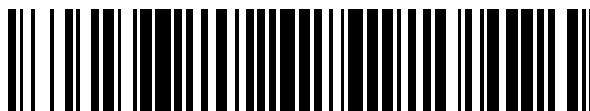


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 278**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 307/84 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2015 PCT/US2015/031569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15179392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2015 E 15726478 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3145932**

54 Título: **Compuestos de 2-(aril o heteroaril)fenilo (aza)benzofurano para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

21.05.2014 US 201462001243 P

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

13.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, TAO;
ZHANG, ZHONGXING y
KADOW, JOHN F.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 689 278 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 de 2-(aril o heteroaril)fenilo (aza)benzofurano para el tratamiento de la hepatitis C

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a novedosos compuestos, incluyendo sus sales, que tienen actividad frente al virus de la hepatitis C (VHC) y que son útiles para tratar a los infectados por VHC. La invención se refiere también a las composiciones y los métodos para preparar estos compuestos.

10

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano principal, que infecta, según las estimaciones, a 170 millones de personas en todo el mundo, -aproximadamente cinco veces el número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una parte sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrolla enfermedades hepáticas progresivas graves, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. *Engl. J. Med.* 2001, 345, 41-52).

15

VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la extensa similitud en la región 5' no traducida, se ha clasificado VHC como un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae han desarrollado viriones que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante la traducción de un único marco de lectura abierto ininterrumpido.

20

Se ha encontrado una considerable heterogeneidad en el nucleótido y la secuencia de aminoácidos codificada a través del genoma de VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales 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 el tratamiento.

25

30

El genoma del ARN del VHC monocatenario tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa mediante dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y se escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región N-terminal de NS3 (denominada también proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores a continuación 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 proteína NS4A parece servir a múltiples funciones, actuando como un cofactor de la proteasa NS3 y ayudando posiblemente en la localización de la membrana de NS3 y otros componentes de la replicasa vírica. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (denominada también VHC polimerasa) es una polimerasa de ARN dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B de VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. et al., *Journal of Virology* 2002, 3482-3492; y DeFrancesco y Rice, *Clinics in Liver Disease* 2003, 7, 211-242).

35

40

45

Actualmente, el tratamiento contra el VHC más eficaz emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en un 40 % de pacientes (Poynard, T. et al. *Lancet* 1998, 352, 1426-1432). Los resultados clínicos recientes demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia (Zeuzem, S. et al. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no tienen una reducción sostenida en la carga vírica. Por tanto, existe una necesidad clara e importante de desarrollar sustancias terapéuticas eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

50

55

VHC-796, un inhibidor del VHC NS5B, ha mostrado una capacidad de reducir los niveles de ARN del VHC en pacientes. Los niveles de ARN vírico disminuyeron transitoriamente y a continuación rebotaron durante la dosificación cuando el tratamiento fue con el compuesto como el único agente, pero los niveles disminuyeron más consistentemente cuando se combinaron con el tratamiento habitual, que es una forma de interferón y ribavirina. El desarrollo de este compuesto se suspendió debido a la toxicidad hepática observada durante la dosificación extendida de los regímenes combinados. La patente de Estados Unidos n.º 7.265.152 y la solicitud de patente PCT WO2004/041201 correspondiente describe compuestos de la clase VHC-796. Se han divulgado otros compuestos; véanse por ejemplo, el documento WO2009/101022, así como el documento WO 2012/058125. Los documentos WO 2012/003164, WO 2011/106929, WO 2011/106986, WO 2011/106992, WO 2010/111483, WO 2007/039146 divulgan benzofurano o furano[2,3-b]piridinas con actividad frente al virus de la hepatitis C. Lo que es por tanto necesario en la técnica son los compuestos adicionales que sean novedosos y sean eficaces contra la hepatitis C.

60

65

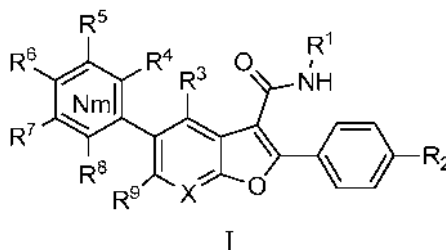
Además, estos compuestos deberían proporcionar ventajas para los usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de su mecanismo de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de destino, solubilidad, perfiles de seguridad, y/o biodisponibilidad. Se necesitan también nuevas formulaciones y métodos de tratamiento que utilicen estos compuestos.

5

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

10



I

en la que

15

m es 0 o 1;

X es N o C-R¹⁰;

20

R¹ es metilo;

R² es Ar¹;

25

Ar¹ es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR¹⁰¹, haloalcoxi, NH₂, NR¹⁰²R¹⁰³, COOR¹⁰¹, CONR¹⁰²R¹⁰³, S(O)₂R¹⁰¹, S(O)₂NR¹⁰²R¹⁰³, y NR¹⁰¹CONR¹⁰²R¹⁰³;

R¹⁰¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

30

R¹⁰², R¹⁰³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

R¹⁰² y R¹⁰³ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰² y R¹⁰³;

35

R³ es hidrógeno, halo, o alquilo;

40

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo del hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, COOR²⁰¹ y CON(R²⁰²)(R²⁰³);

R²⁰¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

45

R²⁰², R²⁰³ se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo del hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalquilo alqueno, éter cíclico, amina cíclica, lactamas, alquilo bicíclico condensado, alquilo bicíclico formando puente, alquilo espirobicíclico, éter bicíclico condensado, éter bicíclico formando puente, éter espirobicíclico, amina bicíclica fusionada, amina bicíclica formando puente y amina espirobicíclica, con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de halo, OH, OR¹⁰⁴, NH₂, NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, COOR¹⁰⁴, CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, S(O)₂R¹⁰⁴, S(O)₂NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, NR¹⁰⁴CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, OR¹⁰⁴CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, C(=NR¹⁰⁷)NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, NR¹⁰⁸C(=NR¹⁰⁷)NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, haloalcoxi, Ar², O-Ar², y NR¹⁰⁵-Ar²; o

50

R²⁰² y R²⁰³ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R²⁰² y R²⁰³;

55

R²⁰² y R²⁰³ pueden también formar anillos bicíclicos o tricíclicos uniendo múltiples átomos de cada uno de R²⁰² y R²⁰³;

R¹⁰⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

5 R¹⁰⁵, R¹⁰⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶;

10 R¹⁰⁷, R¹⁰⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

R¹⁰⁷ y R¹⁰⁸ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰⁷ y R¹⁰⁸;

15 Ar² es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR²⁰⁴, haloalcoxi, NH₂, NR²⁰⁵R²⁰⁶, COOR²⁰⁴, CONR²⁰⁵R²⁰⁶, S(O)₂R²⁰⁴, S(O)₂NR²⁰⁵R²⁰⁶, y NR²⁰⁴CONR²⁰⁵R²⁰⁶;

20 R²⁰⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R²⁰⁵, R²⁰⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

25 R²⁰⁵ y R²⁰⁶ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R²⁰⁵ y R²⁰⁶;

R⁹ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, Ar³ y NR³⁰¹R³⁰²;

30 R³⁰¹ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, bencilo, alquilcarbonilo, haloalquilo carbonilo, fenilcarbonilo, (alcoxifenil)carbonilo, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, (alcoxifenil)sulfonilo y (haloalcoxifenil)sulfonilo;

R³⁰² es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo; o

35 R³⁰¹ y R³⁰² tomados junto con el nitrógeno al que se unen es oxazolidinonilo o dioxotiazinilo;

Ar³ es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR³⁰³, haloalcoxi, NH₂, NR³⁰⁴R³⁰⁵, COOR³⁰³, CONR³⁰⁴R³⁰⁵, S(O)₂R³⁰³, S(O)₂NR³⁰⁴R³⁰⁵, y NR³⁰³CONR³⁰⁴R³⁰⁵;

40 R³⁰³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R³⁰⁴, R³⁰⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

45 R³⁰⁴ y R³⁰⁵ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R³⁰⁴ y R³⁰⁵;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, N(R⁴⁰¹)(R⁴⁰²), o alquilsulfonilo;

50 R⁴⁰¹ y R⁴⁰² se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilalquilo;

o N(R⁴⁰¹)(R⁴⁰²) tomados juntos es azetidino, pirrolidino, piperidino, o piperazino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo, e hidroxilo.

