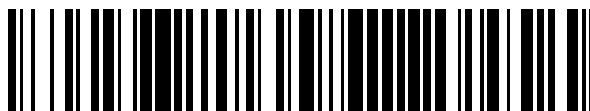


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 867**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2014** **PCT/US2014/020759**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014** **WO14138239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2014** **E 14714012 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 2964655**

54 Título: **Compuestos macrocíclicos para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

07.03.2013 US 201361774028 P

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

26.06.2018

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

WANG, TAO;
YIN, ZHIWEI y
SCOLA, PAUL MICHAEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 673 867 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

Compuestos macrocíclicos para el tratamiento de la hepatitis C

5 Antecedentes de la invención

La divulgación se refiere generalmente a compuestos novedosos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C (VHC) y son útiles en el tratamiento de aquellos infectados con VIH. La divulgación también se refiere a composiciones y compuestos para su uso en los métodos.

El virus de la hepatitis C (VHC) infecta crónicamente a un estimado de 170 millones de personas en todo el mundo, con 3 a 4 millones de individuos infectados solamente en los Estados Unidos (Boyer, N. y Marcellin, P. J. *Hepatology*. 2000, 32:98-112; Alter, M. J., et al. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341:556-562). Antes de mediados de la década de 1990, la transfusión con productos sanguíneos infectados era la vía principal de la transmisión del VHC. Después de la introducción de los métodos de exploración sanguínea, la transmisión a través de la inyección de drogas se volvió el factor de riesgo primario. La infección crónica normalmente da lugar al desarrollo de complicaciones hepáticas graves, incluyendo fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La infección por VHC es también la causa principal del trasplante de hígado ortóptico en los Estados Unidos. El grado en que este avance de la enfermedad se relaciona con factores víricos y celulares no se entiende completamente.

Se encuentra una considerable heterogeneidad en el nucleótido y la secuencia de aminoácidos codificada a través del genoma del VHC (Simmonds, P. J. *Gen. Virology*. 2004, 85:3173-3188). Basándose en esta diversidad de secuencia, se han descrito seis genotipos mayores y múltiples subtipos asociados. Los genotipos del VHC difieren en su distribución a lo largo del mundo, y la significancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo elusiva a pesar de numerosos estudios del posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y la terapia.

El tratamiento médico para el VHC se limita por la carencia de una vacuna o terapias aprobadas que se dirijan específicamente al virus. En la actualidad, los pacientes se someten a un tratamiento con una combinación de interferón alfa pegilado administrado parenteralmente y ribavirina oral. El VHC de Genotipo 1 es el más difícil de tratar y la eliminación del virus (respuesta virológica sostenida) solamente se logra para aproximadamente el 50 % de los pacientes (Fried, M. W. et al. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347:975-982; Zeumzem, S. *Nature Clinical Practice*. 2008, 5:610-622). Esta escasa respuesta al tratamiento, combinada a menudo con efectos secundarios graves inducidos por la terapia, señalan una necesidad de fármacos antivíricos mejorados con mejor efectividad y perfiles de seguridad.

El VHC es un miembro de la familia de virus Flaviviridae con un genoma de ARN de cadena sencilla con sentido positivo. Después de la infección de las células hospedadoras, el genoma de 9,6 kb se traduce en un precursor de poliproteína de aproximadamente 3.000 aminoácidos (revisado en Lindenbach, B. D. y Rice, C. M. *Nature*. 2005, 436:933-938; Moradpour, D, Penin, F., y Rice, C. M. *Nature Reviews*. 2007, 5:453-463). El procesamiento post-traducciona por las proteasas tanto celulares como víricas da como resultado la generación de al menos 10 proteínas víricas separadas. Las proteínas estructurales (que por definición se encuentran en los viriones maduros) incluyen el núcleo, E1, E2 y posiblemente p7 y se originan a partir de la región amino terminal de la poliproteína. La proteína del núcleo se ensambla en la nucleocápside vírica. Las glucoproteínas E1 y E2 forman heterodímeros que se encuentran dentro de la envuelta vírica que rodea a las partículas víricas y median la unión al receptor de la célula hospedadora y la entrada del virus en las células. No está claro si p7 es una proteína estructural y su papel en la replicación aún tiene que definirse. Sin embargo se cree que p7 forma un canal iónico en las membranas celulares, evitando la acidificación de los compartimentos celulares en los que se ensamblan los viriones y se ha demostrado ser esencial para la replicación y el ensamblaje víricos. Las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B se producen a través de escisiones de maduración de la región carboxi terminal de la proteína. NS2 junto con el amino terminal de NS3 forman la metaloproteasa NS2-3 que se escinde en la unión NS2-NS3. Adicionalmente, NS2 está implicado en el ensamblaje y la salida de los viriones nacientes. La proteína NS3 contiene tanto una serina proteasa en su región amino terminal como una helicasa de ARN dependiente de nucleótido en su región carboxi terminal. NS3 forma un heterodímero con la proteína NS4A, constituyendo la proteasa activa que media la escisión de la poliproteína cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para el resto de sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los casos de procesamiento, potenciando la eficiencia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 presenta también actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La proteína NS4B ha demostrado ser importante para la localización de proteínas VHC en complejos de replicación en estructuras membranosas alteradas dentro de la célula. NS5B codifica una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC.

Los replicones del VHC subgenómicos, que contienen las regiones 5' y 3' sin traducir a la secuencia codificante fusionada a las proteínas no estructurales o la poliproteína de longitud completa, son competentes para la traducción, la expresión de proteínas víricas y la replicación dentro de células cultivadas (Lohmann, V. et al. *Science*. 1999, 285:110-113; Moradpour, D, Penin, F., y Rice, C. M. *Nature Reviews*. 2007, 5:453-463). El sistema del replicón ha demostrado ser valioso para la identificación de inhibidores dirigidos a las proteínas no estructurales asociadas a

estas funciones. Sin embargo, solamente se han usado subconjuntos de genotipos del VHC para generar replicones funcionales.

