para asegurar que las células están creciendo bien. Se enjuagan las células una vez con PBS y se añaden 2 ml de tripsina. Se incuba la mezcla de células/tripsina a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 3-5 minutos. Tras la incubación, se añaden 10 ml de medio completo para detener la reacción de tripsinización. Las células se soplan suavemente, se ponen en un tubo de 15 ml y se centrifugan a 1.200 rpm durante 4 minutos. Se retira la solución de tripsina/medio. Se añade medio (5 ml) y las células se mezclan cuidadosamente. Se realiza el recuento de las células.

A continuación, se siembran las células en placas de 96 pocillos a una densidad de 6.000-7.500 células/100 microlitros/pocillo ($6-7,5 \times 10^5$ células/10 ml/placa). Luego, se incuban las placas a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %.

Se examinan las células bajo un microscopio aproximadamente 24 horas después de la siembra y antes de la adición de los fármacos. Si el recuento y la dilución se han realizado correctamente, las células tienen una confluencia del 60 al 70 % y casi todas las células se deben unir y extender uniformemente en el pocillo.

5 6C. Tratamiento de células que contienen el replicón del VHC con compuesto de ensayo

Se enjuagan células que contienen el replicón del VHC con PBS una vez. A continuación, se añaden 2 ml de tripsina. Se incuban las células a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 % durante 3-5 minutos. Se añaden 10 ml de medio completo para detener la reacción. Se soplan las células suavemente, se ponen en un tubo de 15 ml y se centrifugan a 1.200 rpm durante cuatro minutos. Se retira la solución de tripsina/medio y se añaden 5 ml de medio (500 ml de DMEM (rico en glucosa)) con n.º de catálogo BRL 12430-054; 50 ml de FBS al 10 %, geneticina G418 al 5 % (50 mg/ml, n.º de catálogo BRL 10131-035), 5 ml de aminoácidos no esenciales MEM (100 x BRL n.º 11140-050) y 5 ml de pen-strep (BRL n.º 15140-148). Las células y los medios se mezclan cuidadosamente

15 Se siembran las células con medio de detección (500 ml de DMEM (BRL n.º 21063-029), 50 ml de FBS (BRL n.º 10082-147) y 5 ml de aminoácido no esencial MEM (BRL n.º 11140-050) a 6.000-7.500 f.células/100 µl/pocillo de placa de 96 pocillos (6-7,5 x 10⁵ células/10 ml/placa). Las placas se colocan a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 % durante la noche.

20 4D. Ensayo

A la mañana siguiente, se diluyen los fármacos (compuestos de ensayo o interferón alfa) en placas de 96 pocillos de fondo en U con medio o DMSO/medio, dependiendo de la concentración final escogida para la detección. En general, se aplican 6 concentraciones de cada uno de los compuestos de ensayo que varían de 10 micromolar a 0,03 micromolar. Se disponen 100 µl de la dilución del compuesto de ensayo en los pocillos de la placa de 96 pocillos que contiene las células de replicón del VHC. Se añaden medios sin fármaco a algunos pocillos como controles negativos. Se sabe que el DMSO afecta al crecimiento celular. Por lo tanto, si se usan fármacos diluidos en DMSO, todos los pocillos, incluyendo los pocillos de control negativo (solo medio) y de control positivo (interferón alfa), deben contener la misma concentración de DMSO, para la detección de una sola dosis. Las placas se incuban a 37 °C en un ambiente humidificado de CO₂ al 5 % durante tres días.

Al cuarto día, se cuantifica el ensayo de NTPII. Se vierte el medio de las placas y las placas se lavan una vez en 200 µl de PBS. A continuación, se decanta el PBS y se limpian las placas con una toallita de papel para eliminar cualquier PBS restante. Se fijan las células *in situ* con 100 µl/pocillo de metanol:acetona (1:1) previamente enfriada (-20 °C), y las placas se disponen a -20 °C durante 30 minutos.

Se vierte la solución de fijación de las placas y las placas se dejan secar al aire por completo (aproximadamente una hora). Se registra el aspecto de la capa celular seca, y se valora la densidad de las células en los pocillos tóxicos a simple vista. Como alternativa, la viabilidad celular se puede evaluar usando el ensayo de MTS descrito a continuación.

Se bloquean los pocillos con 200 µl de solución de bloqueo (FBS al 10 %; NGS al 3 % en PBS) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se retira la solución de bloqueo y se añaden 100 µl de anti-NPTII de conejo diluido a 1:1000 en solución de bloqueo a cada pocillo. A continuación, se incuban las placas 45-60 minutos a temperatura ambiente. Tras la incubación, se lavan los pocillos seis veces con solución de PBS-Tween-20 al 0,05 %. Se añaden 100 µl de anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con europio (EU) diluido a 1:15.000 en tampón de bloqueo a cada pocillo y se incuban a temperatura ambiente durante 30-45 minutos. Se lavan las placas de nuevo y se añaden 100 µl de solución de intensificación (Perkin Elmer n.º 4001-0010) a cada pocillo. Se agita cada placa (aprox. 30 rpm) en un agitador de placas durante tres minutos. Se transfieren 95 µl de cada pocillo a una placa negra; la señal del EU se cuantifica en un lector de placas VICTOR Perkin-Elmer (EU-Lance).

Cuando se analizan en este ensayo, los compuestos 11, 16, 25, 33, 38, 39 y 40 muestran valores de CE₅₀ de aproximadamente 10 micromolar o inferiores.

55 EJEMPLO 10. ENSAYOS DE CITOTOXICIDAD

Para asegurar que la disminución de la replicación del replicón se debe a la actividad del compuesto contra el replicón del VHC, en lugar a la toxicidad inespecífica, se usan ensayos para cuantificar la citotoxicidad del compuesto.

60 10A. Ensayo de proteína albúmina celular para la citotoxicidad

Las mediciones de la proteína albúmina celular proporcionan un marcador de la citotoxicidad. Los niveles de proteína obtenidos a partir de ensayos de albúmina celular también se pueden usar para proporcionar una referencia de normalización para la actividad antiviral de los compuestos. En el ensayo de la proteína albúmina, se tratan células que contienen el replicón del VHC durante tres días con diferentes concentraciones de helioxantina; un

5 compuesto que se sabe que es citotóxico a concentraciones elevadas. Se lisan las células, y el lisado celular se usa para unir anticuerpo anti-albúmina de cabra unido a la placa a temperatura ambiente (25 °C a 28 °C) durante 3 horas. A continuación, se lava la placa 6 veces con 1 x PBS. Tras retirar mediante lavado las proteínas no unidas, se aplica albúmina de suero anti-humana monoclonal de ratón para unirse a la albúmina en la placa. A continuación, se detecta el complejo usando IgG anti-ratón marcada con fosfatasa como un segundo anticuerpo.

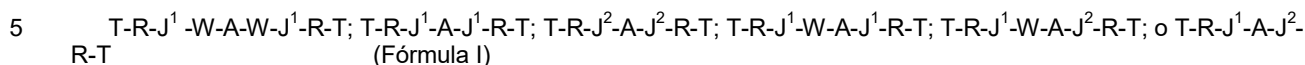
10B. Ensayo de MTS para determinar la citotoxicidad

10 La viabilidad celular también se puede determinar mediante el ensayo de proliferación celular con solución CELLTITER 96 AQUEOUS ONE (Promega, Madison WI), un ensayo colorimétrico para determinar el número de células viables. En este método, antes de fijar las células, se añaden de 10 a 20 µl de reactivo MTS a cada pocillo de acuerdo con las instrucciones del fabricante, se incuban las placas a 37 °C y se lee a DO a 490 nm. Durante el período de incubación, las células vivas convierten el reactivo MTS en un producto de formazano que se absorbe a 490 nm. Así pues, la absorbancia a 490 nm es directamente proporcional al número de células vivas en cultivo.

15 Se puede obtener una comparación directa de los métodos de albúmina celular y de MTS para determinar la citotoxicidad de la siguiente manera: se tratan las células con diferentes concentraciones de compuesto de ensayo o helioxantina durante un período de tres días. Antes de la lisis, para la detección de la albúmina como se ha descrito anteriormente, se añade el reactivo MTS de acuerdo con las instrucciones del fabricante a cada pocillo, se incuba a 20 37 °C y se lee la DO a 490 nm. A continuación, se realiza la cuantificación de la albúmina celular como se ha descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

T está seleccionado independientemente en cada aparición entre T¹ y T²; y

15 T¹ es -Y-Z, donde Y está unido de forma covalente con R, e Y es un enlace, alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con oxo; y Z es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, estando cada T¹ sustituido con (i) al menos un sustituyente seleccionado entre -(C=O)OH, -(C=O)NH₂, -(C=O)H, -alcoxi C₁-C₄, alcanolio C₂-C₄, alquiléster C₁-C₄, alqueniléster C₁-C₄, mono- o di-alquilcarboxamida C₁-C₄ y (ii) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂;

20 T² está seleccionado independientemente en cada aparición entre alcanolio C₂-C₆, alquiléster C₁-C₆, alqueniléster C₁-C₆, alquilsulfonamida C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alcanolio C₂-C₆ sustituido con mono- o di-hidrocarbilarbamatato C₁-C₆, alcanolio C₂-C₆ sustituido con urea o mono- o di-alquileurea C₁-C₆ y alcanolio C₂-C₆ sustituido con mono- o di-alquilcarboxamida C₁-C₆, estando cada T² opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes independientemente seleccionados entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, (mono- y di-alquilamin C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, alquilo C₁-C₆, (tioalquil C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

25 R está seleccionado independientemente en cada aparición entre anillos de 4 a 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, siendo átomos de carbono el resto de los átomos del anillo, dicho R está saturado o contiene 1 enlace insaturado y está opcionalmente unido con un puente de metileno o etileno, o condensado a un fenilo o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

30 sistemas de anillos bicíclicos condensados o espiro de 6 a 10 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, siendo átomos de carbono el resto de los átomos del anillo, dicho anillo bicíclico de 6 a 10 miembros está saturado o contiene 1 enlace insaturado;

cada R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, haloalquileo C₁-C₂ y alquilsulfonilo C₁-C₂;

35 J¹ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada J¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

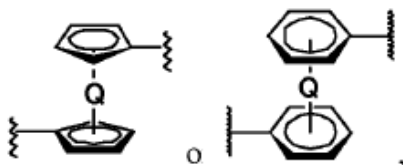
40 J² es un grupo heteroarilo de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que J² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

45 W está seleccionado independientemente en cada aparición, y es un grupo fenilo, piridilo o alquinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

50 A es [j.k]-ciclofano, [j.k]-hetera-fano, [j.k]-hetero-fano, [j.k]-hetero-hetera-fano o [j.k]-alifano; donde j es un número entero del 1 al 4, k es un número entero del 1 al 4, la diferencia entre j y k no es superior a 2, y cada enlazador j y k contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, y está opcionalmente sustituido con 1 grupo oxo, y uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o

A es un [j.k.j'.k']-ciclofano, donde j, j', k y k' son números enteros del 1 al 4, la diferencia entre j y k o k' no es superior a 2, la diferencia entre j' y k o k' no es superior a 2 y cada enlazador j, j', k y k' contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, y está opcionalmente sustituido con 1 grupo oxo y uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o

55 A es un grupo de fórmula:



en la que Q es un metal neutro o catiónico, estando cada A opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o

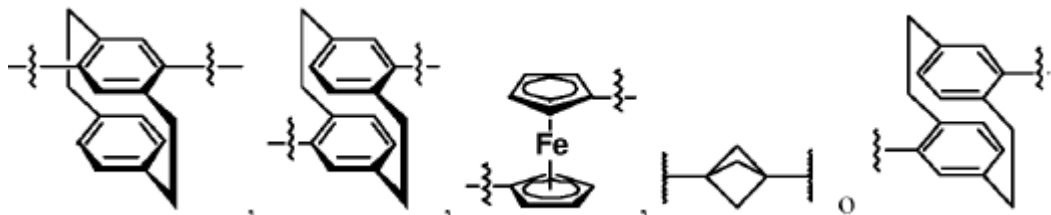
A es un grupo de fórmula:



estando A opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

5

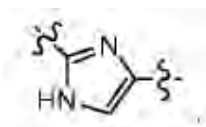
2. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, en el que A es uno cualquiera de



3. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, en el que W es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

10

4. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, en el que J¹ es

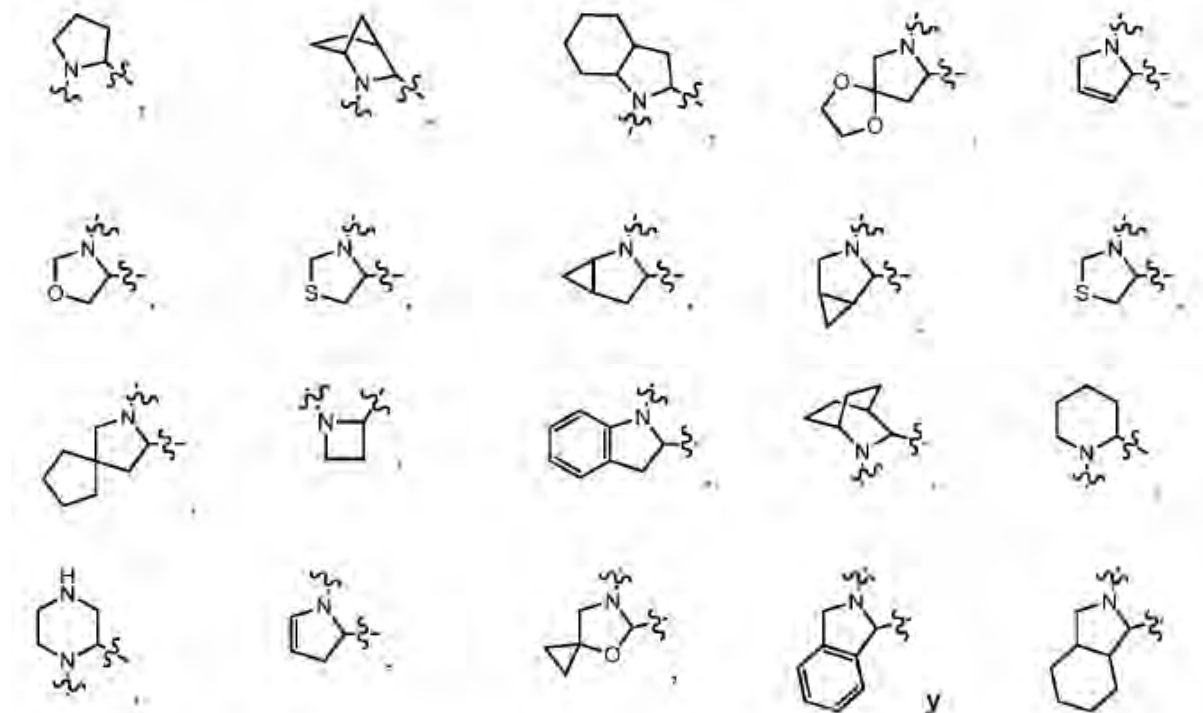


15

5. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, en el que J² es un grupo bencimidazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

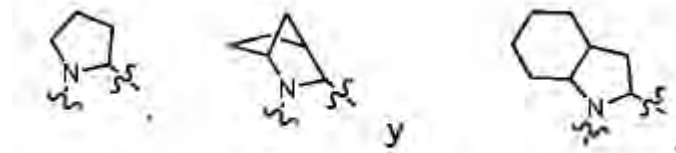
20

6. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, en el que cada R está seleccionado independientemente entre:



estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

7. Un compuesto o una sal de la reivindicación 6, en el que cada R está seleccionado independientemente entre:

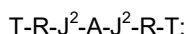


5

8. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, en el que T es alcanofilo C₂-C₆ seleccionado independientemente sustituido con mono- y di-alquilcarbamato C₁-C₆, estando cada T opcionalmente sustituido con (tioalquil C₁-C₄)alquilo C₀-C₄.