55 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 Además, la invención proporciona los compuestos de Fórmula I para uso en uno o más métodos de tratar la infección por hepatitis C que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente.

65 Proporcionados también como parte de la invención son uno o más métodos para preparar los compuestos de Fórmula I.

La presente invención se refiere a estos fines así como a otros importantes, descritos a partir de ahora en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

5 Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno/a", y "el" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto dicte específicamente otra cosa.

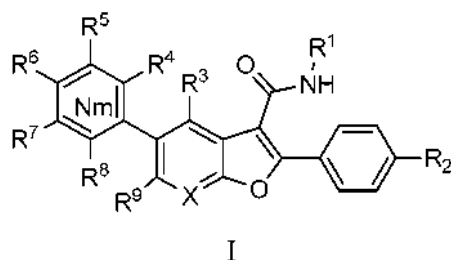
10 Salvo que se muestre específicamente otra cosa en otra parte de la solicitud, los siguientes términos se pueden usar en el presente documento y deben tener los siguientes significados: "Hidrógeno" o "H" se refiere a hidrógeno, incluyendo sus isótopos, tales como deuterio. "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuestos por 1 a 6 carbonos. "Alqueno" 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. "Hidroalquilo," "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido
15 incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados derivados de monohalo sustituido a perhalo sustituido en sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "Haloalquilo" y "haloalcoxi", "halofenilo", "halofenoxi." "Ariilo" significa grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los ejemplos representativos de grupos ariilo incluyen, aunque no de forma limitativa, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se pretende que los términos entre paréntesis y entre muchos paréntesis clarifiquen las relaciones de unión para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R. Se pretende que los sustituyentes que se ilustran mediante dibujos químicos que se unen en posiciones variables en un sistema de múltiples anillos (por ejemplo un sistema de anillo bicíclico) se unan al anillo donde se han dibujado como colgantes.

30 La invención incluye todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las 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 prepararse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos comercialmente disponibles. Algunas formas salinas aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, camsilato, cloruro, citrato, fumarato, glucoronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, y xinofoato. Algunas formas salinas catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina, y cinc.

40 Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos. La invención incluye todas las formas estereoisómeras, incluyendo enantiómeros y diastereómeros así como mezclas de estereoisómeros tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden prepararse usando métodos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisómeras de los compuestos y los intermedios relacionados pueden separarse en isómeros individuales de acuerdo con métodos comúnmente conocidos en la técnica. Se pretende que el uso de cuñas o
45 enlaces discontinuos en las representaciones de las estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas indique solo la estereoquímica relativa, y no debe interpretarse como que implique asignaciones de estereoquímica absolutas.

50 La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen 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
55 marcado que de otro modo se emplea. Dichos compuestos pueden tener varios usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos en la determinación de 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.

60 Como se muestra anteriormente, la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que

5 m es 0 o 1;

X es N o C-R¹⁰;

10 R¹ es metilo;

R² es Ar¹;

15 Ar¹ es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR¹⁰¹, haloalcoxi, NH₂, NR¹⁰²R¹⁰³, COOR¹⁰¹, CONR¹⁰²R¹⁰³, S(O)₂R¹⁰¹, S(O)₂NR¹⁰²R¹⁰³, y NR¹⁰¹CONR¹⁰²R¹⁰³;

R¹⁰¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

20 R¹⁰², R¹⁰³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

R¹⁰² y R¹⁰³ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰² y R¹⁰³;

25 R³ es hidrógeno, halo, o alquilo;

30 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo del hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, COOR²⁰¹ y CON(R²⁰²)(R²⁰³);

R²⁰¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

35 R²⁰², R²⁰³ se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo del hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalquilo alquino, éter cíclico, amina cíclica, lactamas, alquilo bicíclico condensado, alquilo bicíclico formando puente, alquilo espirobicíclico, éter bicíclico condensado, éter bicíclico formando puente, éter espirobicíclico, amina bicíclica fusionada, amina bicíclica formando puente y amina espirobicíclica, con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de halo, OH, OR¹⁰⁴, NH₂, NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, COOR¹⁰⁴, CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, S(O)₂R¹⁰⁴, S(O)₂NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, NR¹⁰⁴CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, OR¹⁰⁴CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, C(=NR¹⁰⁷)NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, NR¹⁰⁸C(=NR¹⁰⁷)NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, haloalcoxi, Ar², O-Ar², y NR¹⁰⁵-Ar²; o

R²⁰² y R²⁰³ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R²⁰² y R²⁰³;

45 R²⁰² y R²⁰³ pueden también formar anillos bicíclicos o tricíclicos uniendo múltiples átomos de cada uno de R²⁰² y R²⁰³;

R¹⁰⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

50 R¹⁰⁵, R¹⁰⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶;

55 R¹⁰⁷, R¹⁰⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

ES 2 689 278 T3

R¹⁰⁷ y R¹⁰⁸ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰⁷ y R¹⁰⁸;

Ar² es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR²⁰⁴, haloalcoxi, NH₂, NR²⁰⁵R²⁰⁶, COOR²⁰⁴, CONR²⁰⁵R²⁰⁶, S(O)₂R²⁰⁴, S(O)₂NR²⁰⁵R²⁰⁶, y NR²⁰⁴CONR²⁰⁵R²⁰⁶;

R²⁰⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R²⁰⁵, R²⁰⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

R²⁰⁵ y R²⁰⁶ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R²⁰⁵ y R²⁰⁶;

R⁹ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, Ar³ y NR³⁰¹R³⁰²;

R³⁰¹ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, bencilo, alquilcarbonilo, haloalquilo carbonilo, fenilcarbonilo, (alcoxifenil)carbonilo, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, (alcoxifenil)sulfonilo y (haloalcoxifenil)sulfonilo;

R³⁰² es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo; o

R³⁰¹ y R³⁰² tomados junto con el nitrógeno al que se unen es oxazolidinonilo o dioxotiazinilo;

Ar³ es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR³⁰³, haloalcoxi, NH₂, NR³⁰⁴R³⁰⁵, COOR³⁰³, CONR³⁰⁴R³⁰⁵, S(O)₂R³⁰³, S(O)₂NR³⁰⁴R³⁰⁵, y NR³⁰³CONR³⁰⁴R³⁰⁵;

R³⁰³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R³⁰⁴, R³⁰⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, y haloalcoxi; o

R³⁰⁴ y R³⁰⁵ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R³⁰⁴ y R³⁰⁵; R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, N(R⁴⁰¹)(R⁴⁰²), o alquilsulfonilo;

R⁴⁰¹ y R⁴⁰² se seleccionan independientemente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilalquilo;

o N(R⁴⁰¹)(R⁴⁰²) tomados juntos es azetidino, pirrolidino, piperidino, o piperazino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo, e hidroxilo.

En una realización preferida de la invención, m es 0.

Se prefiere además que R¹ sea alquilo, y más preferentemente metilo.

Se prefiere también que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ se seleccionen cada uno entre CON(R²⁰²)(R²⁰³). Más preferentemente, R⁵ es CON(R²⁰²)(R²⁰³).