Se han usado otros sistemas para estudiar la biología de las proteínas estructurales del VHC que median la entrada en las células hospedadoras. Por ejemplo, también se han usado partículas tipo virus en células infectadas con baculovirus recombinantes con el núcleo, las partículas E1 y E2 del VHC para estudiar la función de las proteínas E1 y E2 del VHC (Barth, H., et al. J. Biol. Chem. 2003, 278:41003-41012). Además, se han desarrollado sistemas de pseudotipado donde las glucoproteínas E1 y E2 se usan para reemplazar funcionalmente las glucoproteínas de retrovirus (Bartosch, B., Dubuisson, J. y Cosset, F.-L. J. Exp. Med. 2003, 197:633-642; Hsu, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003, 100:7271-7276). Estos sistemas producen pseudopartículas de VHC que se unen a y entran en células hospedadoras de una manera que se cree que es análoga a la del virus natural, haciéndolas de esta manera una herramienta adecuada para estudiar las etapas de la entrada vírica así como para identificar inhibidores que bloquean este proceso.

Recientemente, se aisló un clon de VHC de genotipo 2a de longitud completa, JFH1, y demostró la capacidad de replicarse *in vitro*. A través de pasaje y adaptación repetidos en cultivo celular se produjeron títulos aumentados de virus infecciosos (Lindenbach, B. D., et al. Science. 2005, 309:623-626; Wakita, T. et al. Nature Med. 2005, 11:791-796). En contraste al replicón del VHC o los sistemas de pseudotipado, el virus infeccioso es útil para estudiar el ciclo de replicación completo del VHC, incluyendo la identificación de inhibidores no solamente de las proteínas de replicación, sino de aquellos implicados en las etapas tempranas en la infección vírica (entrada y retirada de recubrimiento) y producción de virus progenie (empaquetamiento genómico, ensamblaje de la cápside, desarrollo del virión y salida).

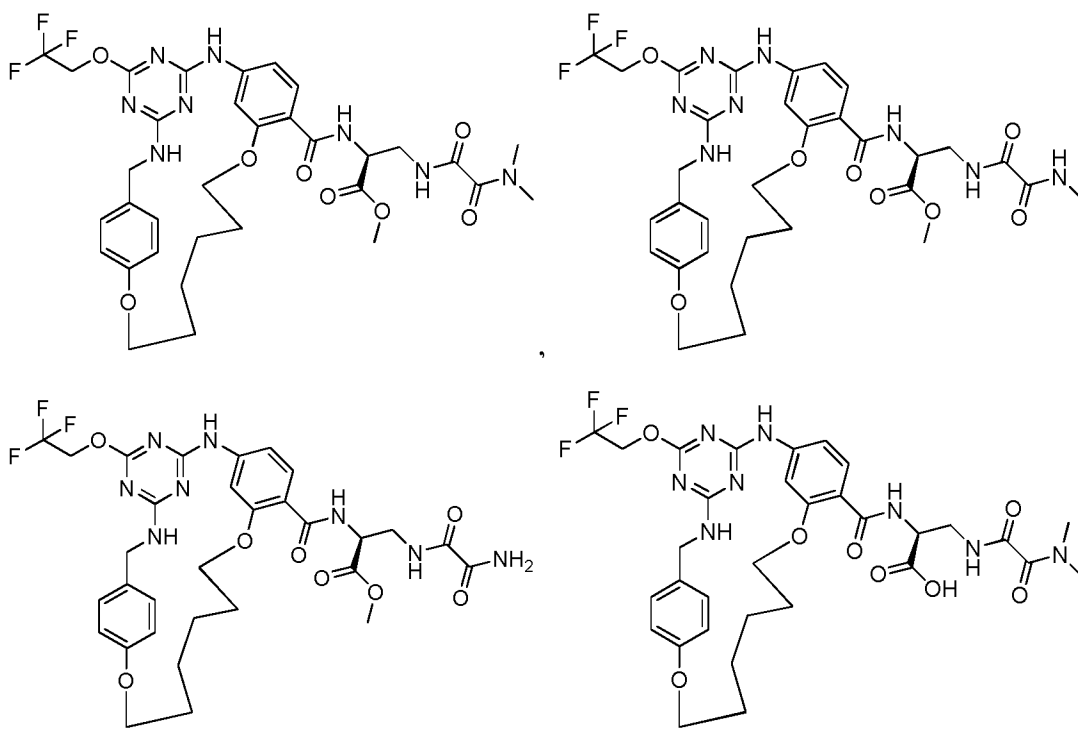
Se han desvelado triazinas. Véanse los documentos WO 2009/091388 y US 2009/0286778.

El documento WO 2011/139513 describe derivados de triazina y su utilidad en el tratamiento de pacientes infectados con VHC.

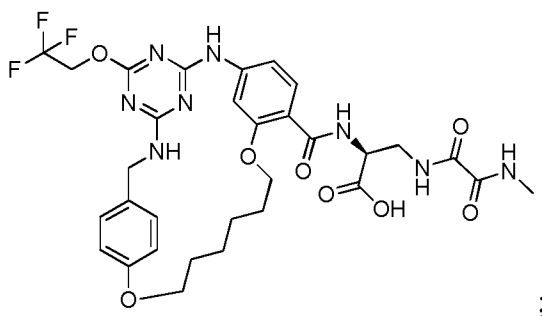
La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son eficaces contra la hepatitis C. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, efectividad de inhibición, selectividad de diana, solubilidad, perfiles de seguridad, o biodisponibilidad.