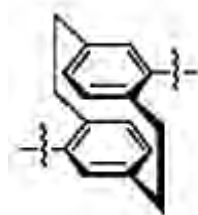
10

9. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, de la fórmula



15 donde

A es un grupo de fórmula



20

J² es un grupo heteroarilo de 8 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, estando J² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

25

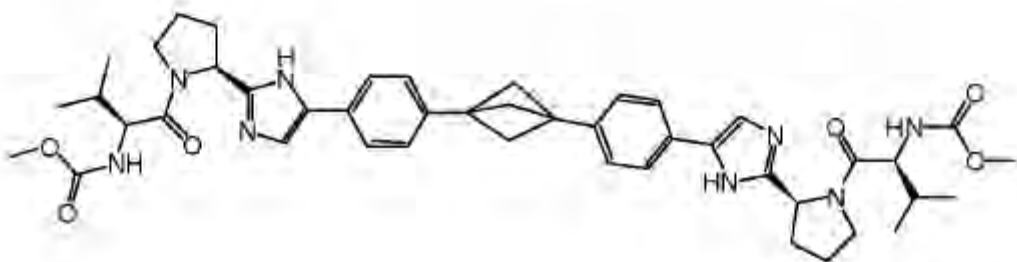
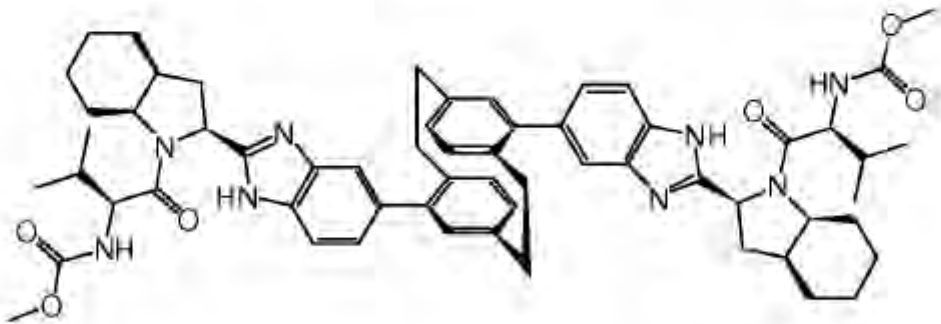
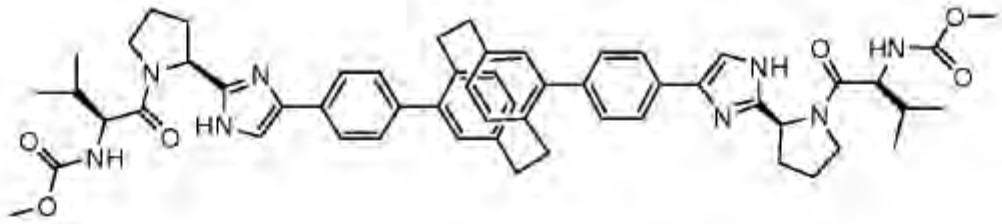
Cada R es un sistema de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros seleccionado independientemente que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono, dicho anillo bicíclico de 8 a 10 miembros está saturado o contiene 1 enlace insaturado;

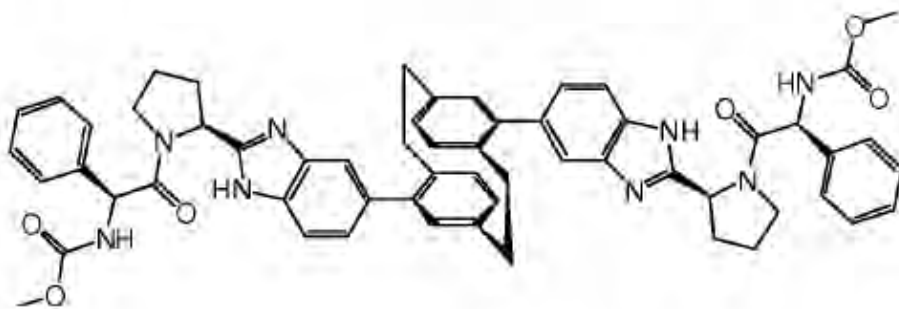
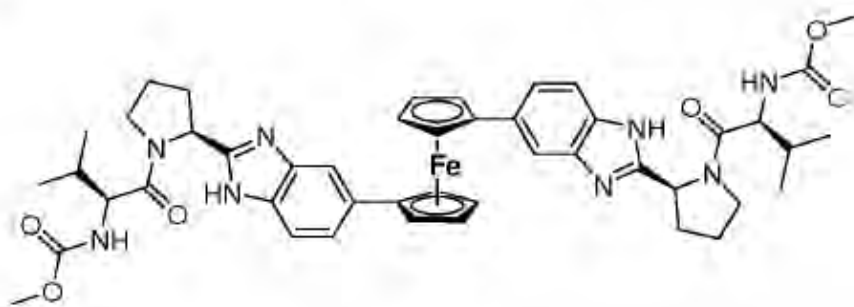
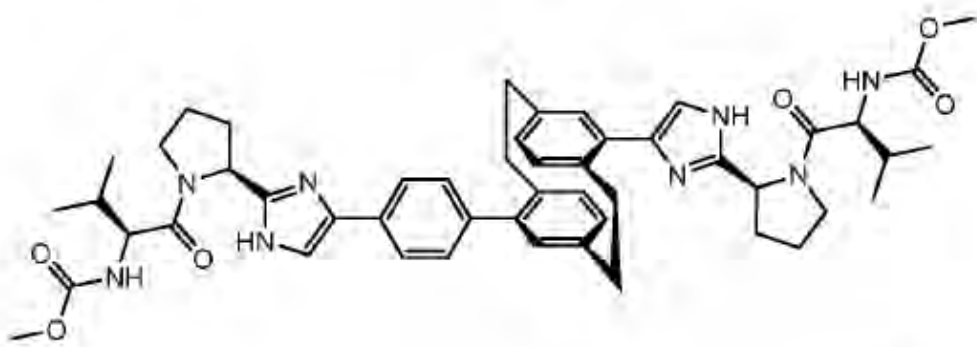
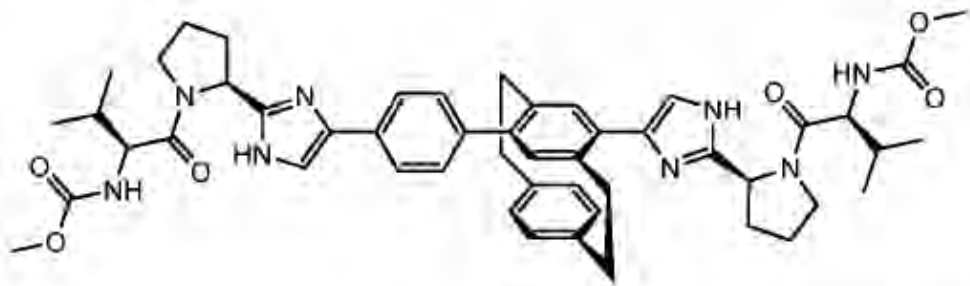
cada R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, haloalqueno C₁-C₂ y alquilsulfonilo C₁-C₂;

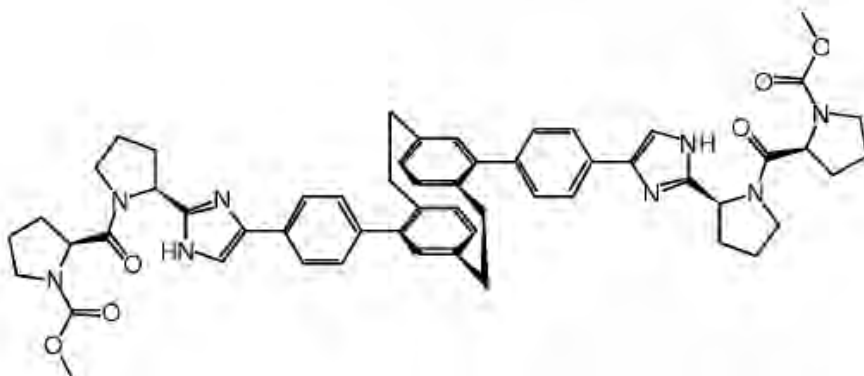
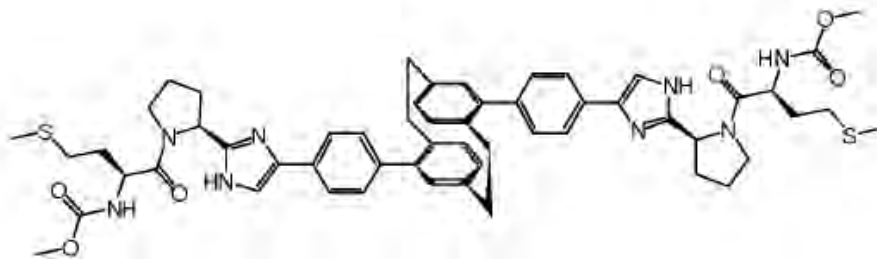
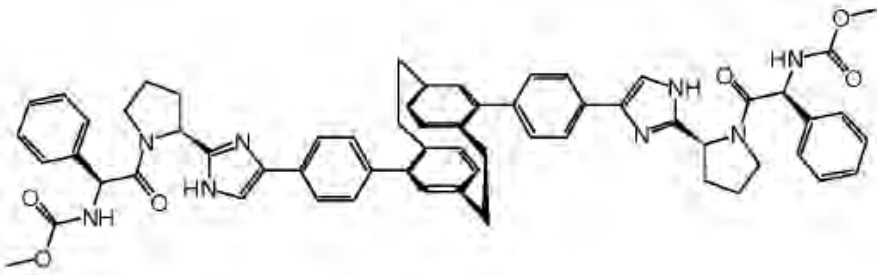
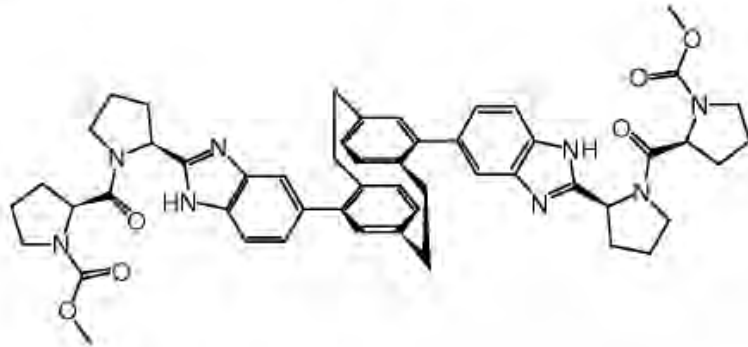
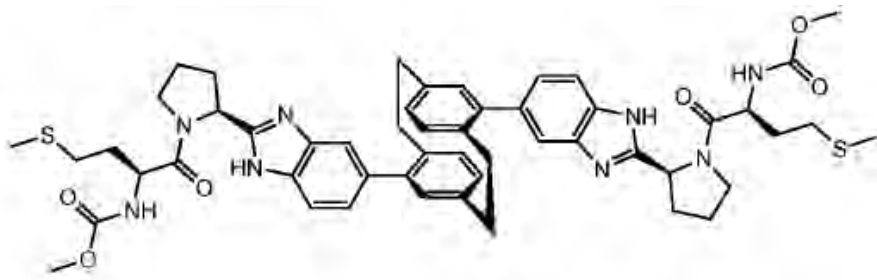
30

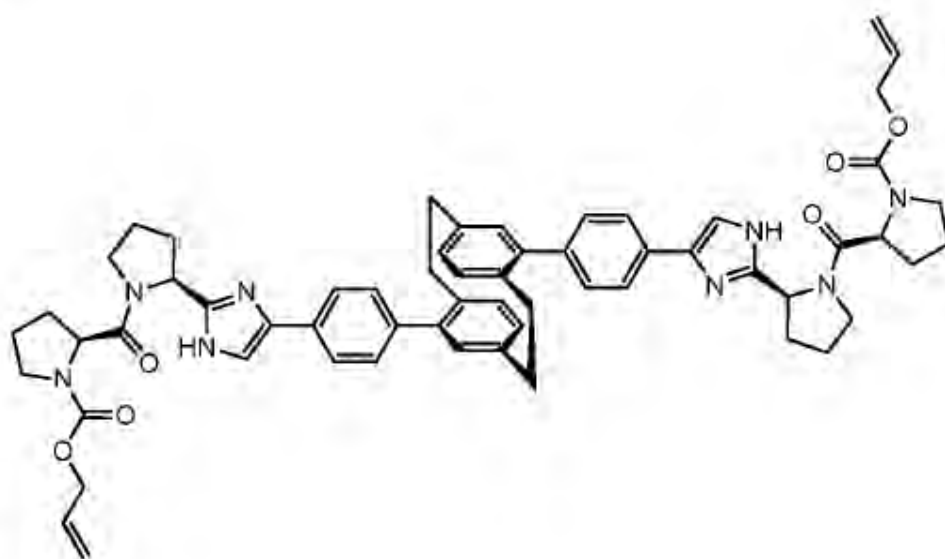
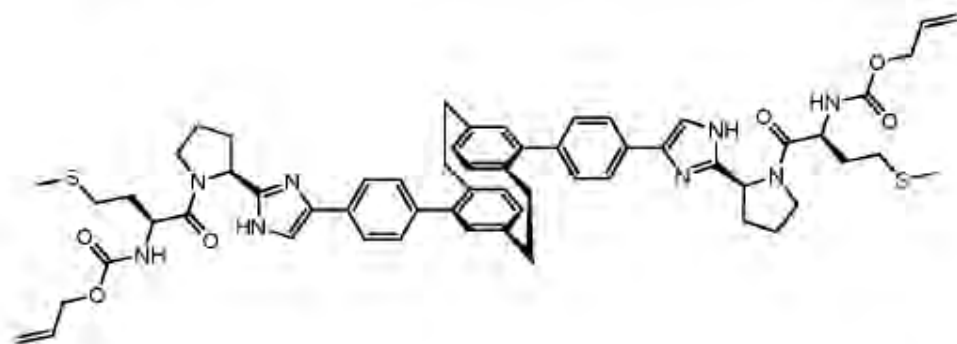
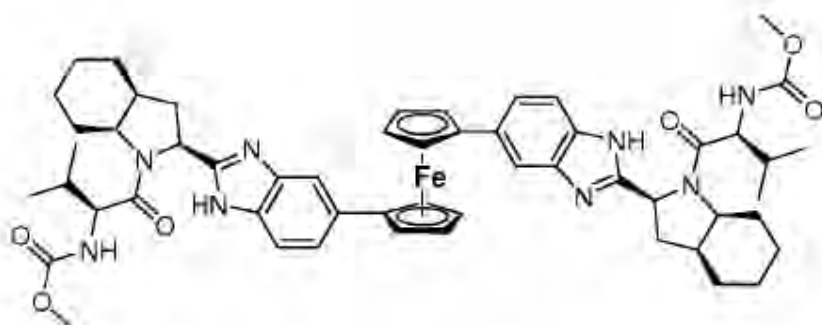
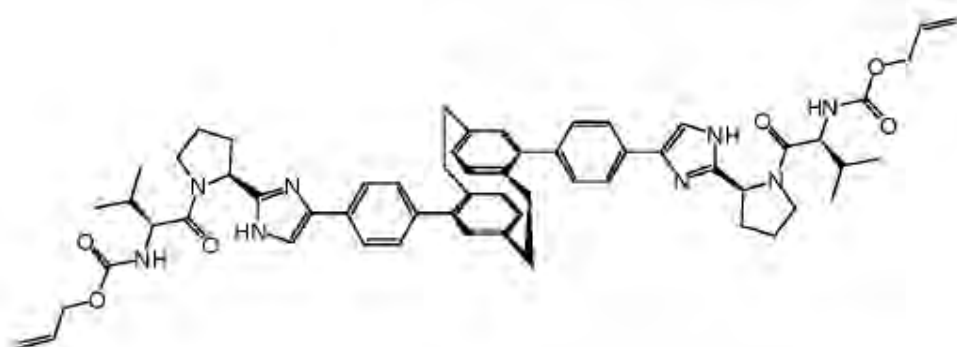
y
T es T².