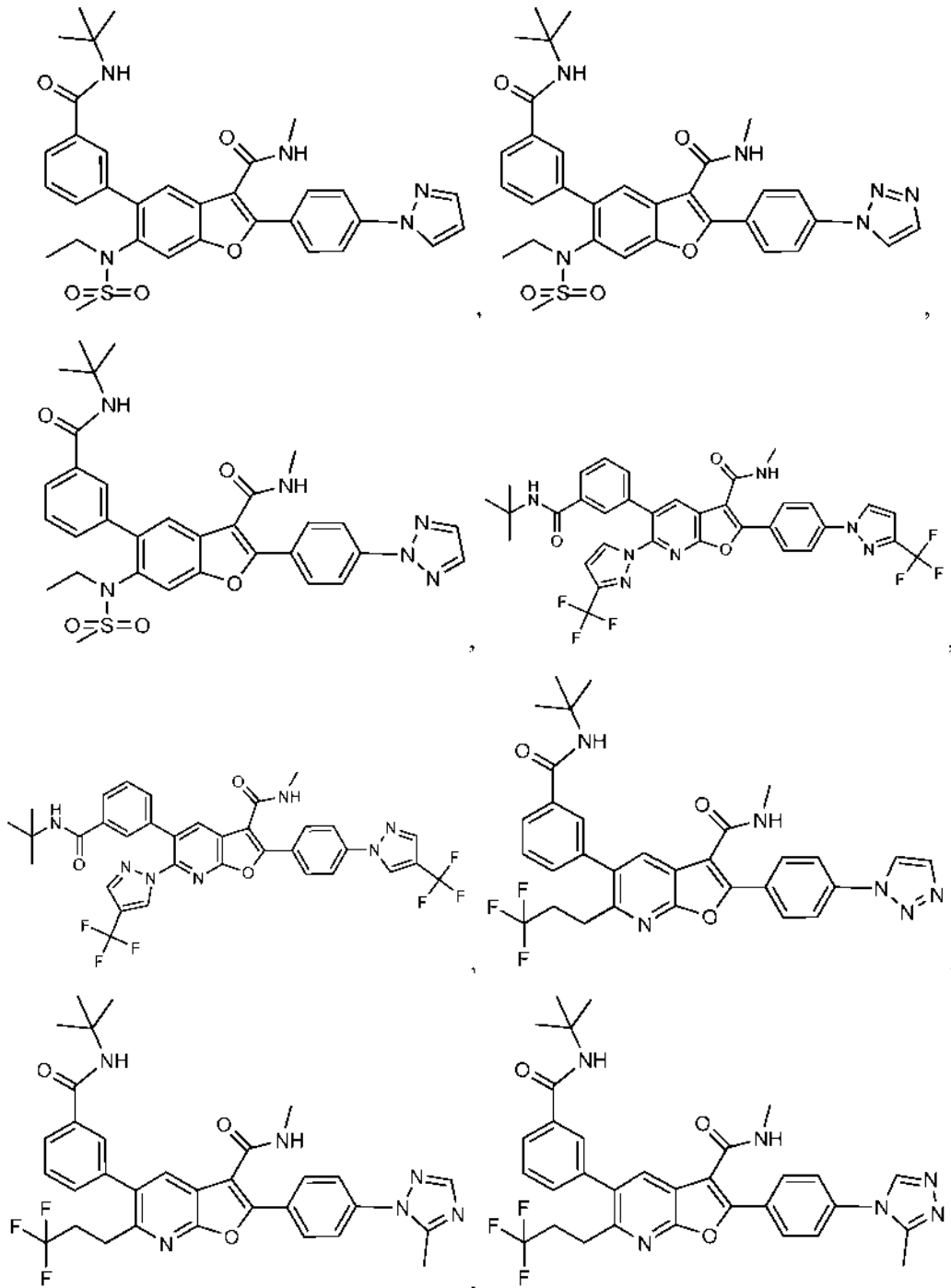
Además, se prefiere que R²⁰² y R²⁰³ sean hidrógeno o alquilo.

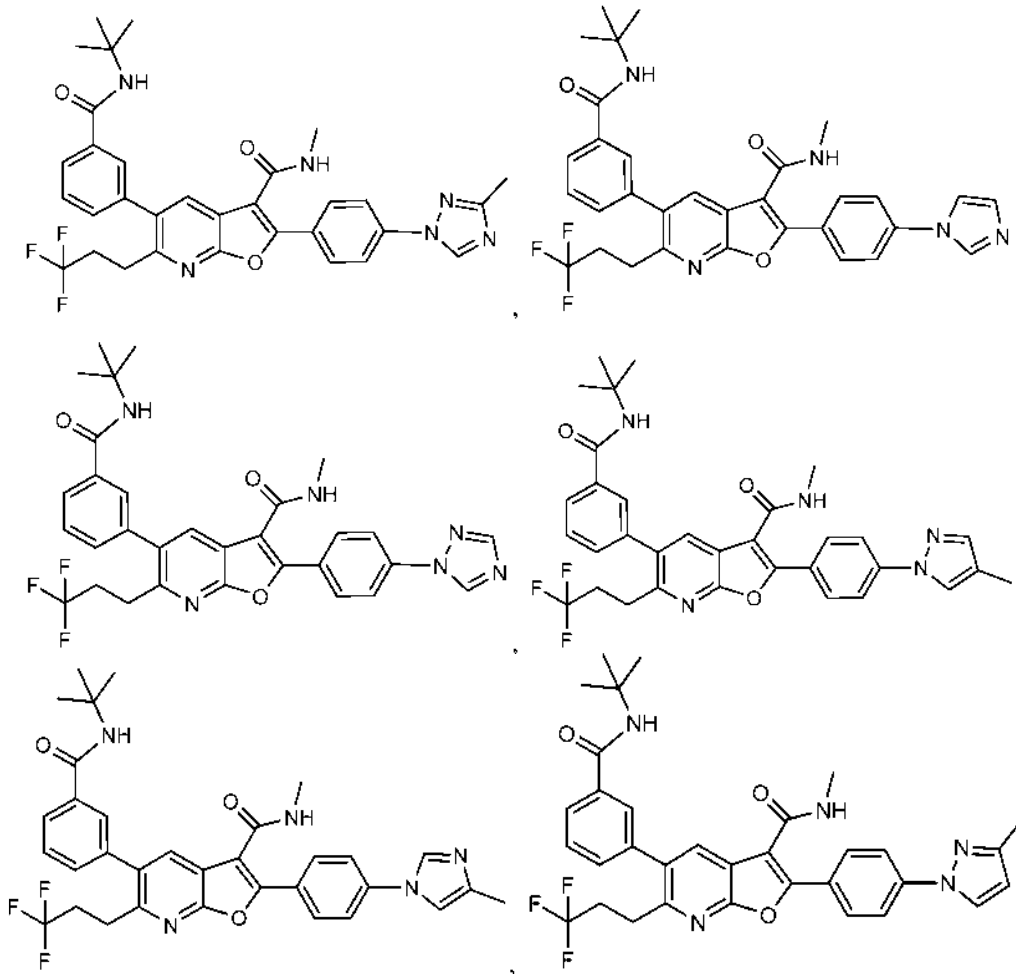
En determinadas realizaciones se prefiere también que R² sea un grupo heteroarilo de 5 miembros. Más preferentemente, el grupo heteroarilo contendrá 2 a 3 átomos de nitrógeno.

Se prefiere también que R⁹ se seleccione entre el grupo de haloalquilo, Ar³ y NR³⁰¹R³⁰². El haloalquilo es preferentemente 1-3 fluoroalquilo, y más preferentemente es 1-3 fluoropropilo. En otra realización, se prefiere que R⁹ sea NR³⁰¹, y R³⁰¹ se seleccione entre alquilo y alquilsulfonilo. En una realización adicional, se prefiere que Ar³ sea pirazol sustituido.