Descripción de la invención

La invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

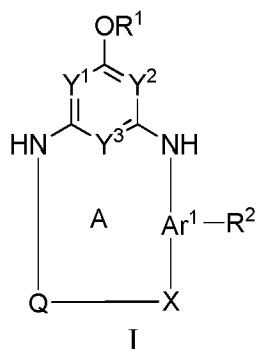


y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Generalmente se describen en el presente documento compuestos de fórmula I

5

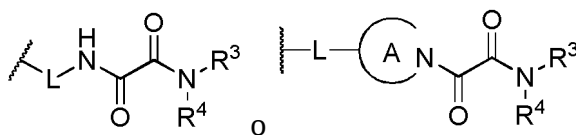


en la que

10 Y¹, Y², e Y³ son N, Y¹ e Y² son N e Y³ es CH, Y¹ e Y³ son N e Y² es CH, o Y² e Y³ son N e Y¹ es CH;

R¹ es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxicicloalquilo, alcoxícicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalquenilo, bencilo, indanilo o alquilcarbonilo;

15 R² es



donde el anillo A es un anillo alqueno de 4 a 7 miembros sustituido con L;

20

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (alquil)(cicloalquilo), ((alquil)cicloalquil)alquilo o Ar² y está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxí, alcoxi, benciloxi, CO₂R⁵, N(R⁶)(R⁷), tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo y Ar³;

25 R⁴ es hidrógeno o alquilo;

o R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tetrahidroisoquinolinilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo;

30

R⁵ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, ((hidroxialquil)alcoxi)alcoxi o ((alcoxi)alcoxi)alcoxi;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo;

35

R⁷ es hidrógeno o alquilo;

o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo;

40

R⁸ es hidrógeno, alquilo, (amino)alquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, ((alquilcarbonil)amino)alquilo, ((haloalquilcarbonil)amino)alquilo, ((alcoxycarbonil)amino)alquilo, ((benciloxycarbonil)amino)alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo;

5 R⁹ es hidrógeno, alquilo, (amino)alquilo, (alquilamino)alquilo o (dialquilamino)alquilo;

Ar¹ es fenilo o piridinilo sustituido con 1 R²;

10 Ar² es fenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, terfenilo, piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, indolinilo o dibenzofuranilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, (CO₂R⁵)alquilo, (CO₂R⁵)alquenilo, (CON(R⁶)(R⁷))alquilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, CO₂R⁵, y CON(R⁶)(R⁷);

15 o Ar² es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de bencilo, tetrazoliloxi, tiazolilo, fenilpirazolilo, metiloxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, metiltrialzolilo, tetrazolilo, piridinilo y dimetoxipirimidinilo; y

20 Ar³ es fenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, isocromanilo, benzodioxolilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, alquenilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi, N(R⁶)(R⁷) y alquilCO;

L es alquilenilo, cicloalquilenilo, (cicloalquil)alquilo, (alquil)cicloalquilo, o alquil(cicloalquil)alquilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alcoxi, hidroxilo, CO₂R⁵ y CONR⁶R⁷;

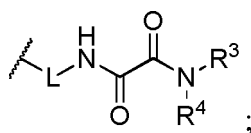
25 Q es una cadena de alquilenilo o alquenilenilo que contiene 0-6 grupos seleccionados del grupo que consiste en O, NR⁸, S, S(O), S(O₂), C(O)O, C(O)NR⁹, OC(O)NR⁹, NR⁹C(O)NR⁹ y Z, con la condición de que cualquier átomo de O o S no se una directamente a otro átomo de O o S, de tal manera que el anillo A tiene 13-36 miembros; y en el que la cadena de alquilenilo o alquenilenilo está sustituida con 0-6 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilenilo, hidroxilo y alcoxi;

30 X es O, CH₂, CO, CO₂, o C(O)NR⁹; y

Z es cicloalquilenilo o fenileno C₃₋₇;

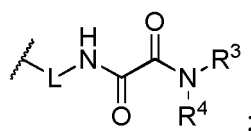
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Y¹, Y², e Y³ son N; R¹ es haloalquilo; R² es



40 R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (alquil)(cicloalquilo), ((alquil))cicloalquilalquilo o Ar² y está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxilo, alcoxi, benciloxi, CO₂R⁵, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y Ar³; R⁴ es hidrógeno o alquilo; o R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tetrahidroisoquinolinilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo; R⁵ es hidrógeno o alquilo; Ar¹ es fenilo o piridinilo sustituido con 1 R²; Ar² es fenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, terfenilo, piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, indolinilo o dibenzofuranilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, (CO₂R⁵)alquilo, (CO₂R⁵)alquenilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo y CO₂R⁵; L es alquilenilo, cicloalquilenilo, (cicloalquil)alquilo, (alquil)cicloalquilo, o alquil(cicloalquil)alquilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alcoxi, hidroxilo y CO₂R⁵; Q es una cadena de alquilenilo o alquenilenilo que contiene 0-2 grupos seleccionados del grupo que consiste en O y Z, de tal manera que el anillo A tiene 13-36 miembros; X es O; y Z es fenileno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Y¹, Y², e Y³ son N; R¹ es haloalquilo; R² es



R³ es hidrógeno o alquilo; R⁴ es hidrógeno o alquilo; R⁵ es hidrógeno o alquilo; Ar¹ es fenilo sustituido con 1 R²; L es alquileo sustituido con 0-1 sustituyentes CO₂R⁵; Q es una cadena de alquileo o alquilenilo que contiene 0-2 grupos seleccionados del grupo que consiste en O y Z, de tal manera que el anillo A tiene 13-36 miembros; X es O; y Z es fenileno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Y¹, Y², e Y³ son N.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Y¹ e Y² son N e Y³ es CH.

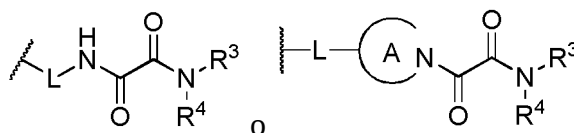
10 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Y¹ e Y³ son N e Y² es CH.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Y² e Y³ son N e Y¹ es CH.

15 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R¹ es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxicicloalquilo, alcocicicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalquilenilo, bencilo, indanilo o alquilcarbonilo.

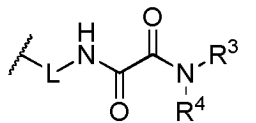
En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R¹ es haloalquilo.

20 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R² es

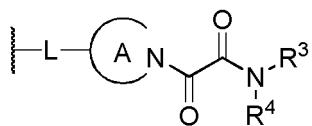


donde el anillo A es un anillo alquileo de 4 a 7 miembros sustituido con L.