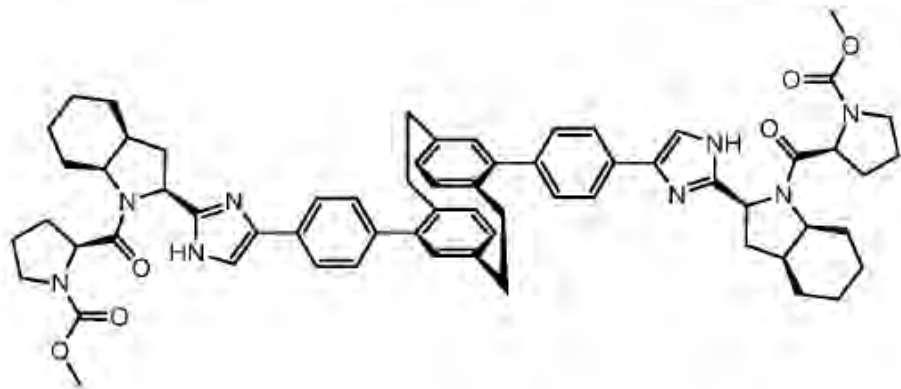
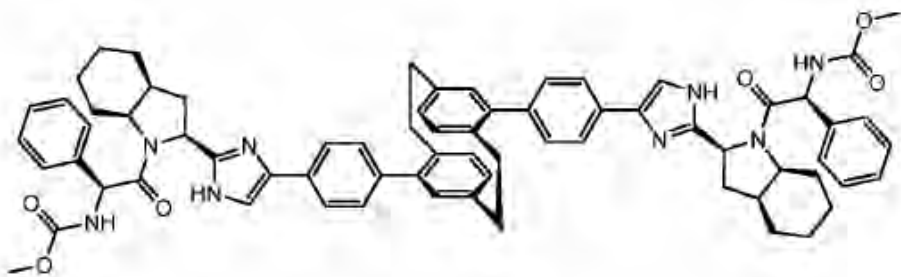
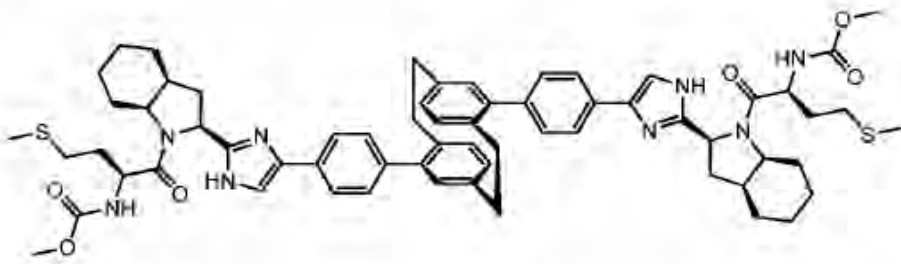
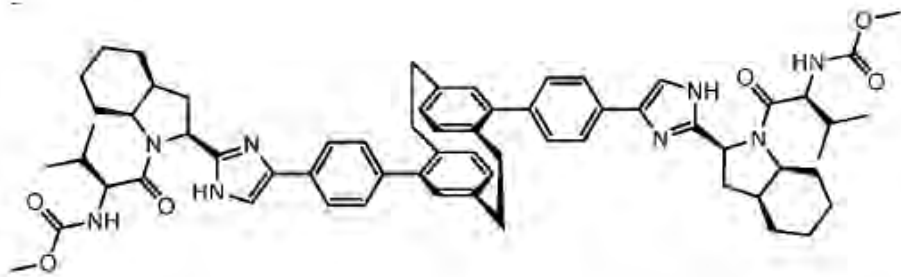
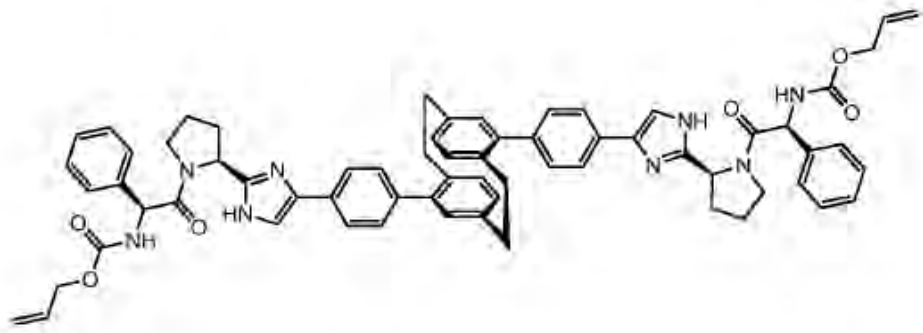
10. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, compuesto que está seleccionado del siguiente grupo:

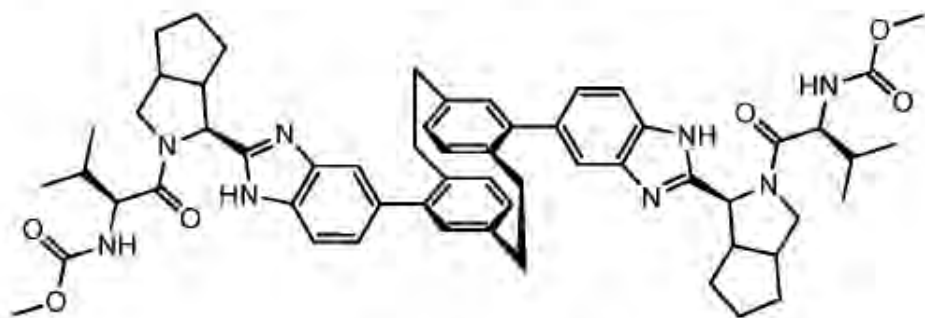
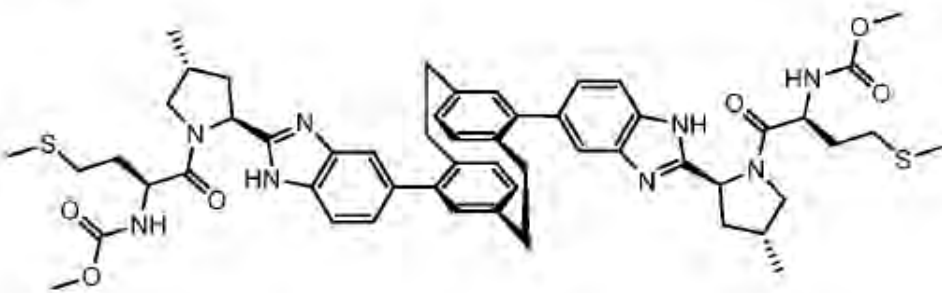
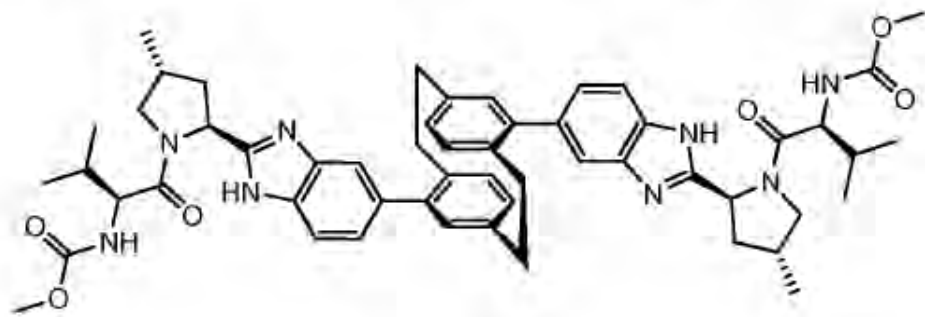
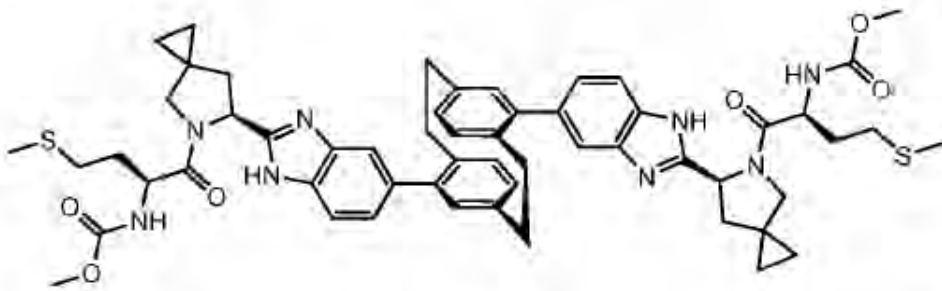
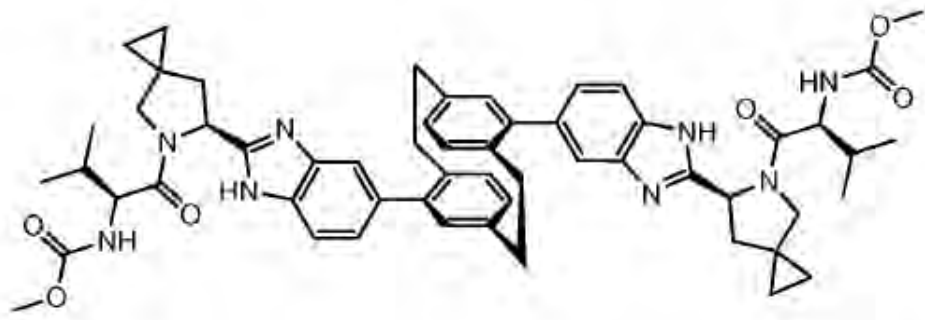


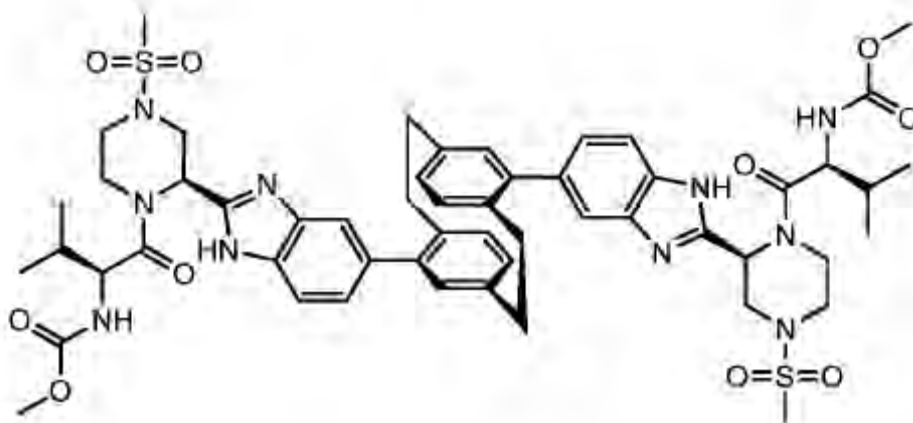
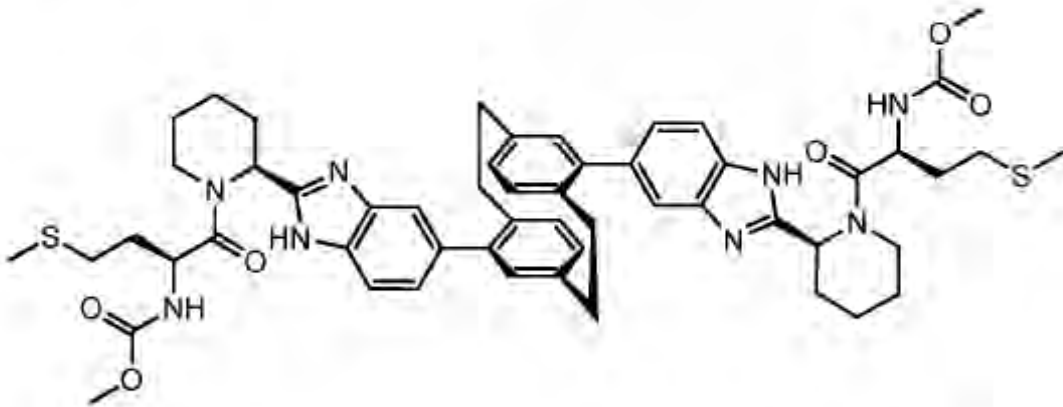
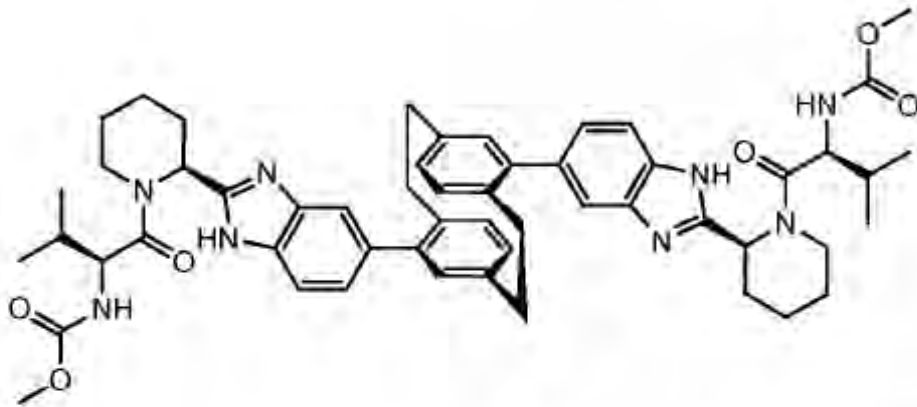
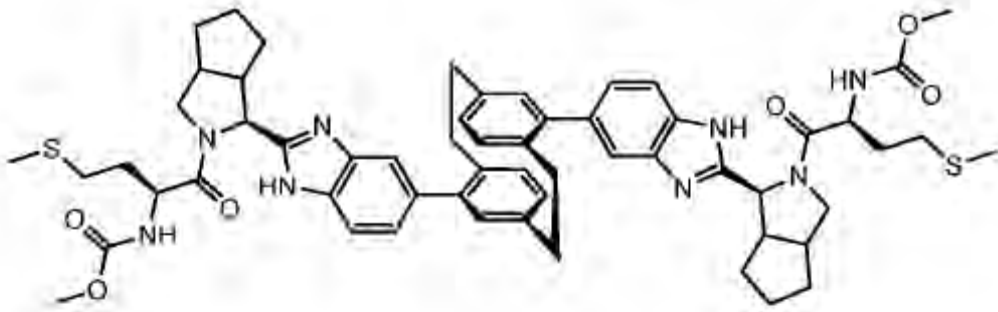