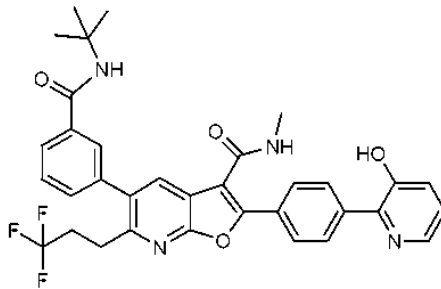
R¹⁰ es preferentemente hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se seleccionen entre el grupo de:



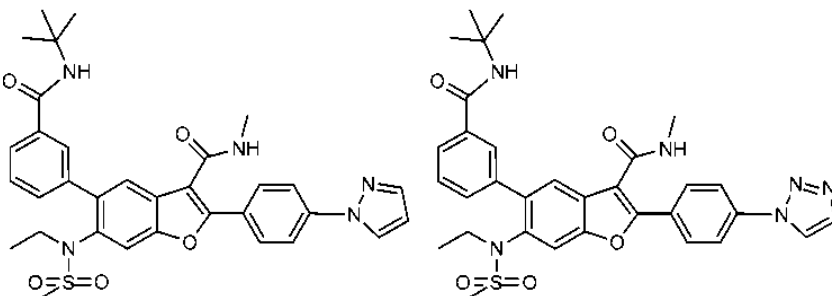


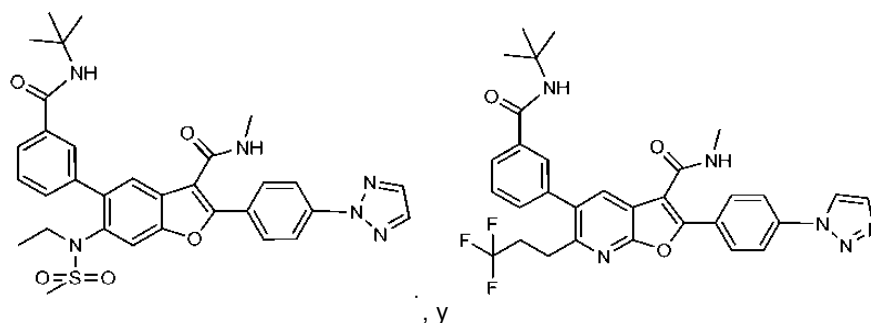
5 . y



Se prefieren también compuestos de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se seleccionen entre el grupo de:

10





Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

5 Los compuestos de acuerdo con las diversas realizaciones que se muestran en el presente documento demuestran actividad frente a 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 de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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 cuando la ciclosporina es ciclosporina A.

20 Otro aspecto de la invención es una composición donde el compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona entre el grupo que consiste en interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN interferente, ARN de sentido contrario, 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 para inhibir la función de una diana seleccionada entre la metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del 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 de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

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

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

45 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón de VHC. En otra realización el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.

50 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con (antes de, después, o de forma simultánea) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

Otro aspecto de la invención es el compuesto para su uso, en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón o una ribavirina.

Otro aspecto de la invención es el compuesto para su uso donde el interferón se selecciona entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, interferón lambda, e interferón tau linfoblastoide.

5 Otro aspecto de la invención es el compuesto para su uso, donde el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

Otro aspecto de la invención es el compuesto para su uso donde la ciclosporina es ciclosporina A.

10 Otro aspecto de la invención es el compuesto para su uso, donde el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona entre interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN interferente, ARN de sentido contrario, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

15 Otro aspecto de la invención es el compuesto para su uso en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada entre el grupo que consiste en la metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH, y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

20 Otro aspecto de la invención es el compuesto para su uso en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de la diana en el ciclo de vida del VHC diferente de la proteína NS5B del VHC.

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

"Paciente" significa una persona infectada con el virus del VHC y adecuada para el tratamiento, como entienden los especialistas en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

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

35 Los compuestos de la presente invención se proporcionan generalmente como composiciones farmacéuticas comprendidas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un transportador farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Los transportadores farmacéuticamente aceptables son aquellos transportadores convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar, y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires, y soluciones. Las composiciones se preparan utilizando técnicas de formulación comunes, y excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) 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, 17^a 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 dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, estarán presentes otros agentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. Normalmente, este es de 0,25-1000 mg/unidad.

50 Las composiciones líquidas están normalmente en intervalos farmacéuticos unitarios. En general, la composición líquida estará en un intervalo farmacéutico unitario de aproximadamente 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. En general, estarán presentes otros agentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. Normalmente, este es de 1-100 mg/ml.

55 La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los modos de administración oral y parenteral. En general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes utilizados clínicamente. Normalmente, la dosificación diaria será de aproximadamente 1-100 mg/kg de peso corporal diario. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen farmacéutico específico, sin embargo, lo determinará un médico utilizando el criterio clínico establecido.

60 La invención también incluye el compuesto para su uso en tratamiento combinado. Es decir, el compuesto se puede usar junto con, pero de forma separada de, otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos métodos combinados, el compuesto se administrará generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diario junto con otros agentes. Los otros agentes se administrarán generalmente en las cantidades utilizadas terapéuticamente. El régimen farmacéutico específico, sin embargo, lo determinará un médico utilizando el criterio clínico establecido.

65

Algunos ejemplos de compuestos adecuados para las composiciones y métodos como parte de la invención en el presente documento se relacionan en la Tabla 1.

Tabla 1

<i>Marca comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Empresa de origen</i>
NIM811		Inhibidor de la ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulina (T67)	Anti canceroso	Inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antivírico	de sentido contrario	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antivírico	antivírico	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antivírico	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead
Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288, 26 de mayo de 2005	Antivírico	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antivírico	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rejovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antivírico	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, IN
HCV-796	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs /Novartis
GL-60667	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs /Novartis
2'C MeA	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead

ES 2 689 278 T3

PSI 6130	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antivírico	inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antivírico	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antivírico	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antivírico	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antivírico	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferón	albúmina IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
IFN omega	Interferón	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β y EMZ701	Interferón	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

ES 2 689 278 T3

Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN- α 2b/ α 1 -timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- β	Interferón	Interferón- β -1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Wellferon	Interferón	Lympho-blastoid IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferon	Interferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- α 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- α 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron /Ribavirina	Interferón	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección del hígado	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección del hígado	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antivírico	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
TMS-435	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Merck

PF-00868554	Antivírico	inhibidor de replicasa	Pfizer
ANA598	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B no nucleosídico	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, EE. UU.
IDX375	Antivírico	Inhibidor de replicasa no nucleosídico	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EE. UU.
BILB 1941	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá
PSI-7851	Antivírico	Inhibidor de polimerasa nucleosídico	Pharmasset, Princeton, NJ, EE. UU.
PSI-7977	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B nucleotídico	Pharmasset, Princeton, NJ, EE. UU.
VCH-759	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
VCH-916	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
GS-9190	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Gilead
Peg-interferón lambda	Antivírico	Interferón	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

Métodos de síntesis

5 Los compuestos pueden prepararse mediante métodos disponibles en la técnica, así como aquellos descritos a continuación. Están disponibles en la técnica algunos reactivos e intermedios. Pueden prepararse otros reactivos e intermedios mediante los métodos disponibles en la técnica usando materiales comercialmente disponibles. Se pretende que las variables (por ejemplo, los sustituyentes "R" numerados) utilizadas para describir la síntesis de los compuestos ilustren solo como preparar estos compuestos, y no deben confundirse con las variables utilizadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas en los esquemas
10 siguen generalmente las convenciones utilizadas en la técnica.