25 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R² es



En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R² es



30 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (alquil)(cicloalquilo), ((alquil)cicloalquil)alquilo o Ar² y está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxi, alcoxi, benciloxi, CO₂R⁵, N(R⁶)(R⁷), tetrahidrofurano, tetrahidropirano y Ar³.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R⁴ es hidrógeno o alquilo.

40 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tetrahidroisoquinolino y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilcarbonilo y alcocarbonilo.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R⁵ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, ((hidroxialquil)alcoxi)alcoxi o ((alcoxi)alcoxi)alcoxi.

45 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R⁶ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilcarbonilo o alcocarbonilo.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R⁷ es hidrógeno o alquilo.

50 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilcarbonilo y alcocarbonilo.

55 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, (amino)alquilo,

(alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, ((alquilcarbonil)amino)alquilo, ((haloalquilcarbonil)amino)alquilo, ((alcoxicarbonil)amino)alquilo, ((benciloxicarbonil)amino)alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo.

- 5 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde R⁹ es hidrógeno, alquilo, (amino)alquilo, (alquilamino)alquilo o (dialquilamino)alquilo.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Ar^1 es fenilo o piridinilo sustituido con 1 R^2 .

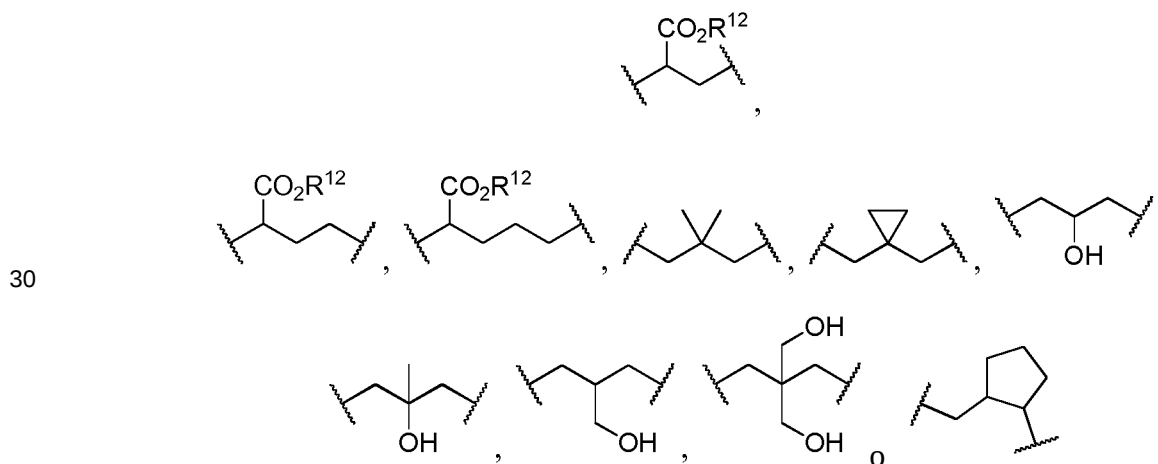
- 10 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Ar^2 es fenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, terfenilo, piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, indolinilo o dibenzofuranilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, (CO_2R^5) alquilo, (CO_2R^5) alquenilo, $(\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7))$ alquilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, haloalcarbonilo, CO_2R^5 , y $\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$.

- 15 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Ar² es fenilo o piridinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de bencilo, tetrazolilo, tiazolilo, fenilpirazolilo, metiloxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, metiltriazolilo, tetrazolilo, piridinilo y dimetoxipirimidinilo.

- 20 En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Ar³ es fenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, isocromanilo, benzodioxililo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, alquenilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi, N(R⁶)(R⁷) y alquilCO.

- En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde L es alquileo, cicloalquileo, (cicloalquil)alquilo, (alquil)cicloalquilo, o alquil(cicloalquil)alquilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de alcoxi, hidroxí, CO_2R^5 y CONR^6R^7 .

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde L es



donde R¹² es hidrógeno o alquilo.

- En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Q es una cadena de alquileo o alquilenilo que contiene 0-6 grupos seleccionados del grupo que consiste en O, NR⁸, S, S(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NR⁹, OC(O)NR⁹, NR⁹C(O)NR⁹ y Z, con la condición de que cualquier átomo de O o S no se una directamente a otro átomo de O o S, de tal manera que el anillo A tiene 13-36 miembros; y en el que la cadena de alquileo o alquilenilo está sustituida con 0-6 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilenilo, hidroxilo y alcoxi.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde X es O, CH₂, CO, CO₂, o C(O)NR⁹.

- En otro aspecto, se desvela un compuesto de fórmula I donde Z es cicloalquileo o fenileno C₃₋₇.

Cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, Ar^1, Ar^2, Ar^3, L, Q, X$ y Z , puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de una variable.

- 50 A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. "Alquileno" significa un grupo alquilo divalente lineal o ramificado

compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alquenileno" significa un grupo alquilo divalente lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. Para el anillo A, X es una cadena de alquileo o alquenileno con suficientes carbonos y opcionalmente otros grupos definidos para formar un anillo de 13-36 miembros. "Cicloalquileo" significa un resto cicloalcano divalente compuesto por 3 a 7 carbonos e incluye gem-divalencia (por ejemplo, 1,1-ciclopropanodiilo) así como no gem-divalencia (por ejemplo, 1,4-ciclohexanodiilo). "Alquilidinilo" significa un sustituyente alcano divalente donde la divalencia ocurre en el mismo carbono del aqueno. Fenileno significa un anillo benceno divalente. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros rectos y ramificados compuestos por 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo sustituido con monohalo a alquilo sustituido con perhalo. "Ariolo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los términos parentéticos y multiparentéticos están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R.

Los sustituyentes descritos anteriormente pueden unirse en cualquier punto de unión adecuado salvo que se indique otra cosa. Sin embargo, se entiende que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son químicamente estables como se entiende por aquellos expertos en la materia. Adicionalmente, los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son estables de forma adecuada para su uso como un agente farmacéutico.