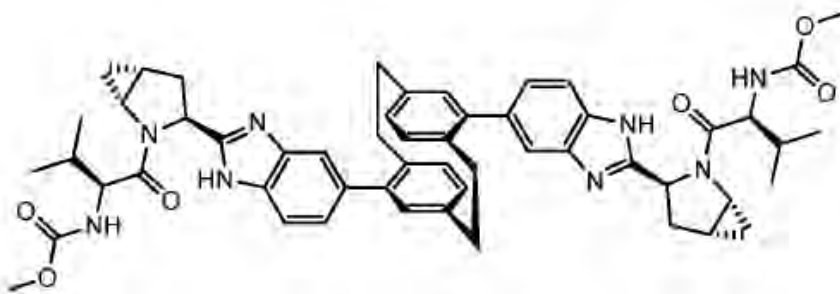
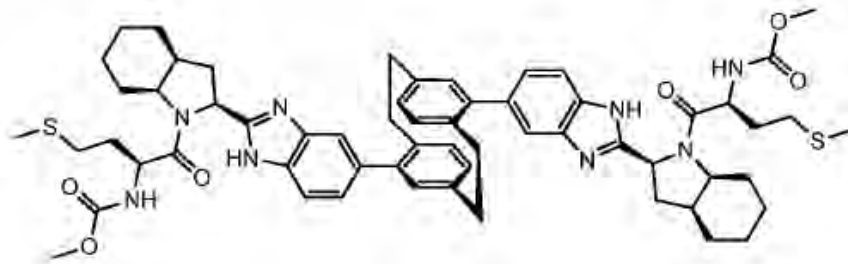
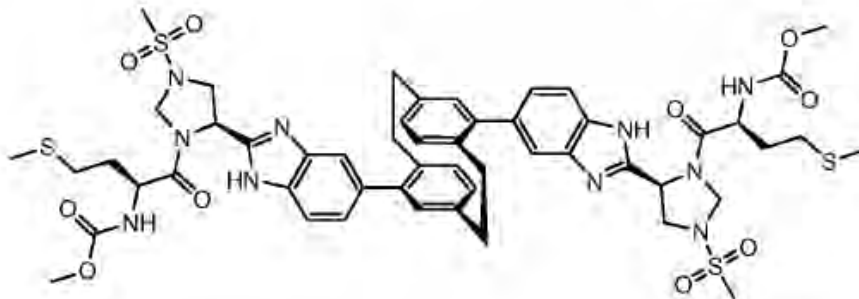
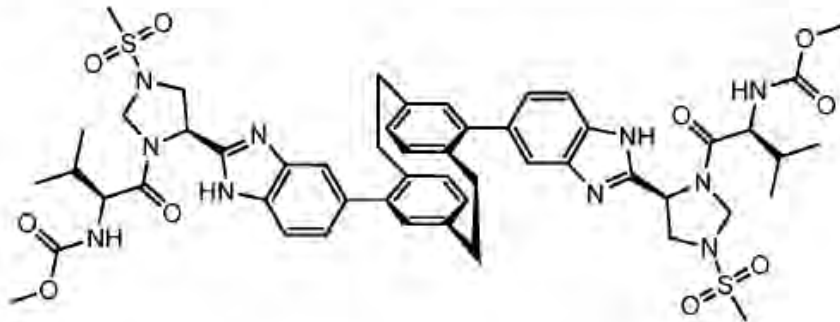
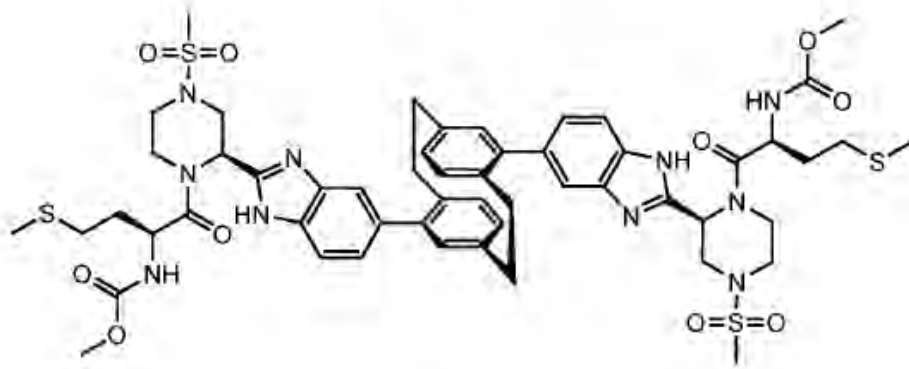


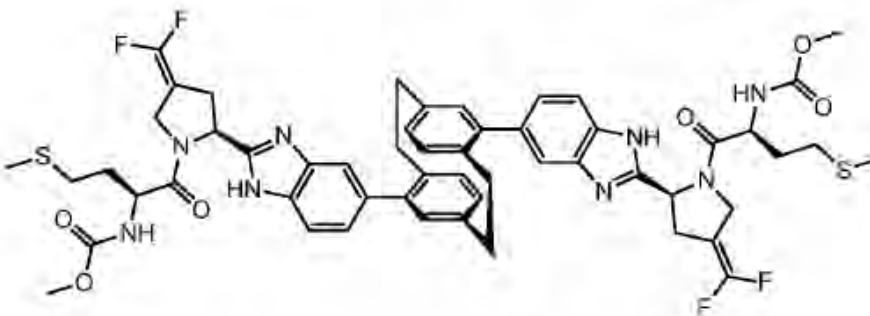
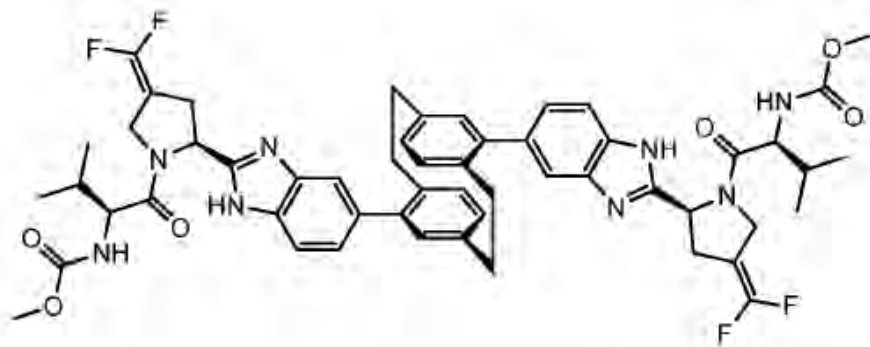
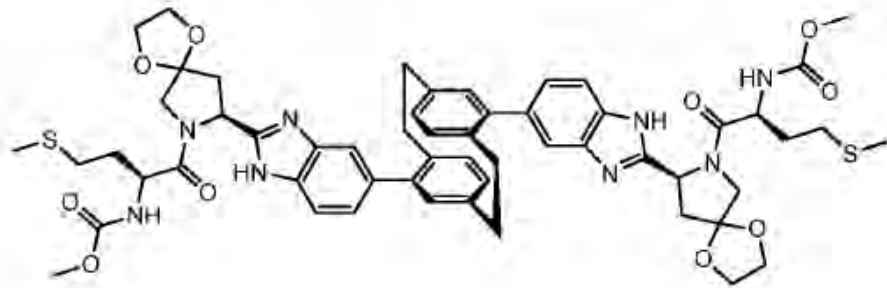
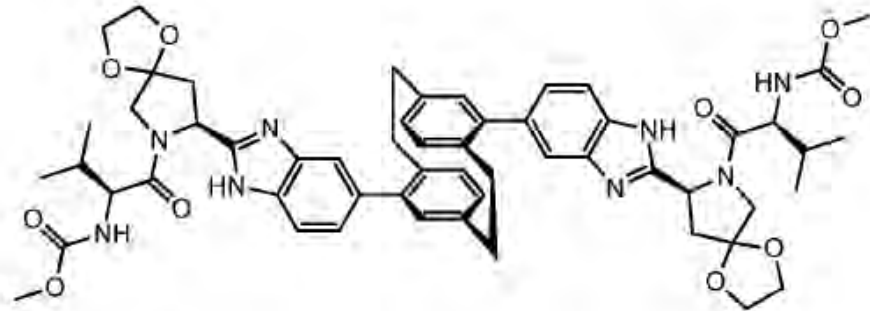
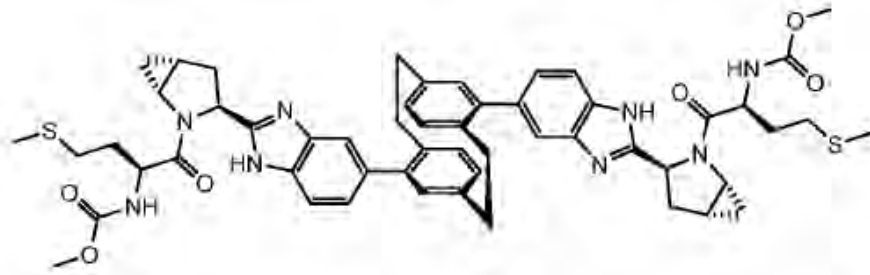


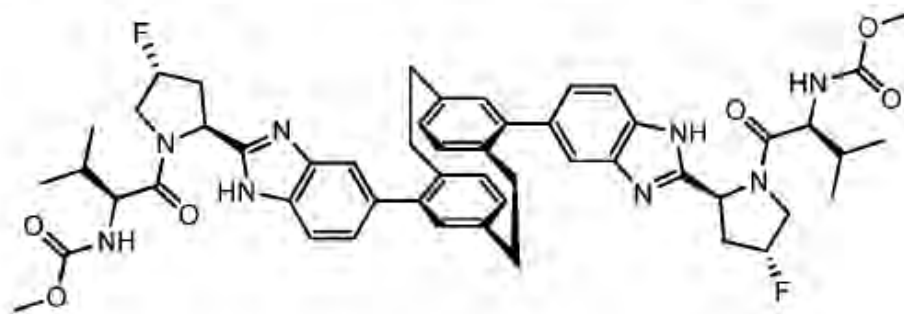
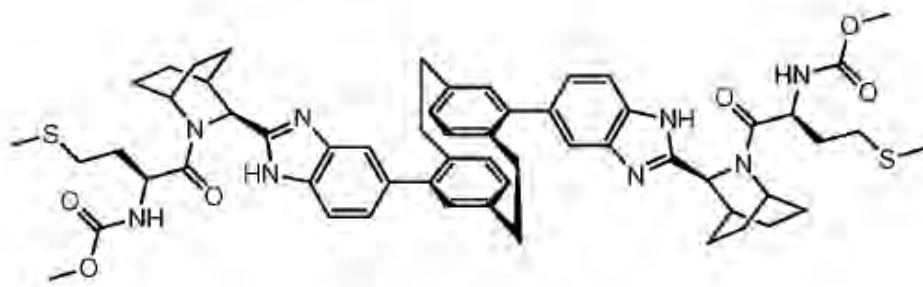
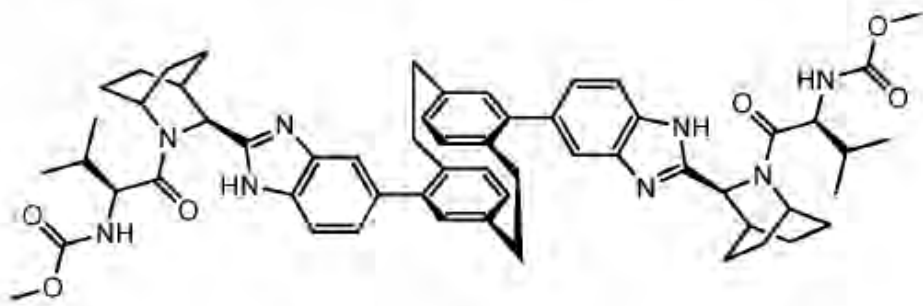
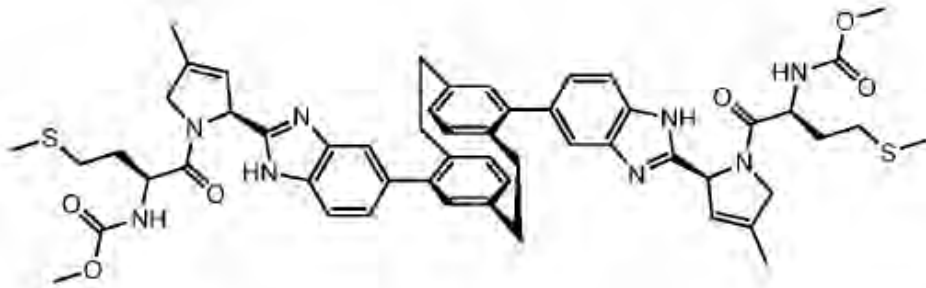
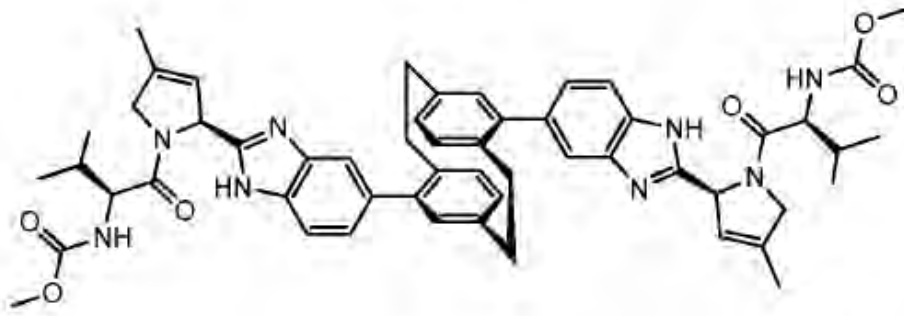