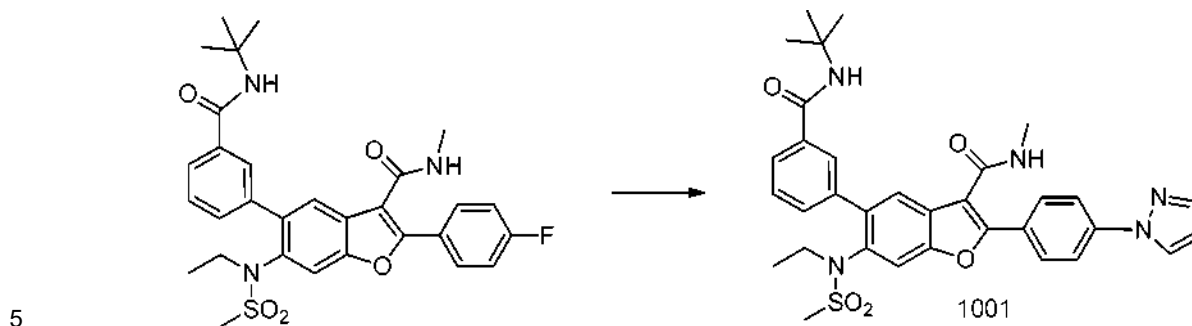
15 Las abreviaturas usadas en los esquemas siguen generalmente las convenciones utilizadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos se definen del siguiente modo: "NaHMDS" para la bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para la N,N-dimetilformamida; "MeOH" para el metanol; "NBS" para la N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para el ácido trifluoroacético; "LAH" para el hidruro de litio y aluminio; "DMSO" para el dimetilsulfóxido; "h" para horas; "rt" para temperatura ambiente o tiempo de retención (lo dictará el contexto); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para el ácido etilendiaminatetraacético; "Et₂O" para el éter dietílico; "DMAP" para la 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para el 1,2-dicloroetano; "ACN" para el acetonitrilo; "DME" para el 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para el 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para la diisopropiletilamina.
20

25 Para la sección de los compuestos en la serie 0000, todos los datos de la cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS o LC-20AS usando un detector SPD-10AV o SPD-20A UV-Vis y los datos de la espectrometría de masas (EM) se determinaron con una Plataforma Micromass para la CL en modo de electropulverización.

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

Ejemplos:

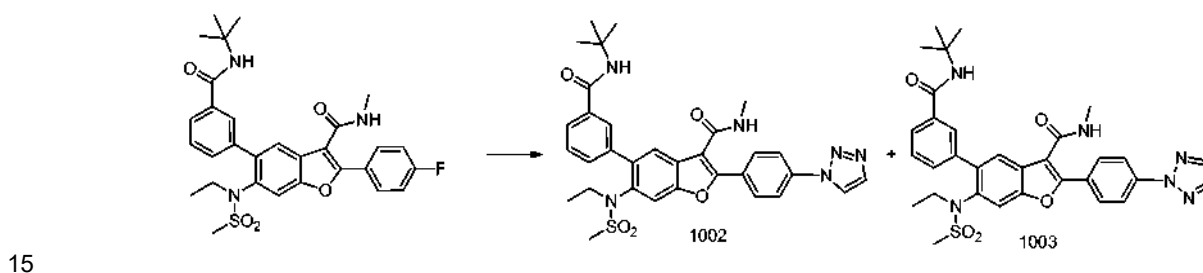
Preparación del compuesto 1001:



10 Una mezcla de 1H-pirazol (54,2 mg), 5-(3-(terc-butilcarbamoi)fenil)-6-(N-etilmetilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (15 mg), K_2CO_3 (14,66 mg) y cobre (3,37 mg) se calentó a 140°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con DMF y se filtró para retirar el sólido. La solución de la mezcla se sometió a purificación mediante un sistema de HPLC preparativa.

1001	
EM (M+H) ⁺ Calcd.	614,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	614,2
Tiempo de retención	1,35 min
Condición de la CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Comienzo en % de B	50
Final en % de B	100
Tiempo del gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	agua- metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 30mm 3um

Preparación de los compuestos 1002 y 1003:

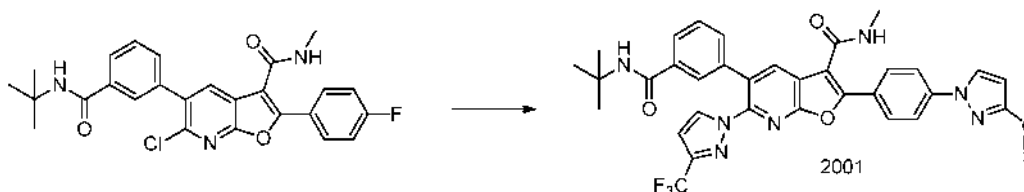


Los compuestos 1002 y 1003 se prepararon mediante el mismo procedimiento dirigido al compuesto 1001, usando 1,2,3-triazol. la condición de CL para los compuestos 1002 y 1003 fue la misma para el compuesto 1001.

1002	
EM (M+H) ⁺ Calcd.	615,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	615,2
Tiempo de retención	1,18 min

1003	
EM (M+H) ⁺ Calcd.	615,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	615,2
Tiempo de retención	1,20 min

Preparación del compuesto 2001:



5

NaH (8,33 mg, 60 %) se añadió a una solución de 5-(3-(terc-butylcarbamoyl)fenil)-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (10 mg) y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (28,4 mg) en DMF. La reacción se calentó a 85°C durante 24 horas. El producto se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

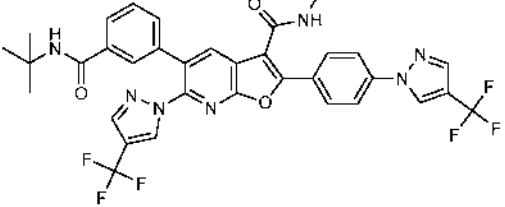
10

2001	
EM (M+H) ⁺ Calcd.	696,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	696,2
Tiempo de retención	2,38 min
Condición de la CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Comienzo en % de B	0
Final en % de B	100
Tiempo del gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	agua- metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 30mm 3um

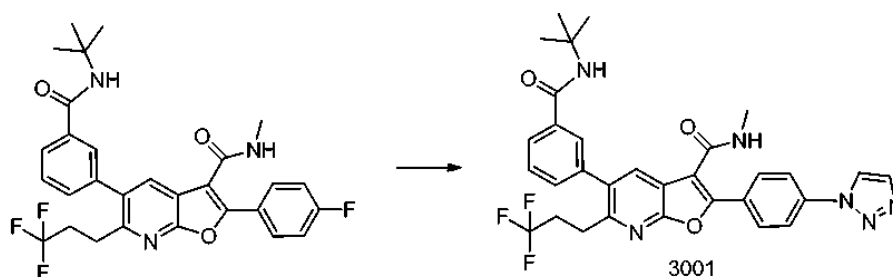
Preparación del compuesto 2002:

Los compuestos 2002 se prepararon mediante el mismo procedimiento dirigido al compuesto 2001, usando 4-(trifluorometil)-1H-pirazol. La condición de CL para el compuesto 2002 fue la misma para el compuesto 2001.

15

 2002	
EM (M+H) ⁺ Calcd.	696,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	696,2
Tiempo de retención	2,40 min

Preparación del compuesto 3001:



5

Una mezcla de 1H-1,2,3-triazol (96 mg), 5-(3-(terc-butylcarbamoyl)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (15 mg), K₂CO₃ (11,48 mg) y cobre (3,52 mg) se calentó a 140°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con DMF y se filtró para retirar el sólido. La solución de la mezcla se sometió a purificación mediante un sistema de HPLC preparativa.