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tal, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden fabricarse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, camsilato, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véase las estructuras a continuación). Los estereoisómeros pueden fabricarse usando métodos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos y los intermedios relacionados pueden separarse en isómeros individuales de acuerdo con métodos comúnmente conocidos en la técnica.

Se pretende que la invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Métodos biológicos

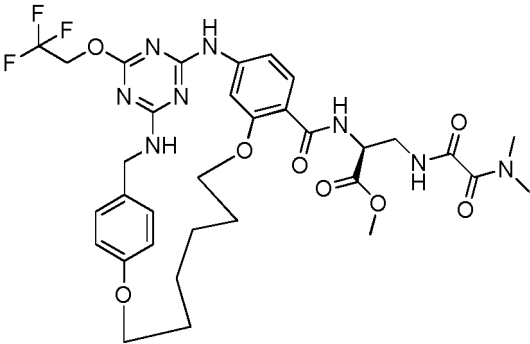
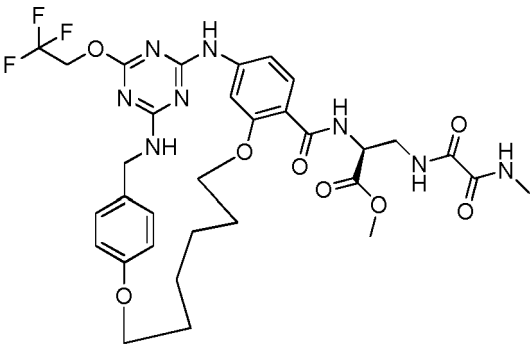
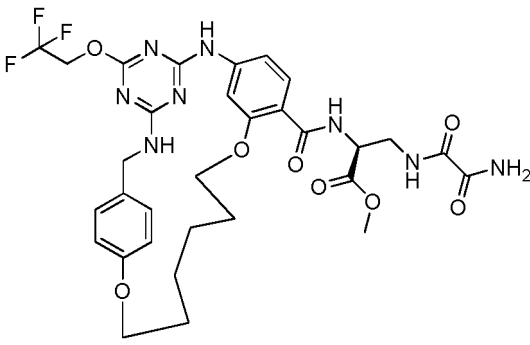
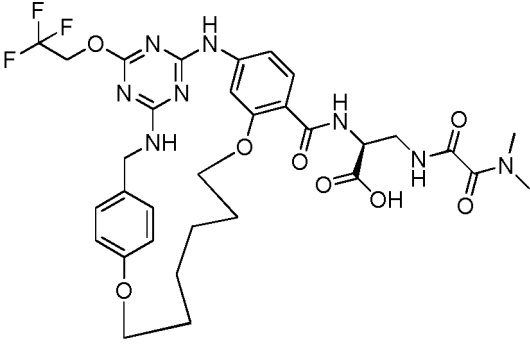
Ensayos de infección. Las pseudopartículas de VHC, producidas usando metodología convencional (Bartosch, B., Dubuisson, J. y Cosset, F.-L. J. Exp. Med. 2003, 197:633-642) se fabricaron a través de un procedimiento de transfección basado en liposomas de células 293T con plásmidos que expresan las proteínas de la cápside y la polimerasa del virus de la leucemia murina, un genoma del MLV que codifica el gen indicador de la luciferasa y glucoproteínas de la envuelta del VHC o bien del virus de la estomatitis vesicular (VSV). Las secuencias codificantes de la envuelta E1 y E2 del VHC genotipo 1a derivaron del aislado H77C (número de acceso de GenBank AF009606). El medio que contenía pseudopartículas se recogió 3 días después de la transfección, se filtró y se almacenó a -20 °C como un almacén vírico. Las infecciones se realizaron en placas de 384 pocillos mezclando pseudovirus con 1×10^4 células Huh7/pocillo en presencia o ausencia de inhibidores de ensayo, seguido de incubación a 37 °C. La actividad luciferasa, que refleja el grado de entrada de las pseudopartículas en las células hospedadoras, se midió 2 días después de la infección. La especificidad de los compuestos para inhibir VHC se determinó evaluando la inhibición de la infección por pseudopartículas de VHC.

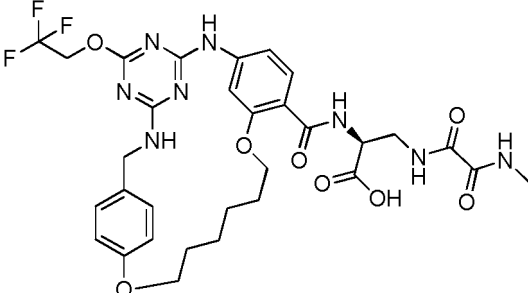
Compuestos y análisis de datos. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie 3 veces en dimetilsulfóxido (DMSO) para dar un intervalo de concentración final en la prueba de 50,0 μM a 0,04 μM . La actividad máxima (100 % del control) y el ruido de fondo derivaron de los pocillos control que contenían DMSO pero nada de inhibidor o de las células sin infectar, respectivamente. Las señales individuales en cada uno de los compuestos de ensayo se dividieron después por los valores control promediados después de la sustracción del ruido de fondo y se multiplicaron por el 100 % para determinar la actividad en porcentaje. Las pruebas se realizaron por duplicado y se

calcularon los valores CE_{50} promedio (que reflejan la concentración a la que se logró el 50 % de inhibición de la replicación del virus). Los datos de CE_{50} del compuesto se expresan como A: = 0,1-100 nM; B = 100-1000 nM; C = 1000-5000 nM). Los datos representativos para los compuestos se indican en la Tabla 1.

5

Tabla 1.

Ejemplo	Estructura	CE_{50} (nM) 1a (H77C)	CE_{50} (nM) 1a (H77C)
1001		A	0,624
1002		A	
1003		A	
1004		A	

1005		A	2,468
------	---	---	-------

Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

5 Los compuestos demuestran actividad contra NS5B de VHC y pueden ser útiles en el tratamiento del VHC y la infección por VHC. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención es una composición que comprende además un compuesto que tiene actividad anti-VHC.