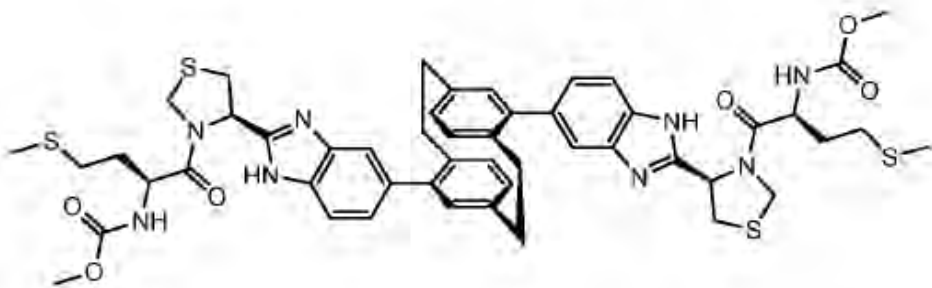
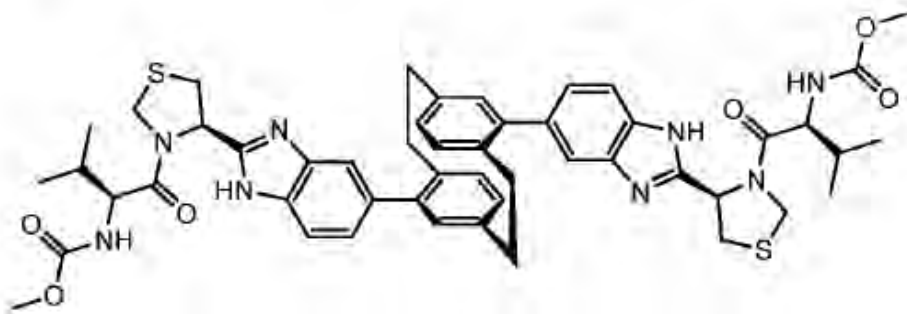
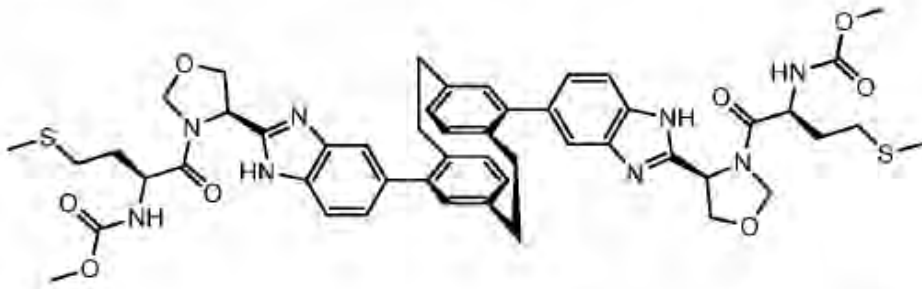
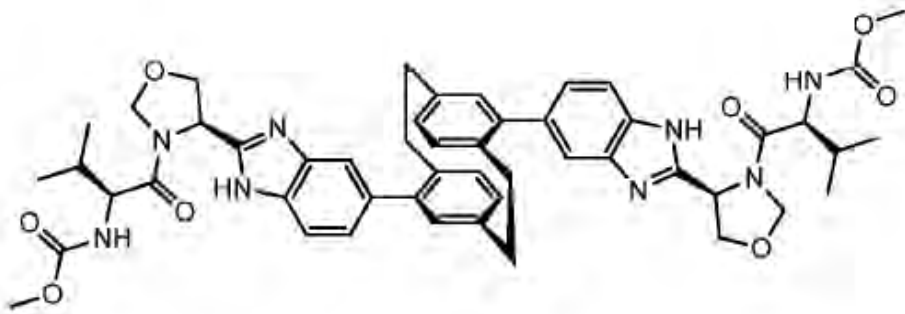
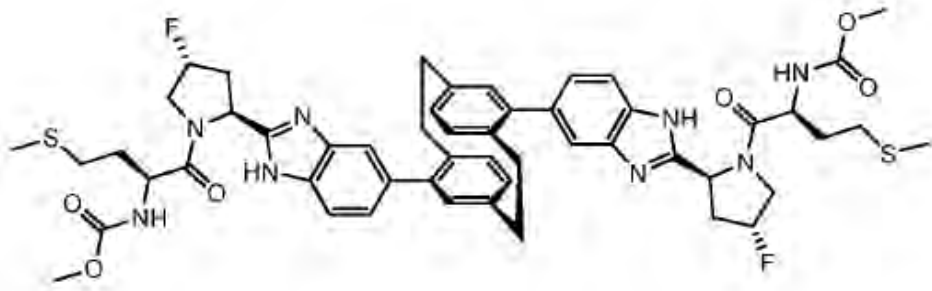


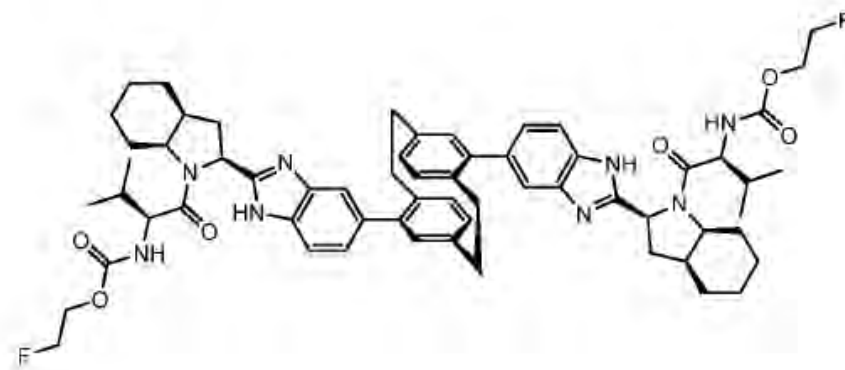
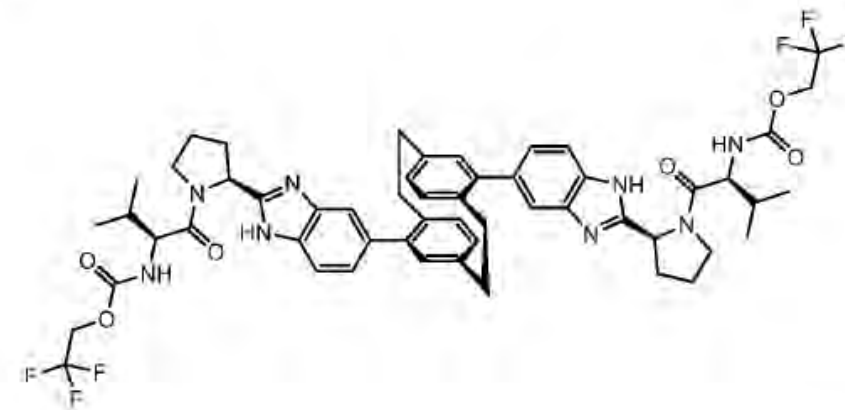
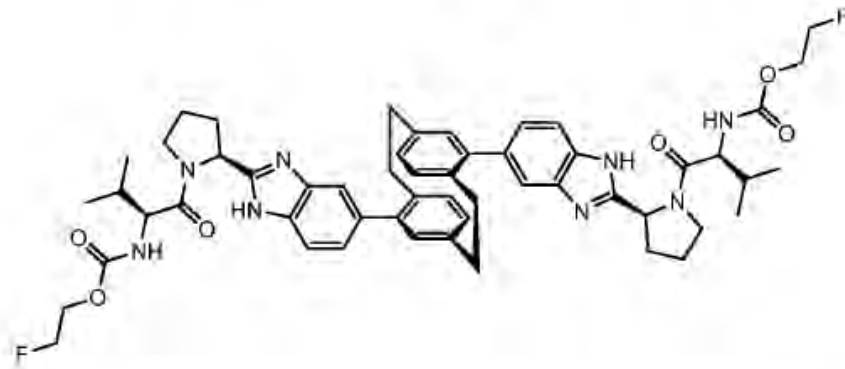
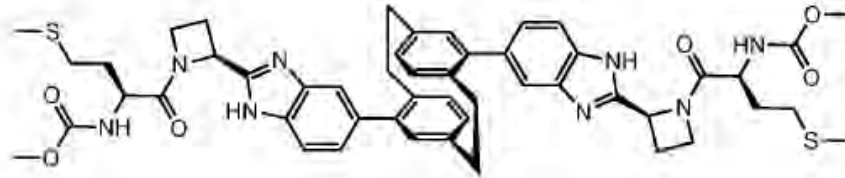
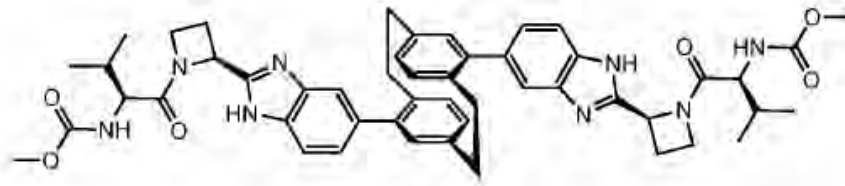


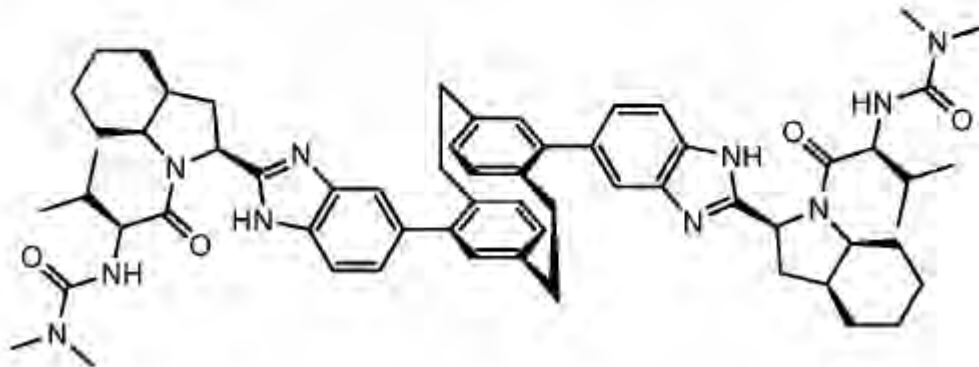
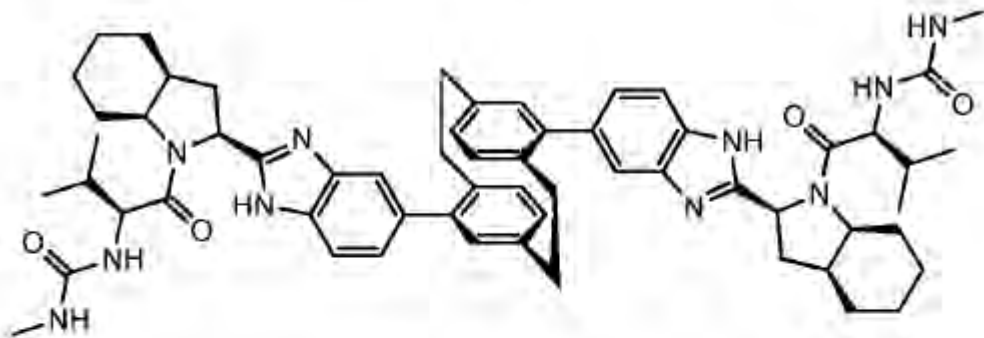
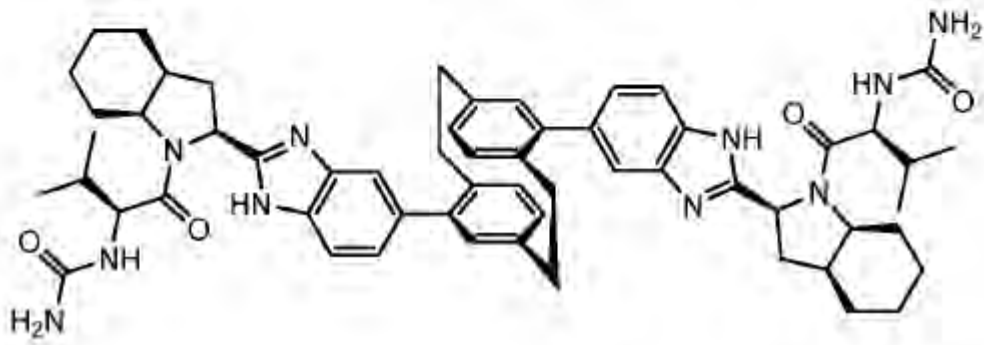
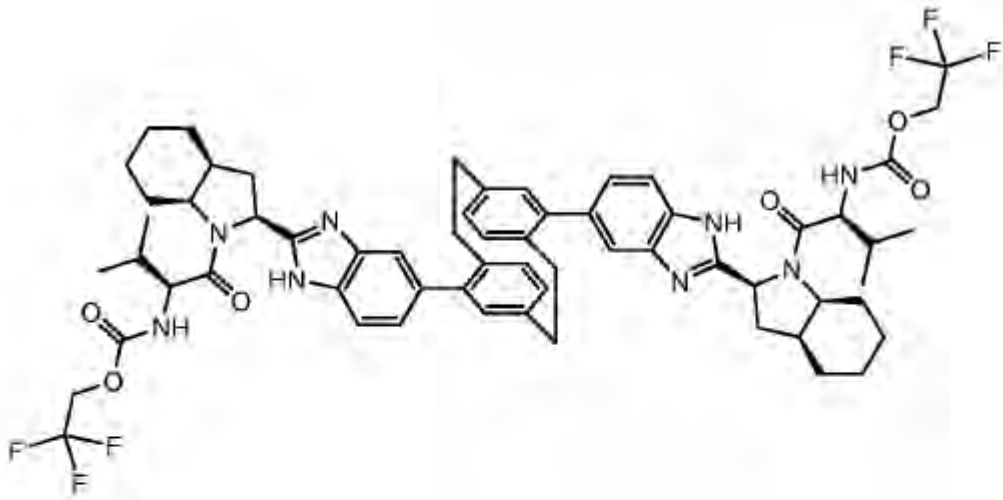


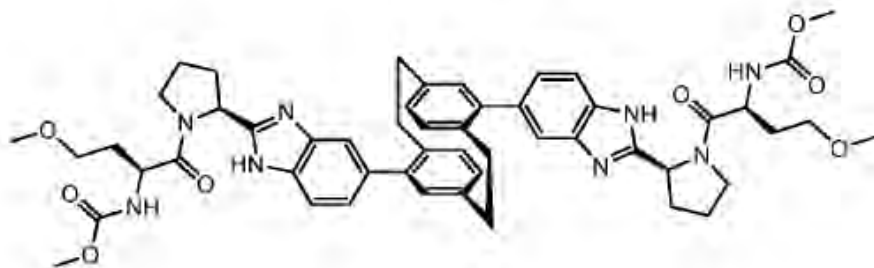
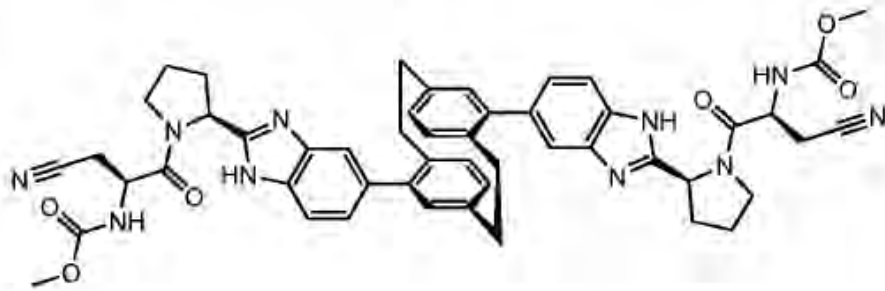
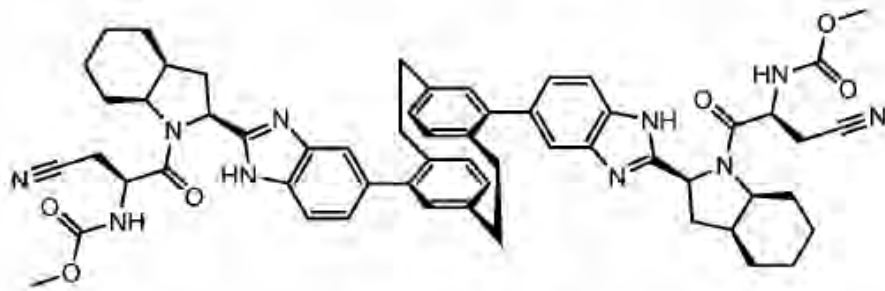
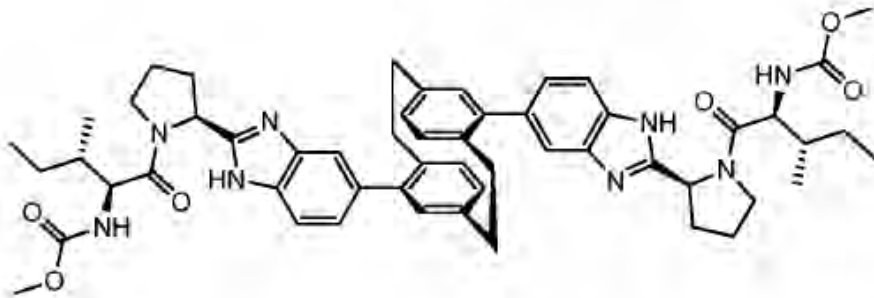
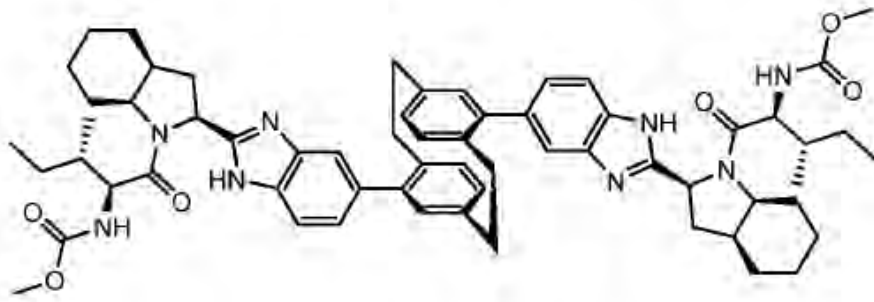