10

3001	
EM (M+H) ⁺ Calcd.	591,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	591,2
Tiempo de retención	1,63 min
Condición de la CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Comienzo en % de B	50
Final en % de B	100
Tiempo del gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	agua- metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 30mm 3um

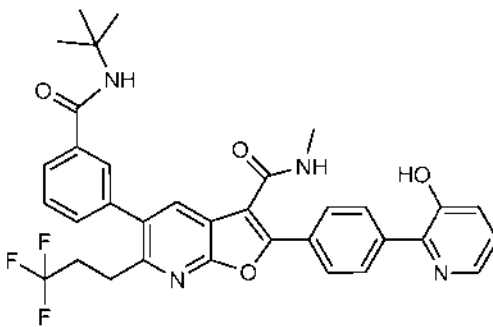
Los compuestos 3002 - 3010 se prepararon mediante el mismo procedimiento dirigido a 3001, usando los heterociclos correspondientes. La condición de CL para los compuestos 3002 - 3010 fue la misma para el compuesto 3001.

Comp n.º	Estructura	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ.	Tiempo de retención (min)
3002		605,2	605,2	1,31
3003		605,2	605,2	1,58
3004		605,2	605,2	1,73
3005		590,2	590,2	1,79

3006		590,2	590,2	1,08
3007		591,2	591,2	1,64
3008		604,3	604,2	1,93
3009		604,3	604,2	1,17
3010		604,3	604,2	1,89

Preparación del compuesto 4001:

5 El compuesto 4001 se preparó mediante el mismo procedimiento dirigido al compuesto 3001, usando piridin-3-ol. La condición de CL para el compuesto 4001 fue la misma para el compuesto 3001.

 4001	
EM (M+H) ⁺ Calcd.	617,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	617,2
Tiempo de retención	1,10 min
Condición de la CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Comienzo en % de B	50
Final en % de B	100
Tiempo del gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	agua- metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 30mm 3um

Métodos biológicos

5 El compuesto demostró actividad frente a NS5B de VHC como se determinó en los siguientes ensayos de RdRp de VHC.

10 Clonación de NS5B RdRp de VHC, expresión, y purificación. Las proteínas NS5B que codifican el ADNc del genotipo 1b de VHC (Con1), una variante del genotipo 1b con el aminoácido 316 mutado de cisteína a asparagina, y el genotipo 2a (JFH-1), se clonaron en el vector de expresión pET21a. Cada proteína sin etiquetar se expresó con un truncamiento en el extremo C de 18 aminoácidos para potenciar la solubilidad. La línea de células BL21(DE3) competente de *E. coli* se usó para la expresión de la proteína. Los cultivos se hicieron crecer a 37 °C durante ~ 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron a 20 °C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina nueva hasta una concentración final de 50 µg/ml y las células se hicieron crecer durante una noche a 20 °C.

15 Los aglomerados celulares (3l) se lisaron para la purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, triton X-100 al 0,5 %, DTT 1 mM, EDTA 1mM, glicerol al 20 %, 0,5 mg/ml de lisozima, MgCl₂ 10 mM, 15 ug/ml de desoxirribonucleasa I, y comprimidos de inhibidor de la proteasa Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los aglomerados de células congeladas se volvieron a suspender usando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, alícuotas del lisado se sonicaron en hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. El lisado sonicado se centrifugó a 100.000 x g durante 30 minutos a 4 °C y se filtró a través de unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

25 La proteína se purificó usando dos etapas de cromatografía secuenciales: Heparina sefarosa CL-6B y poliU sefarosa 4B. Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis, pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl₂ o inhibidor de la proteasa y la concentración de NaCl del tampón se ajustó según los

requisitos para cargar la proteína sobre la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que varió en longitud desde 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90 % basándose en el análisis SDS-PAGE. La enzima se distribuyó en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

5 ensayo de la enzima NS5B RdRp de VHC. Se usó un ensayo homogéneo en fase sólida de una perla en un formato de 384 pocillos para evaluar los inhibidores de NS5B (WangY-K, Rigat K, Roberts S, y Gao M (2006) Anal Biochem, 359: 106-111). El cebador de oligo dT₁₂ biotinilado se capturó en perlas de formación de imágenes acopladas con estreptavidina (GE, RPNQ0261) mezclando el cebador y las perlas en 1X tampón e incubando a temperatura ambiente durante tres horas. El cebador no unido se retiró tras la centrifugación. Las perlas unidas al cebador se volvieron a suspender en una mezcla de reacción 3X (tampón Hepes 20 mM, pH 7,5, perlas acopladas al cebador dT, molde de poli A, ³H-UTP, e inhibidor de la ARNasa (Promega N2515)). Los compuestos se diluyeron en serie 1:3 en DMSO y se distribuyeron en alícuotas en placas de ensayo. Volúmenes iguales (5 µl) de agua, 3X mezcla de reacción, y enzima en 3X tampón de ensayo (tampón Hepes 60 mM, pH 7,5, MgCl₂ 7,5 mM, KCl 7,5 mM, DTT 3 mM, 0,03 mg/ml de BSA, glicerol al 6 %) se añadieron al compuesto diluido en la placa de ensayo. Concentración final de componentes en un ensayo de 384 pocillos: 0,36 nM del molde, 15 nM del cebador, 0,29 µM ³H-UTP (0,3 µCi), 1,6 U/µl de inhibidor de la ARNasa, 7 nM de la enzima NS5B, BSA 0,01 mg/ml, DTT 1 mM, y 0,33 µg/µl de perlas, tampón Hepes 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2,5 mM, KCl 2,5 mM, y DMSO al 0,1 %.

20 Se dejaron proceder las reacciones durante 24 horas a 30° C y se terminaron mediante la adición de EDTA 50 mM (5 µl). Después de incubar durante al menos 15 minutos, se leyeron las placas en un sistema de formación de imágenes Amersham LEADseeker multimodalidad.

25 Los valores de la CI₅₀ para los compuestos se determinaron usando diez [I] diferentes. Se calcularon los valores de la CI₅₀ a partir de la inhibición usando la fórmula logística de cuatro parámetros $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, donde A y B denotan el % de inhibición mínima y máxima, respectivamente, C es la CI₅₀, D es la pendiente de la colina y x representa la concentración del compuesto.

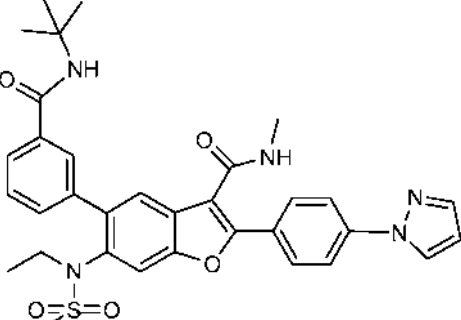
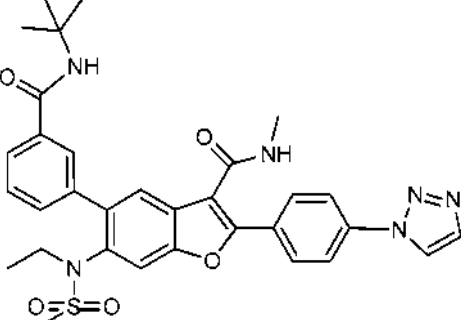
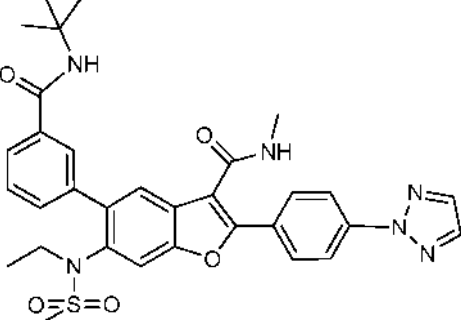
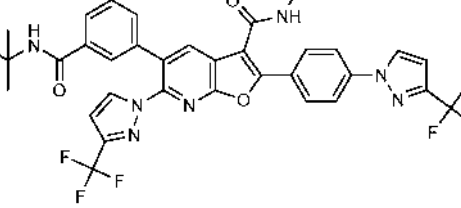
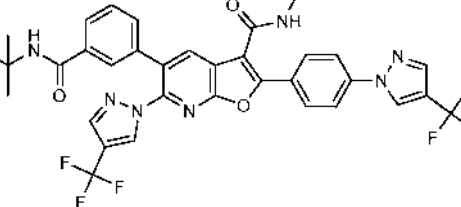
30 Líneas de células. Las líneas de células usadas para evaluar los compuestos consisten en una línea de células derivada de hepatocitos humanos (Huh-7) que expresa de forma constitutiva un replicón (Con-1) VHC del genotipo 1b o un replicón (Con-1) VHC del genotipo 1b sustituyendo con asparagina la cisteína en el aminoácido 316, o un replicón del genotipo 2a (JFH-1), que contiene un gen indicador de la luciferasa de Renilla. Estas células se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía FBS al 10 %, 100 U/ ml de penicilina/estreptomina y 1,0 mg/ml de G418.