Otro aspecto de la invención es una composición donde el compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón. Otro aspecto de la invención es donde el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

15 Otro aspecto de la invención es una composición donde el compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina. Otro aspecto de la invención es donde la ciclosporina es ciclosporina A.

20 Otro aspecto de la invención es una composición donde el compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona del grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

25 Otro aspecto de la invención es una composición donde el compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz inhibiendo la función de una diana seleccionada de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

30 Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

Otro aspecto de la invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir la función del replicón del VHC que comprende poner en contacto el replicón del VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir la función de la proteína NS5B del VHC que comprende poner en contacto la proteína NS5B del VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización el compuesto es eficaz inhibiendo la función del replicón del VHC. En otra realización el compuesto es eficaz inhibiendo la función de la proteína NS5B del VHC.

45 Otro aspecto de la invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con (antes de, después o concurrentemente) otro compuesto que tenga actividad contra el VHC.

50 Otro aspecto de la invención es el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método donde el otro compuesto que tiene actividad contra el VHC es un interferón.

Otro aspecto de la invención es el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método donde el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso,

interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

Otro aspecto de la invención es el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método donde el otro compuesto que tiene actividad contra el VHC es una ciclosporina.

5 Otro aspecto de la invención es el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método donde la ciclosporina es ciclosporina A.

10 Otro aspecto de la invención es el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método donde el otro compuesto que tiene actividad contra el VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

15 Otro aspecto de la invención es el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método donde el otro compuesto que tiene actividad contra el VHC es eficaz inhibiendo la función de una diana seleccionada del grupo que consiste en metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

20 Otro aspecto de la invención es el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método donde el otro compuesto que tiene actividad contra el VHC es eficaz inhibiendo la función de una diana en el ciclo de vida del VHC distinta de la proteína NS5B de VHC.

25 "Terapéuticamente eficaz" significa que la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo al paciente como se entiende por los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus del VHC y que es adecuada para terapia como se entiende por los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

30 "Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VHC" y términos relacionados se usan tal como se entiende por los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

35 Los compuestos de esta invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones incluyen todas las formas sólidas y líquidas comunes que incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones.

40 Las composiciones se fabrican usando técnicas de formulación comunes y los excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectación) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17ª edición, 1985.

45 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, éste es 0,25-1000 mg/unidad.

50 Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos unitarios de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, éste es 1-100 mg/ml.

55 La invención incluye todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos oral y parenteral. En general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes utilizados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando un criterio médico sólido.

60 La invención también abarca compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en métodos donde el compuesto se da en terapia de combinación. Es decir, el compuesto puede usarse junto con, pero separadamente de, otros agentes útiles en el tratamiento de hepatitis e infección por VHC. En estos métodos de combinación, el compuesto se administrará generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes se administrarán generalmente en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando un

65

criterio médico sólido.

Algunos ejemplos de compuestos adecuados para las composiciones y los métodos se listan en la Tabla 2.

5

Tabla 2.

Marca comercial	Tipo de inhibidor o diana	Empresa de origen
Omega IFN	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antivírico	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferón A	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirina	IFN- α 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	Inmunosupresor IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferón	IFN- α 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
Albuferón - α	IFN- α 2b albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirina	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	inhibidor de la caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	inhibidor de rdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- α 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	Inmunosupresor IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Ratón, FL
Intrón A y Zadaxin	IFN- α 2b/ α 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirina	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidina	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intrón A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirina	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / Ribavirina	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- β y EMZ701	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulina (T67)	Inhibidor de la β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge,

		MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
HCV-796	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
SCH 503034	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough
NIM811	Inhibidor de la ciclofilina	Novartis
Suvus	Azul de metileno	Bioenvision
Multiferon	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	Agonistas de TLR9	Coley
interferón- β	Interferón- β -1a	Serono
Zadaxin	Inmunomodulador	Esciclona
Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Metil adenosina	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor de VHC	Achillion / Gilead

Métodos sintéticos

Los compuestos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica incluyendo aquellos descritos a continuación y que incluyen variaciones dentro de la experiencia de la técnica. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Pueden prepararse otros reactivos e intermedios mediante métodos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, los sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos están destinados solo a ilustrar cómo fabricar los compuestos y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva.

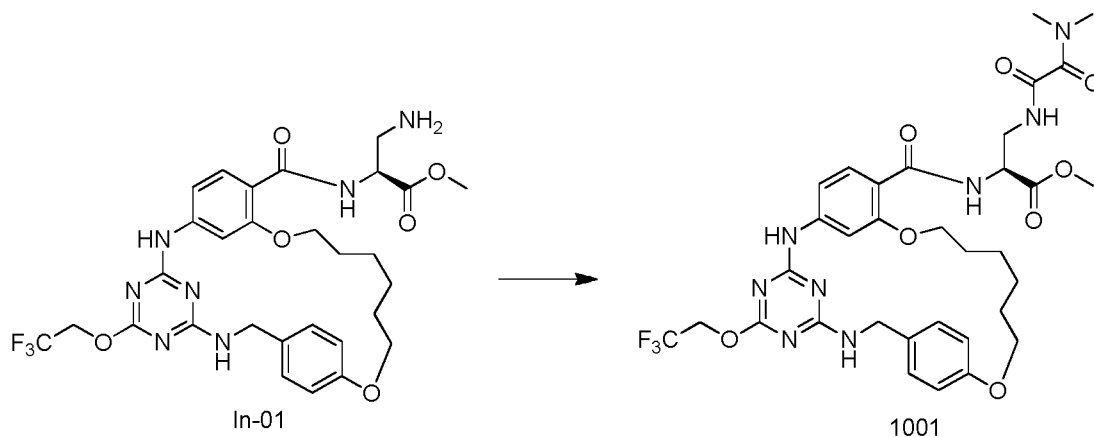
Las abreviaturas usadas en los esquemas generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como sigue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₃SO₂-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

Las abreviaturas se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa (psi)" para kilopascuales (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electropulverizado, "HR" para alta resolución, "HREM" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Método CL/EM (es decir, identificación de compuestos). Se grabaron todos los datos de cromatografía líquida (CL) en un cromatógrafo líquido LC-10AS o LC-20AS de Shimadzu usando un detector UV-Vis SPD-10AV o SPD-20A y los datos de espectrometría de masas (EM) se determinaron con un Micromass Platform para CL en modo electropulverizado.