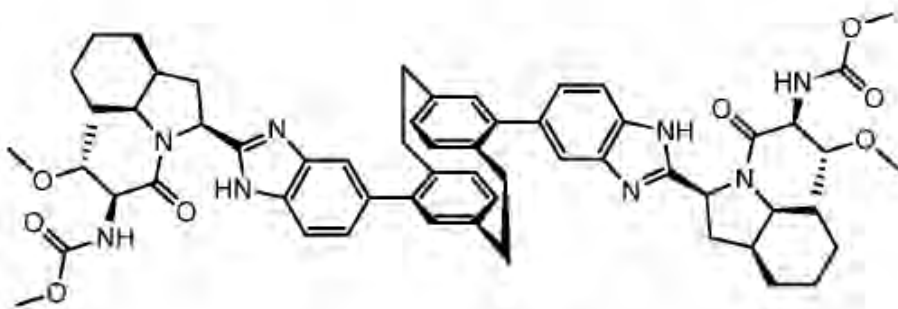
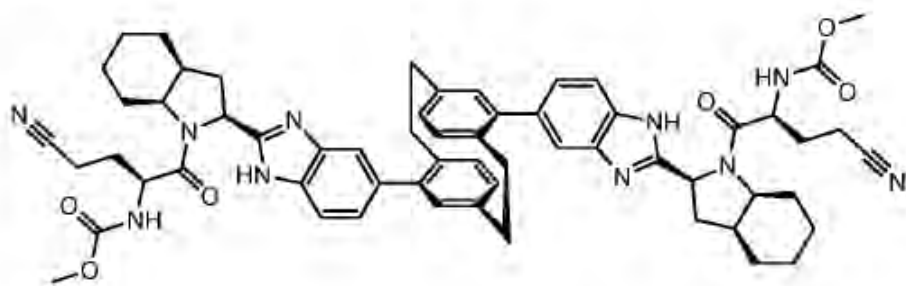
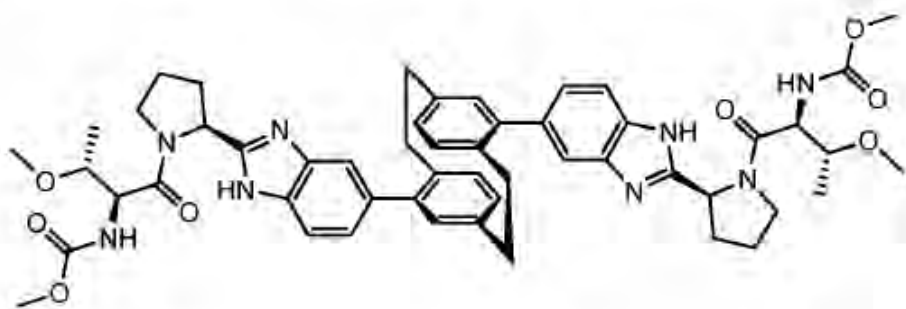
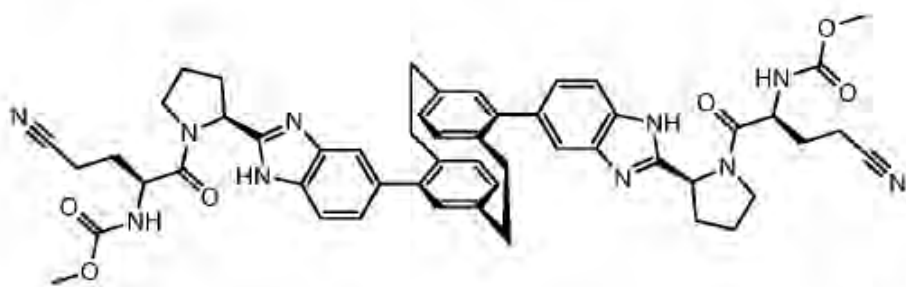
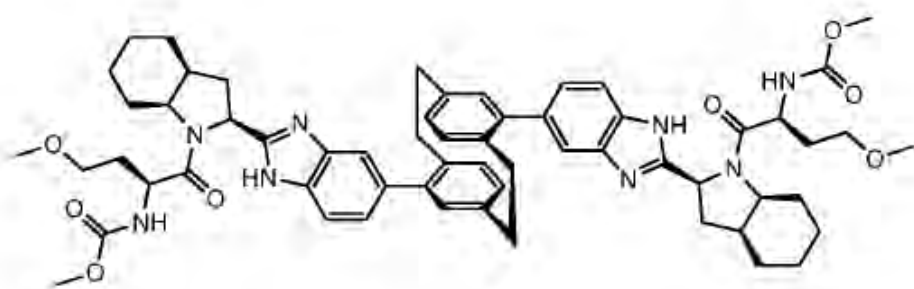


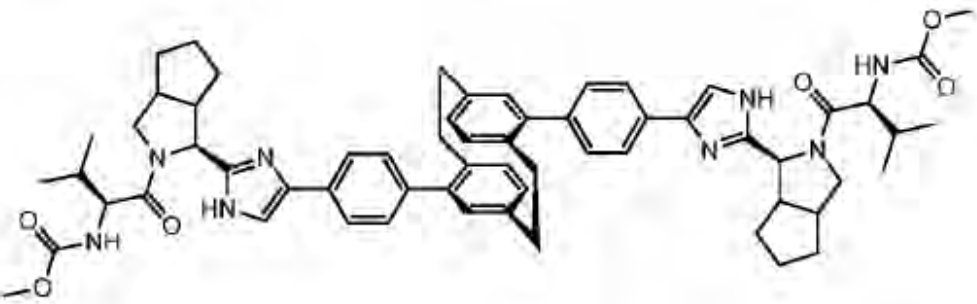
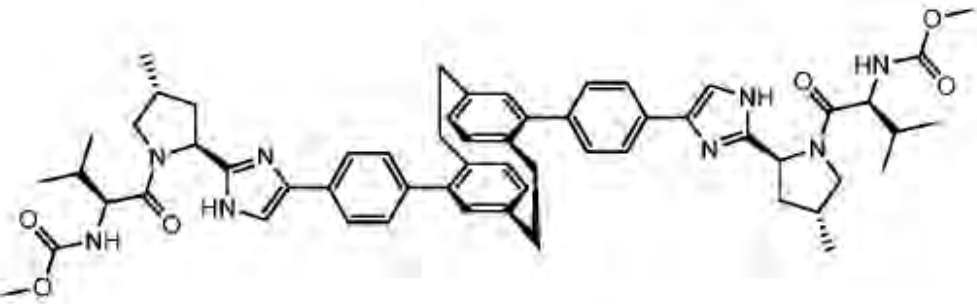


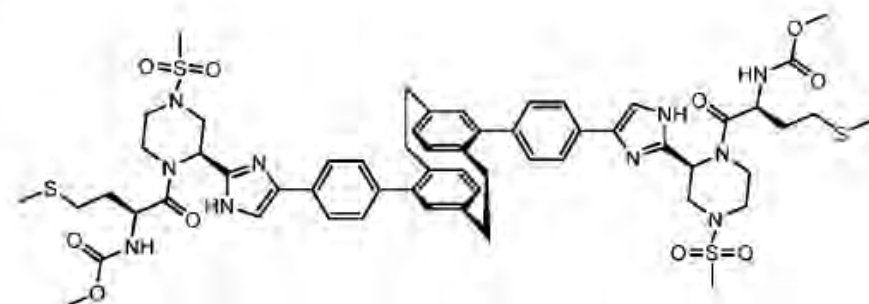
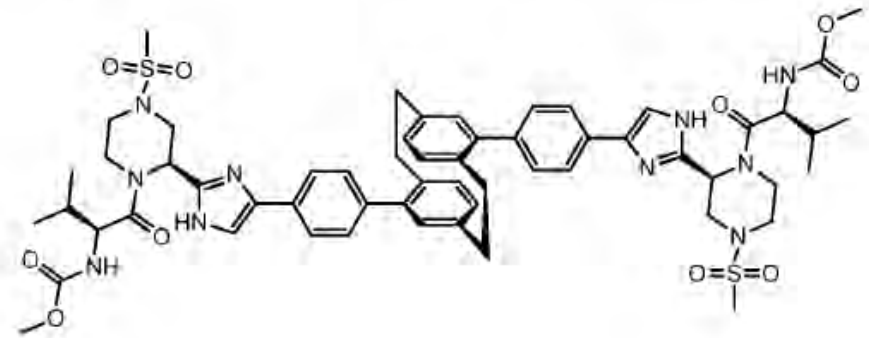
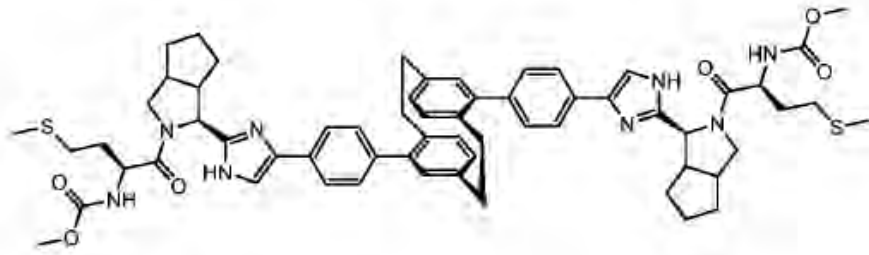


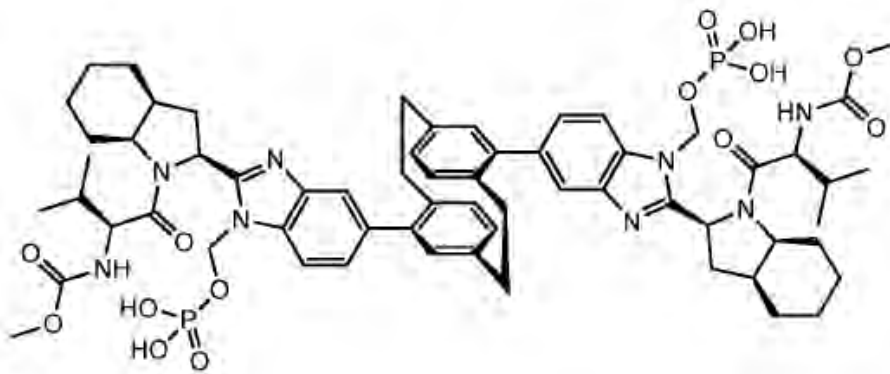
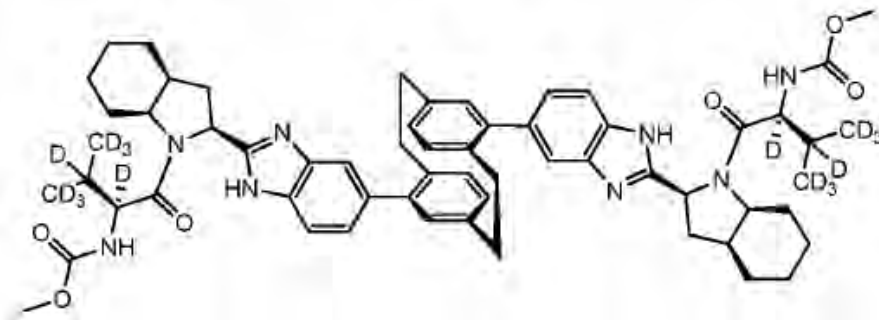
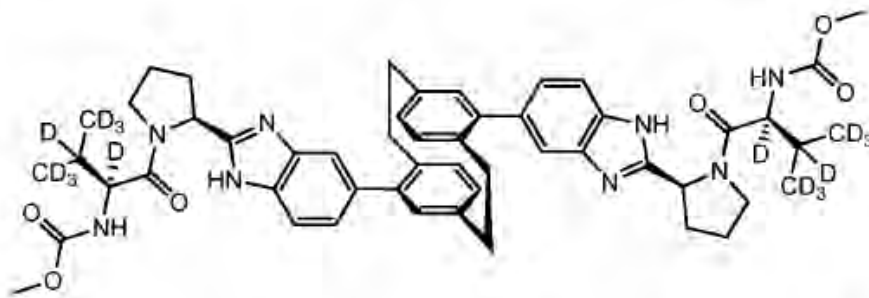
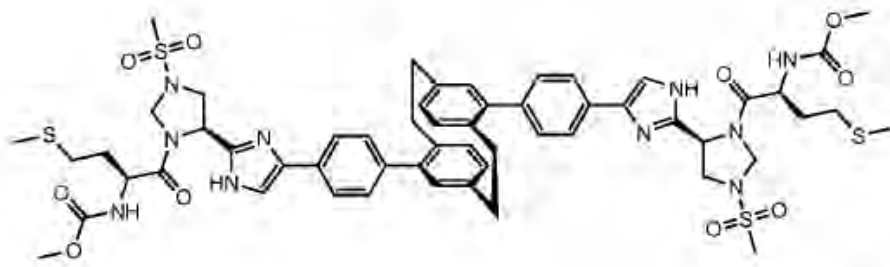
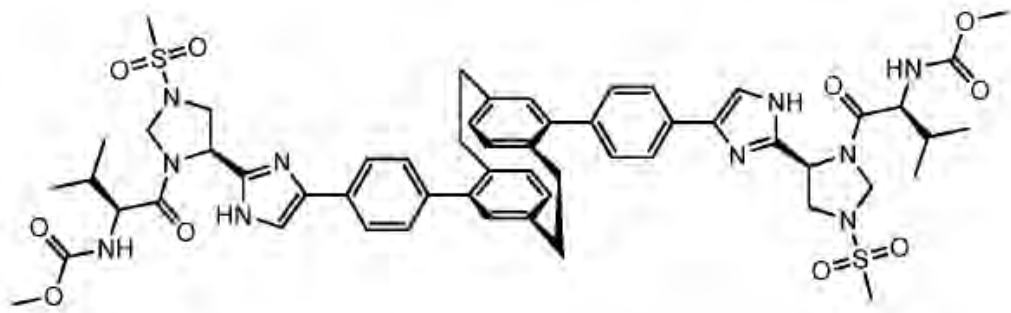