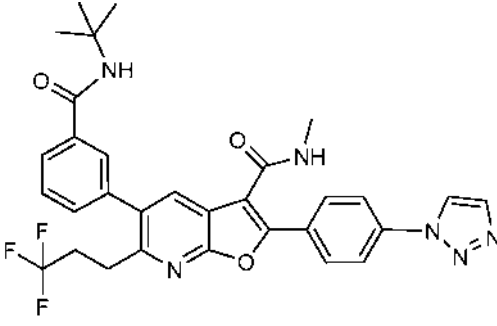
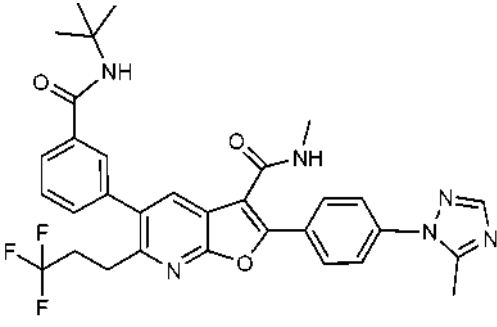
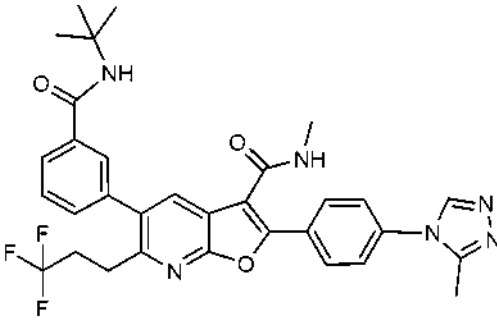
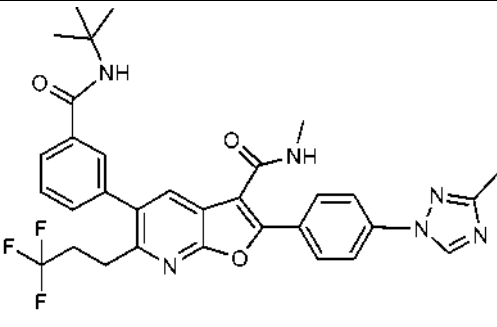
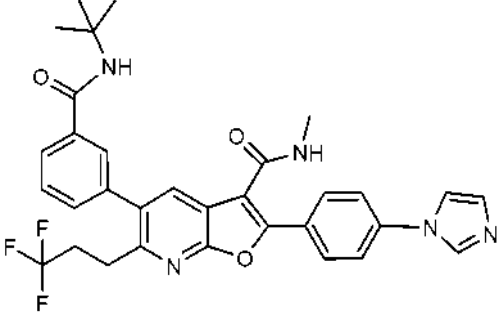
35 Ensayo de la luciferasa del replicón de VHC. Para evaluar la eficacia del compuesto, los compuestos valorados se transfirieron a placas de cultivo de tejido tratadas con 384 pocillos estériles, y las placas se sembraron con células del replicón de VHC (50 µl a una densidad de $2,4 \times 10^3$ células/pocillo) en DMEM que contenían FBS al 4 % (concentración final de DMSO al 0,5 %). Después de 3 días de incubación a 37°C, se analizaron las células para determinar la actividad de la luciferasa de Renilla usando el sustrato EnduRen (Promega n.º de catálogo E6485) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, el sustrato EnduRen se diluyó en DMEM y a continuación se añadió a las placas hasta una concentración final de 7,5 µM. Se incubaron las placas durante al menos 1 h a 37°C, a continuación se leyeron en un Viewlux Imager (PerkinElmer) usando un programa de luminiscencia. Se calculó el 50 % de la concentración eficaz (CE₅₀) usando la fórmula logística de cuatro parámetros señalada anteriormente.

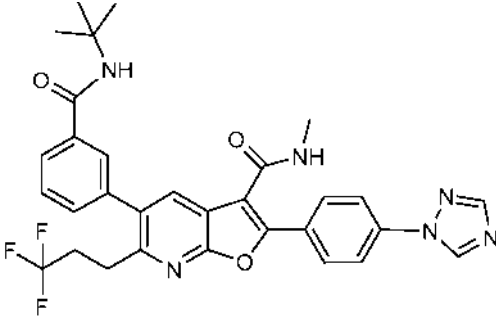
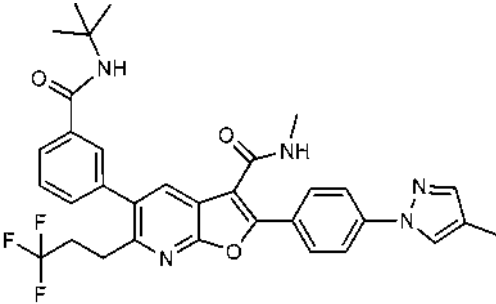
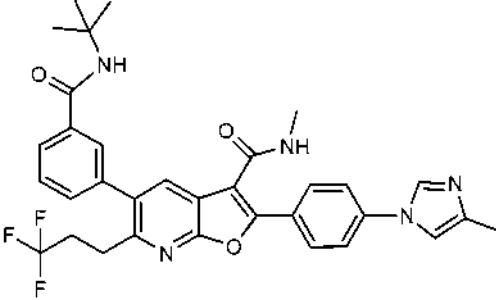
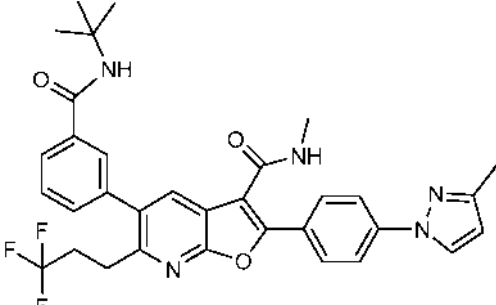
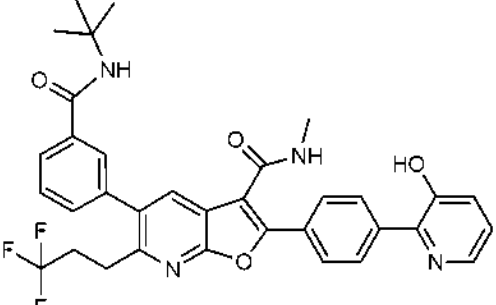
50 Para evaluar la citotoxicidad de los compuestos, se añadió Cell Titer-Blue (Promega) a las placas que contenían EnduReny se incubó durante al menos 4 h a 37°C. Se leyó la señal de fluorescencia de cada pocillo usando un Viewlux Imager. Todos los valores de las CE₅₀ se calcularon usando la fórmula logística de cuatro parámetros.

Los datos de la CE₅₀ se expresan como A: < 100 nM; B = 100-1000 nM; C > 1000 nM). Los datos representativos de los compuestos se notifican en la Tabla 2.