5 *Método HPLC (es decir, aislamiento de compuestos).* Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando un sistema de HPLC preparativa automatizada LC-8A o LC-10A de Shimadzu o Dionex APS-3000 o Waters Acquity TM.

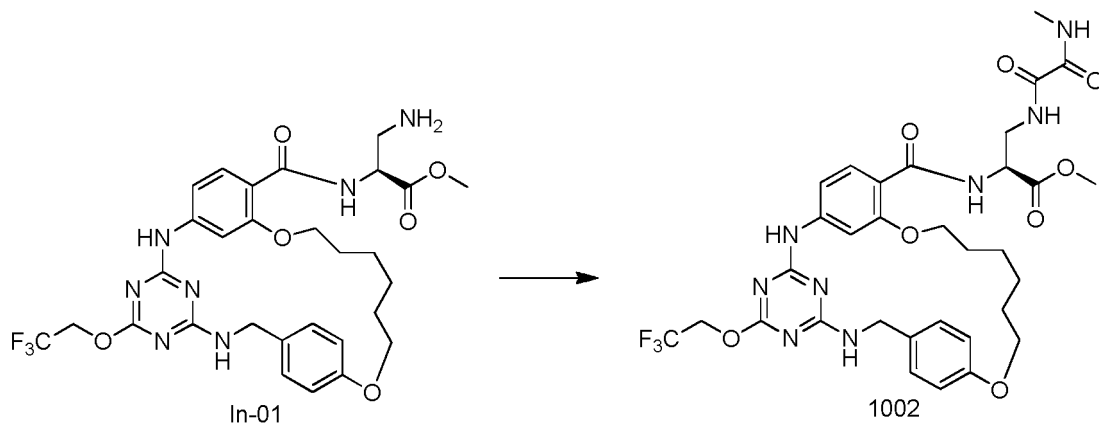
10 *Síntesis del compuesto 1001*



15 Se añadió TBTU (26 mg) en una solución de ácido 2-(dimetilamino)-2-oxoacético (8,9 mg), iPr₂NEt (24 mg) y Compuesto In-01 (40 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El compuesto 1001 se aisló por HPLC preparativa.

Compuesto 1001	
EM (M+H) ⁺ Calc.	733,3
EM (M+H) ⁺ Observ.	733,2
Tiempo de retención	4,30 min
Condición de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10% - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo del gradiente	4 min
Caudal	0,8 ml/min
Longitud de onda	220
Par disolvente	Agua - Metanol -TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 X 50 mm 3um

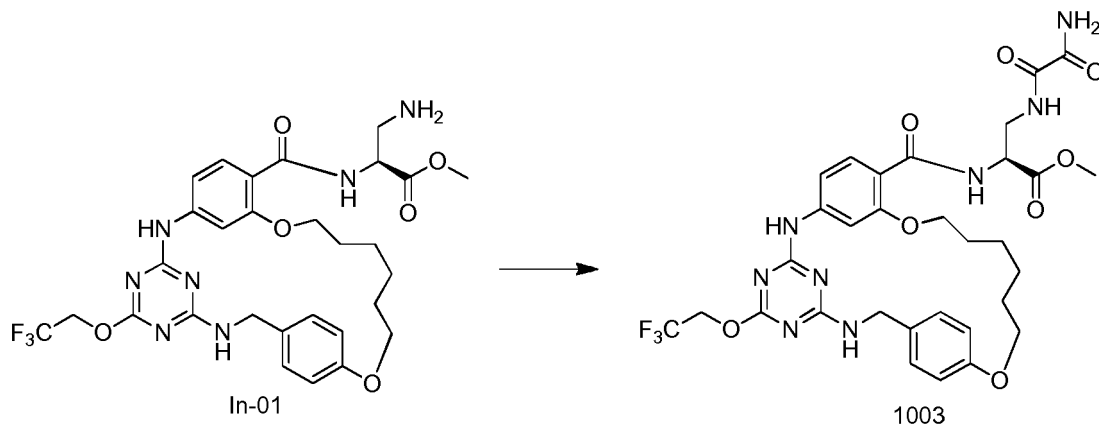
Síntesis del compuesto 1002



- 5 Se añadió TBTU (26 mg) en una solución de ácido 2-(dimetilamino)-2-oxoacético (7,8 mg), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (24 mg) y Compuesto In-01 (40 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El compuesto 1002 se aisló por HPLC preparativa.

Compuesto 1002	
EM (M+H)+ Calc.	719,3
EM (M+H)+ Observ.	719,2
Tiempo de retención	4,29 min
Condición de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10% - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo del gradiente	4 min
Caudal	0,8 ml/min
Longitud de onda	220
Par disolvente	Agua - Metanol -TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 X 50 mm 3um