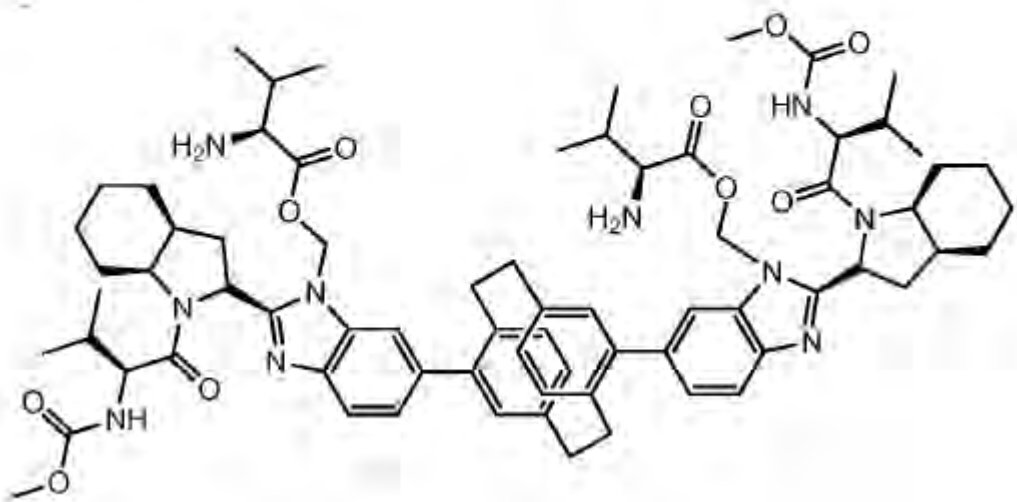
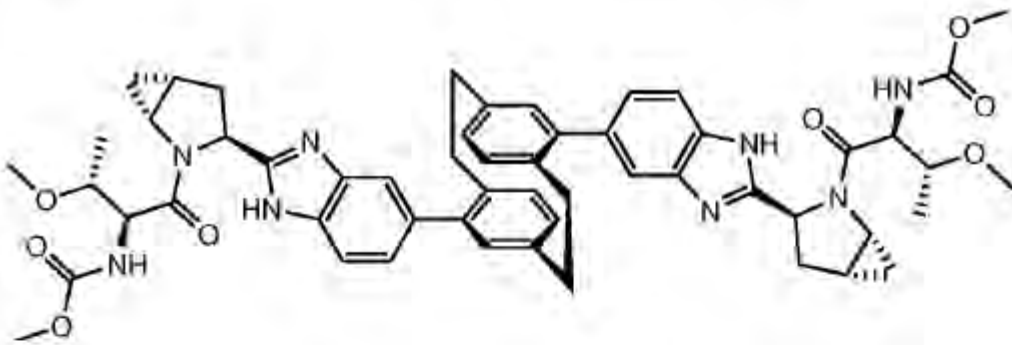
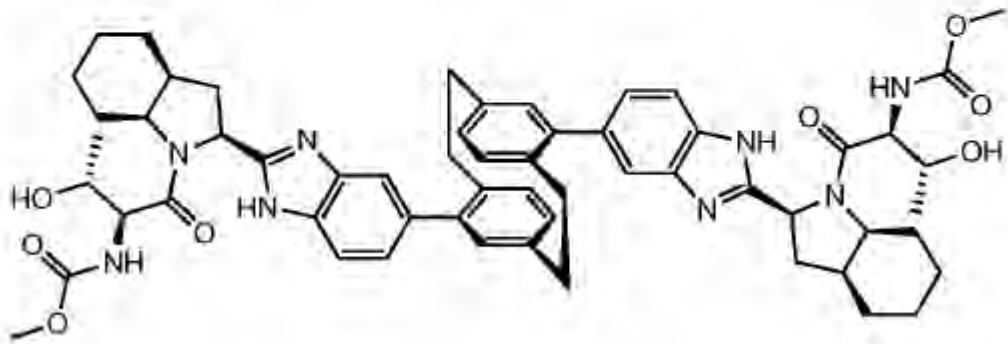


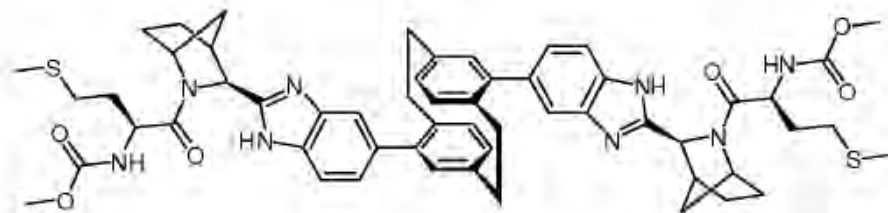
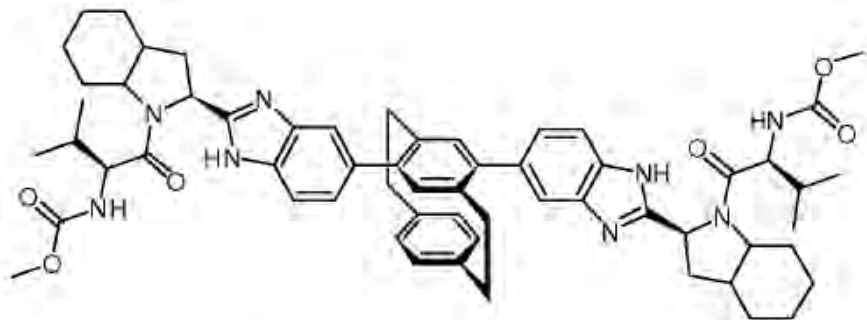
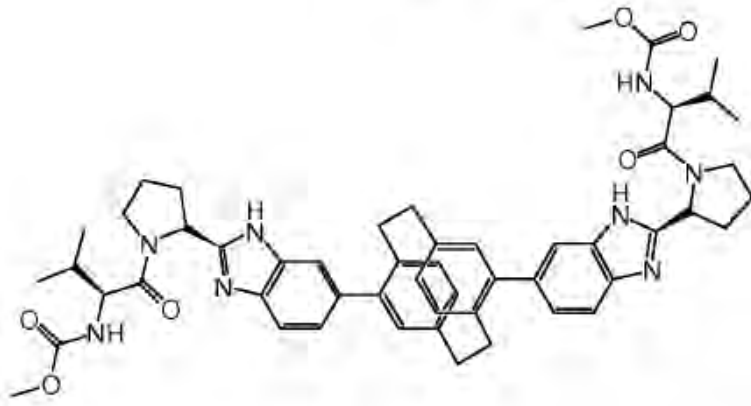
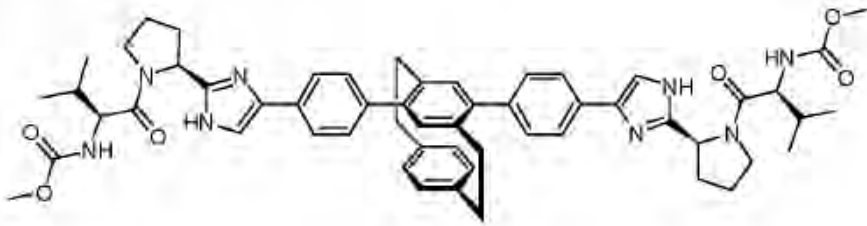
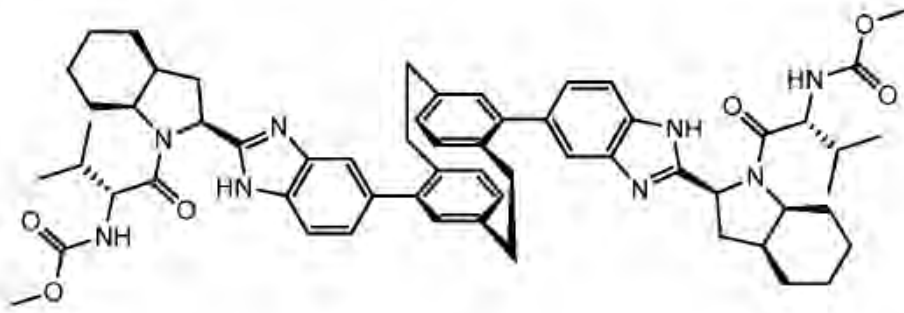


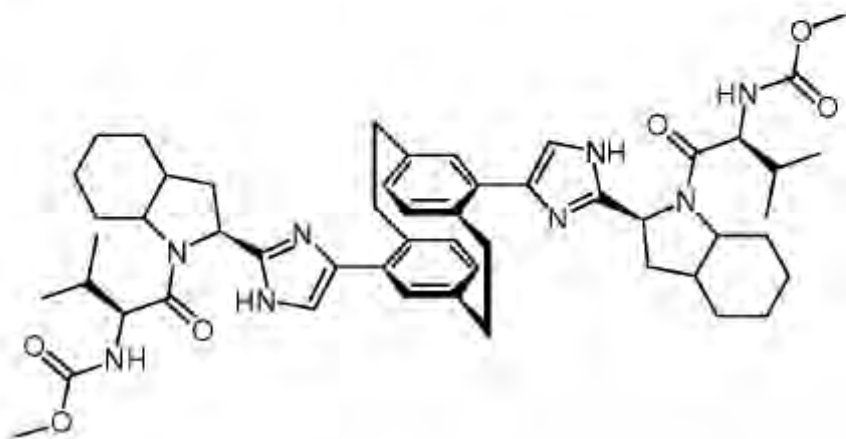
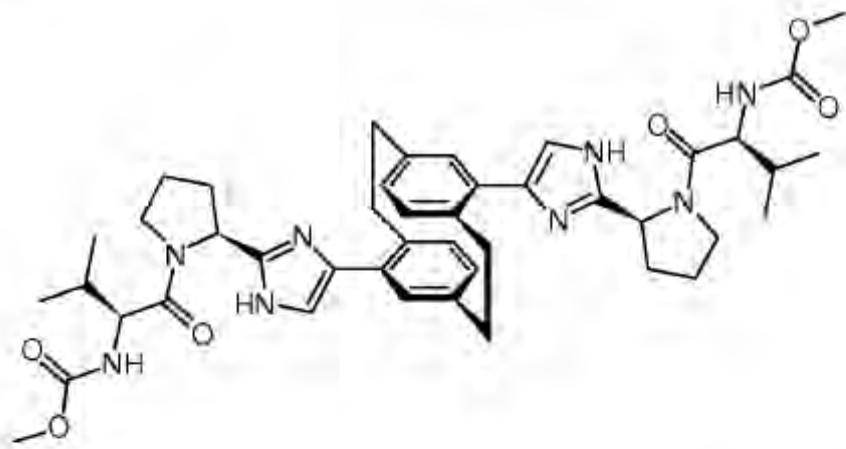
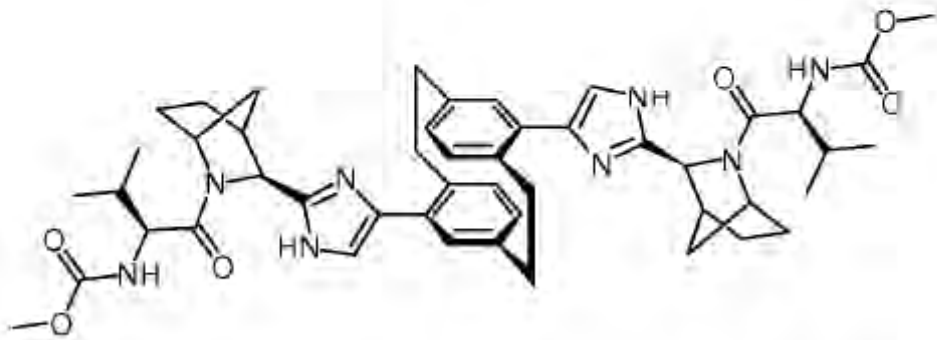
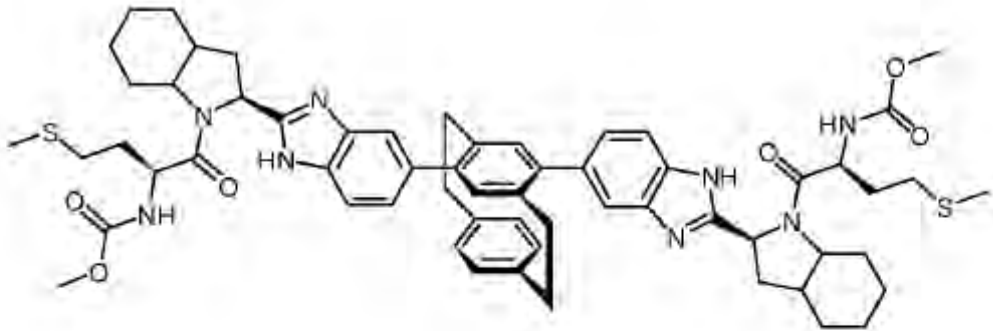


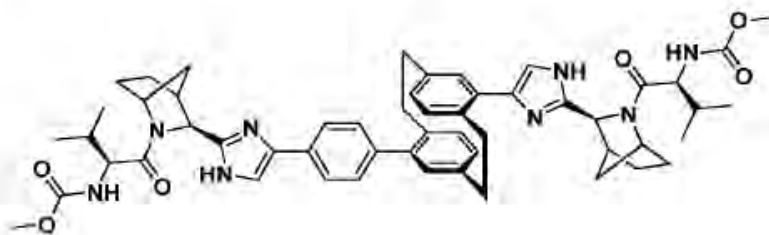
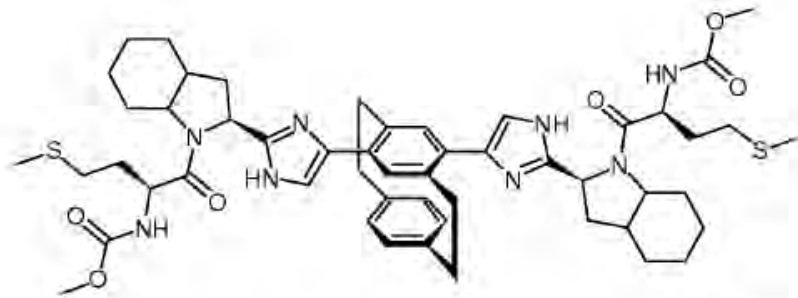
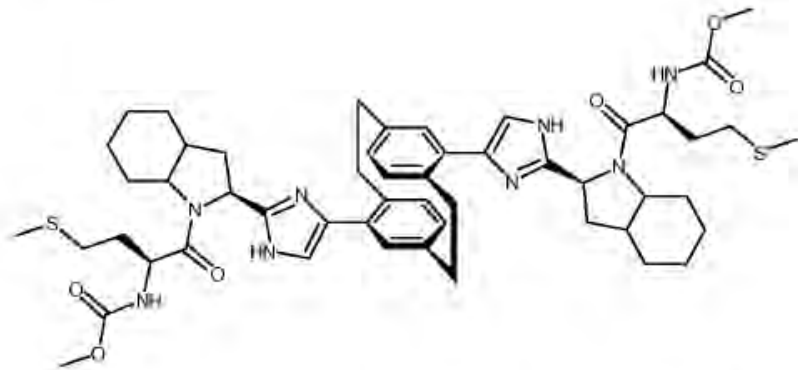
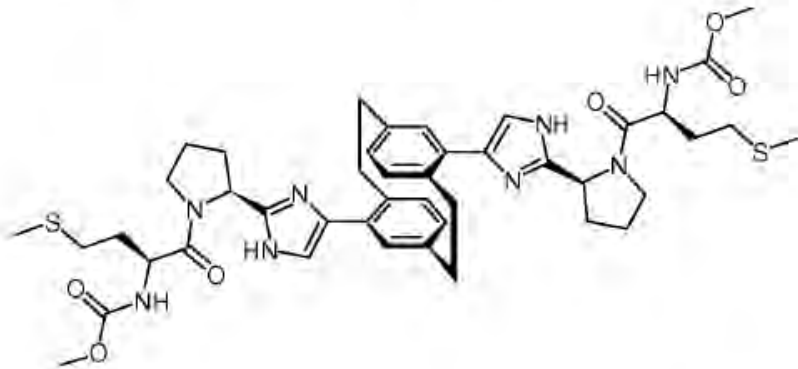
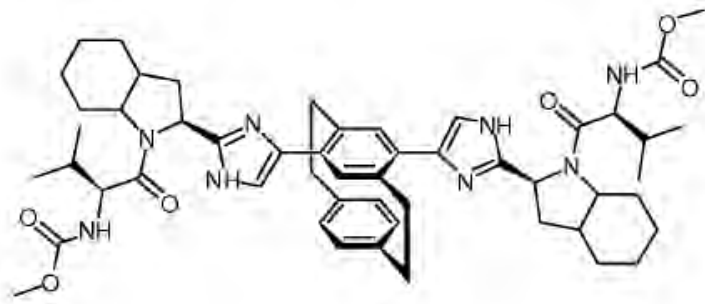