10 Síntesis del compuesto 1003

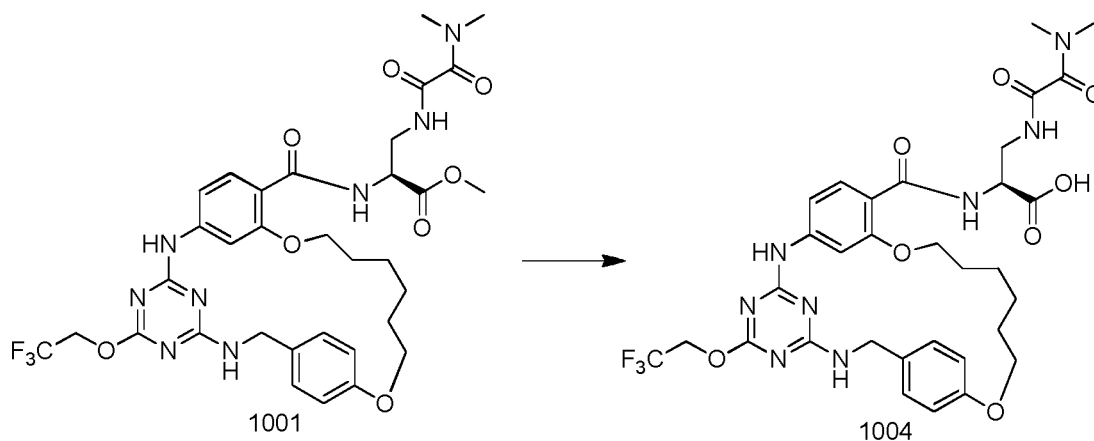


- 15 Se añadió TBTU (26 mg) en una solución de ácido 2-amino-2-oxoacético (6,8 mg), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (24 mg) y Compuesto In-01 (40 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El compuesto 1003 se aisló por HPLC preparativa.

Compuesto 1003	
EM (M+H)+ Calc.	705,3
EM (M+H)+ Observ.	705,2
Tiempo de retención	4,27 min
Condición de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10% - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo del gradiente	4 min
Caudal	0,8 ml/min
Longitud de onda	220
Par disolvente	Agua - Metanol -TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 X 50 mm 3um

Procedimiento general de hidrólisis de éster: LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃ o K₂CO₃ se añadieron en la solución del material de partida en agua y THF o acetona o metanol (v/v = 1/1). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente a 115 °C de 5 minutos a 16 horas. Después se añadió HCl 1 N gota a gota para ajustar la acidez a pH 2. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado.

Síntesis del compuesto 1004

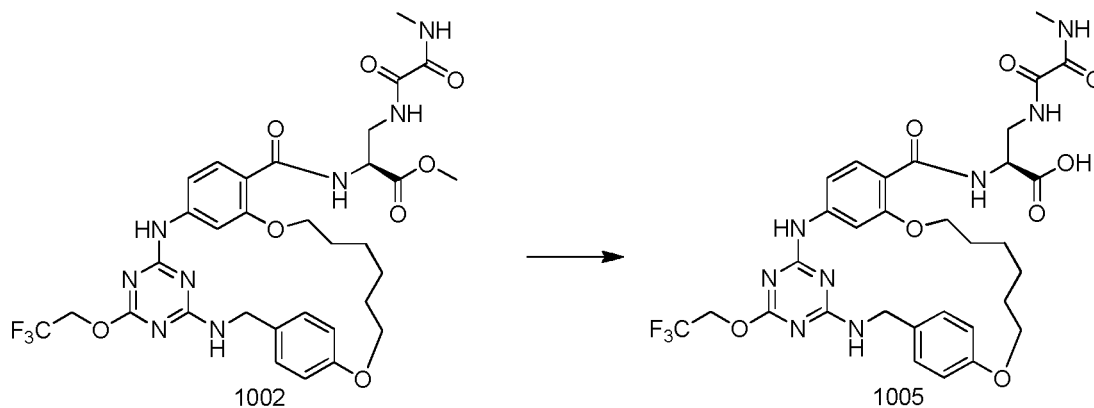


Siguiendo el procedimiento general de hidrólisis de éster, la hidrólisis del Compuesto 1001 dio lugar a la formación del Compuesto 1004.

Compuesto 1004	
EM (M+H)+ Calc.	719,3
EM (M+H)+ Observ.	719,4
Tiempo de retención	2,24 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de agua: Acetato amónico 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de agua: Acetato amónico 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo del gradiente	4 min
Caudal	0,8 ml/min
Longitud de onda	220

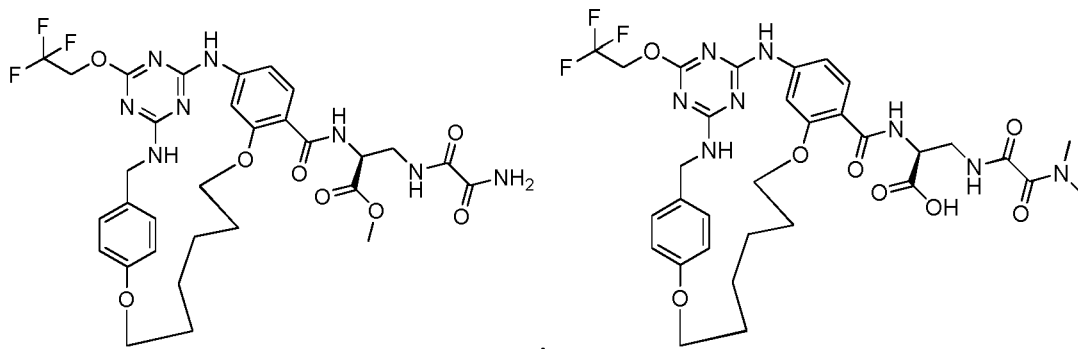
Par disolvente	ACN: Agua: Acetato amónico
Columna	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

Síntesis del compuesto 1005



- 5 Siguiendo el procedimiento general de hidrólisis de éster, la hidrólisis del Compuesto 1002 dio lugar a la formación del Compuesto 1005.

Compuesto 1005	
EM (M+H)+ Calc.	705,3
EM (M+H)+ Observ.	705,4
Tiempo de retención	2,25 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de agua: Acetato amónico 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de agua: Acetato amónico 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo del gradiente	4 min
Caudal	0,8 ml/min
Longitud de onda	220
Par disolvente	ACN: Agua: Acetato amónico
Columna	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

CNC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)Nc1ccc(OCCCCCc2ccc(OCC3=NC(=NC(=N3)NC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C(F)(F)F)C6)C6)cc1

2. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. La composición de la reivindicación 2 que comprende además al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serina proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa de VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por hepatitis C que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método de la reivindicación 4 que comprende además administrar al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de

la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serina proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa de VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.