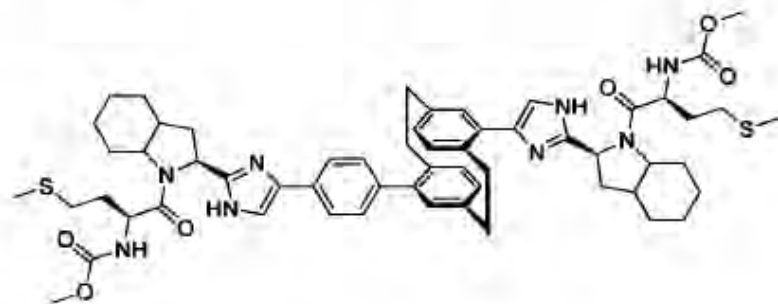
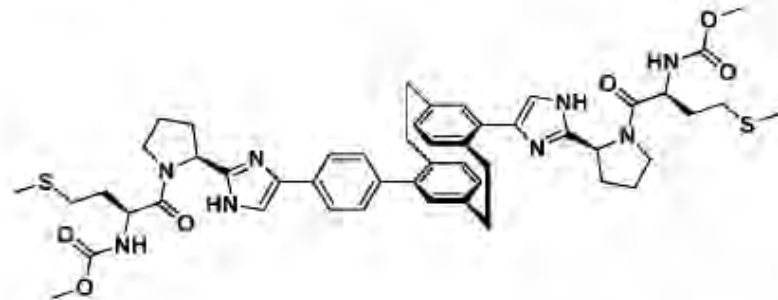
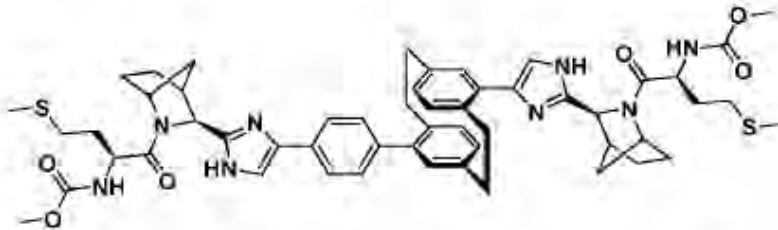
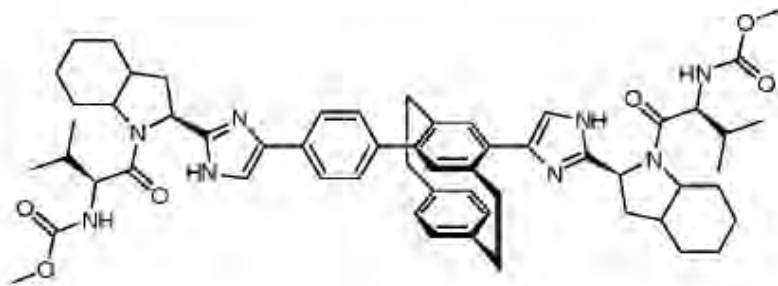
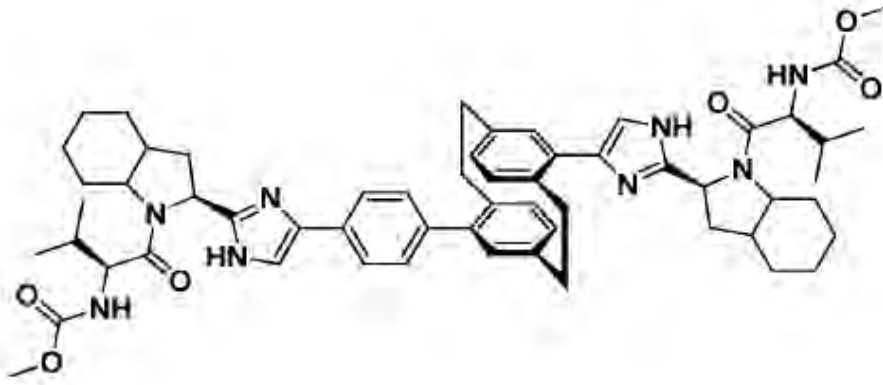


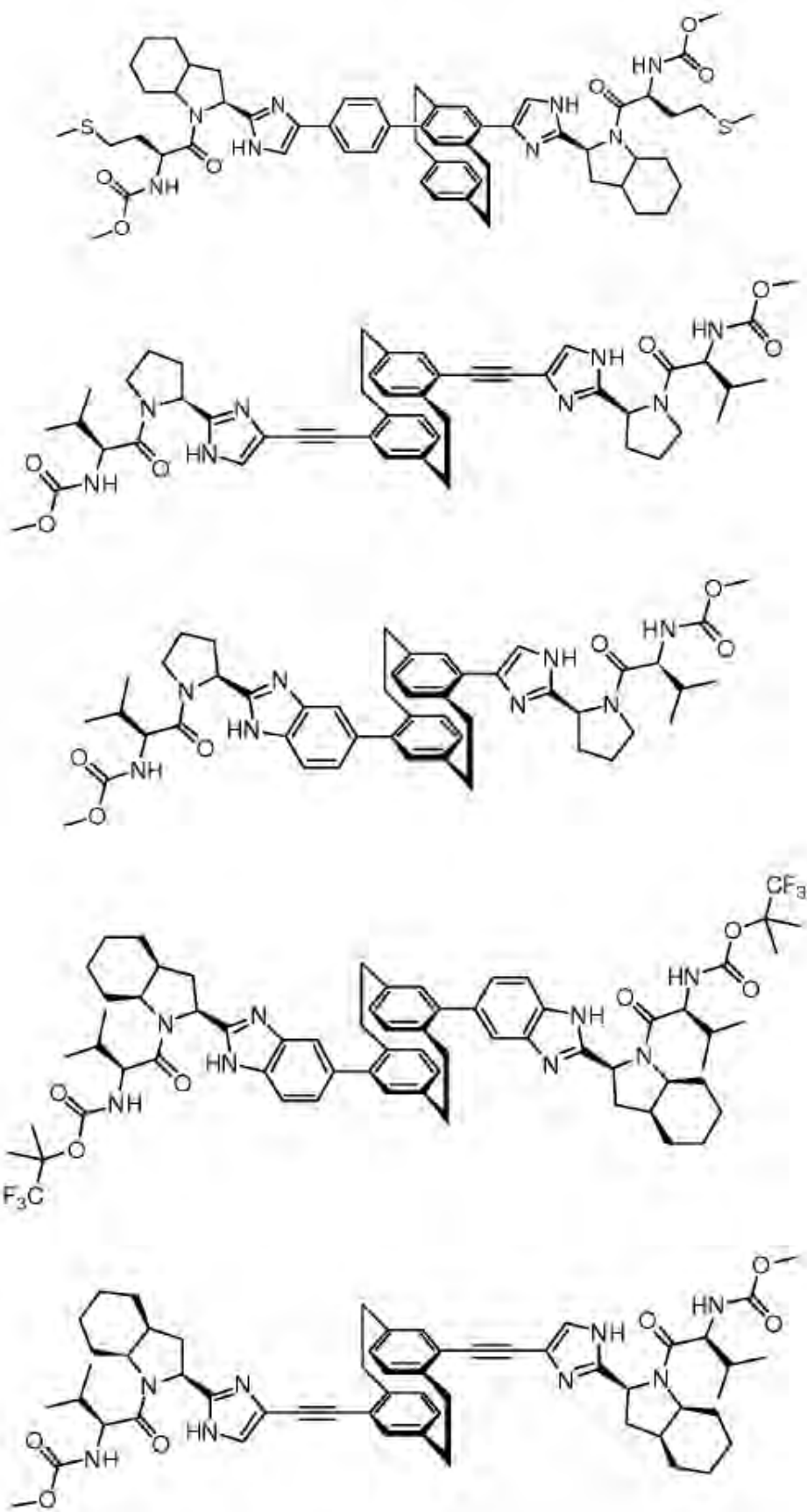


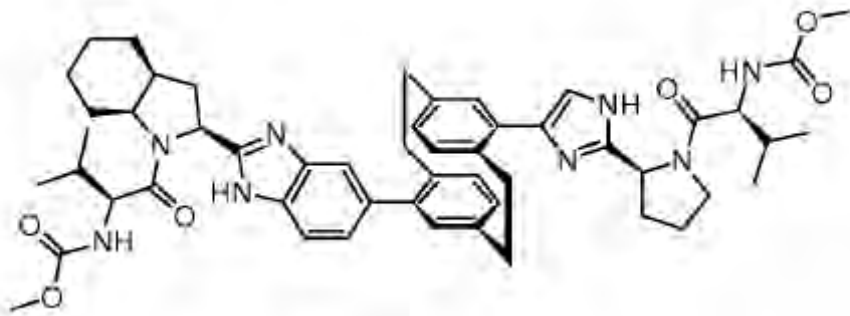




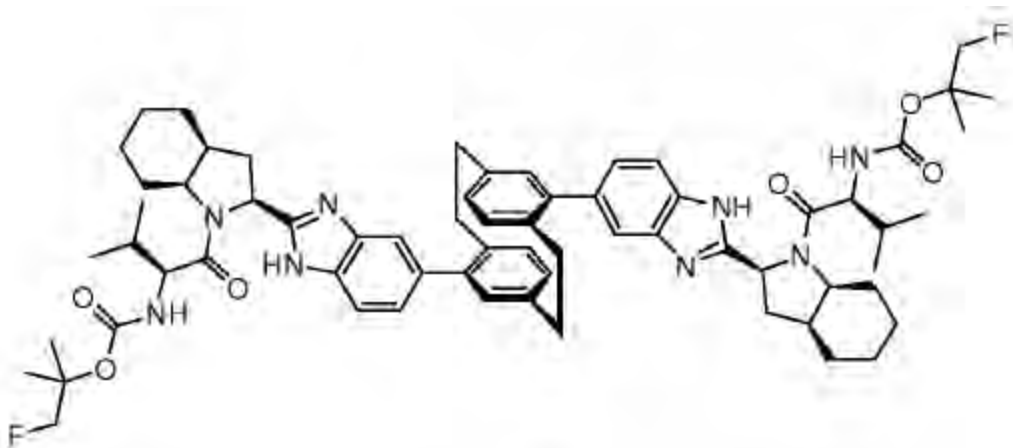




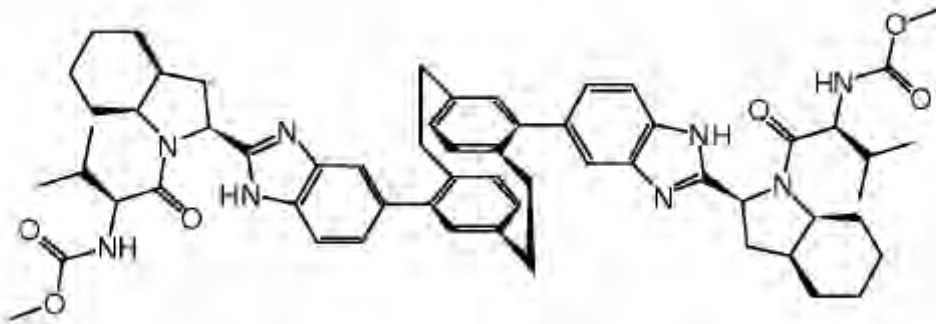




o



5 11. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1 de fórmula:

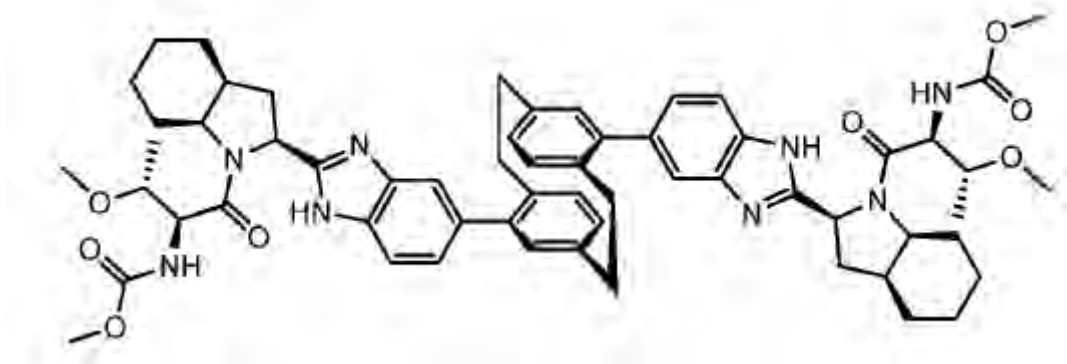


12. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1 de fórmula:

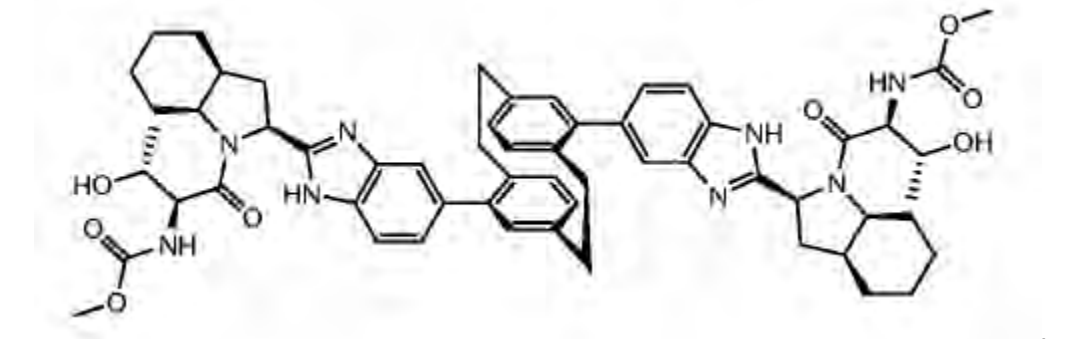


10

13. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1 de fórmula:



14. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1 de fórmula:



5

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, composición que comprende al menos un agente activo adicional.

17. Un compuesto o una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, para su uso en un método de tratamiento de la infección de la hepatitis C.