Tabla 2

Comp n.º	Estructura	CE ₅₀ (uM) 1b
1001		0,017 A
1002		0,069 A
1003		A
2001		B
2002		C

3001		0,035 A
3002		C
3003		3,32 C
3004		B
3006		B

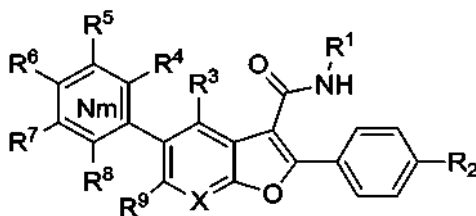
3007		B
3008		C
3009		C
3010		0,28 B
4001		B

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse de otras maneras específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los efectos ilustrativos y no restrictivos,

haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, más bien que a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que se encuentran comprendidos en el significado de las reivindicaciones se pretende por tanto que queden abarcados por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



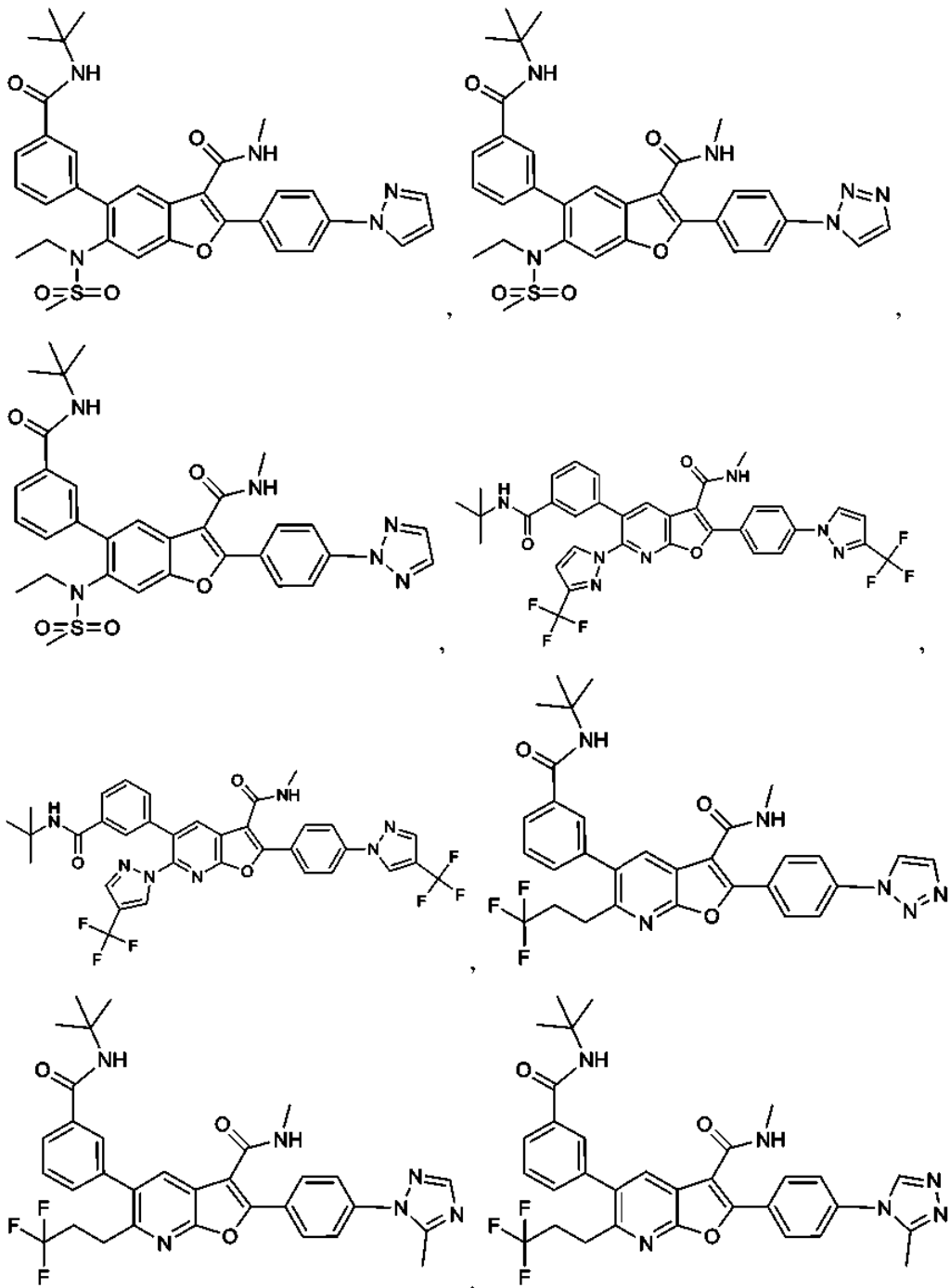
I

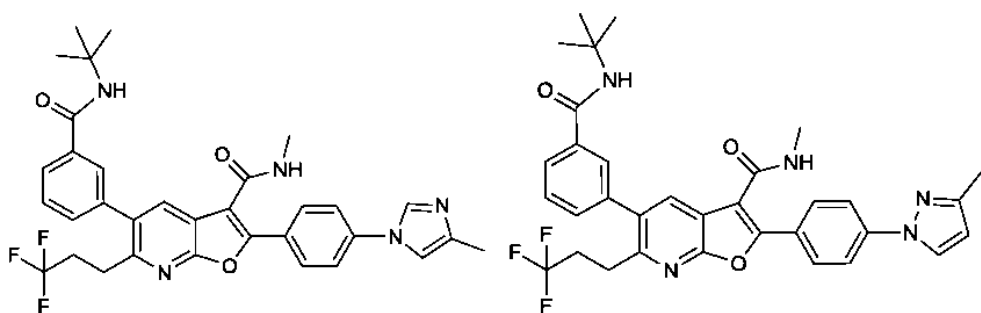
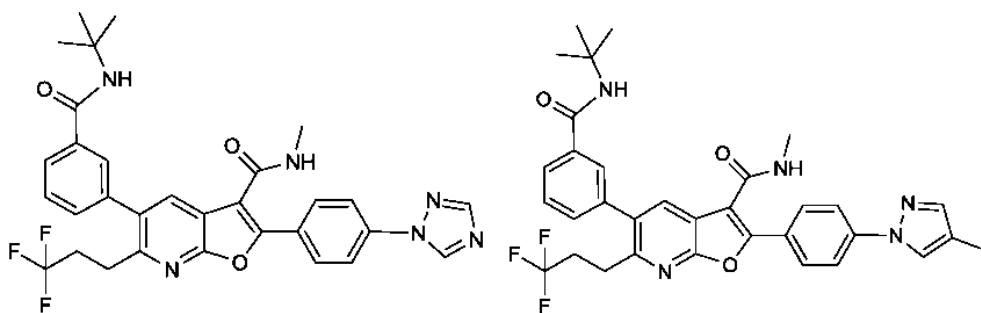
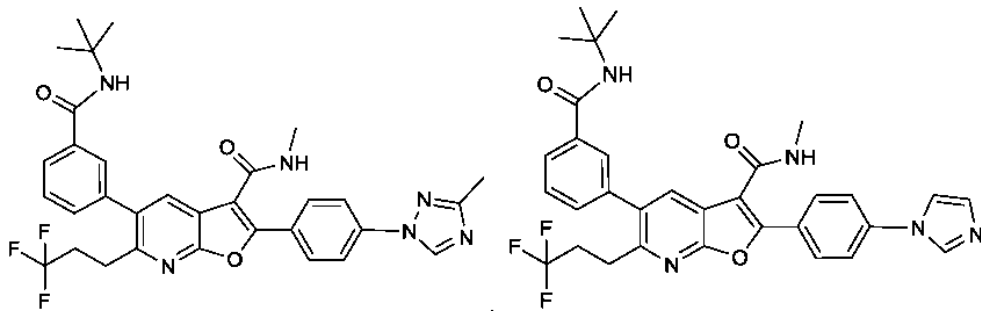
5

en donde

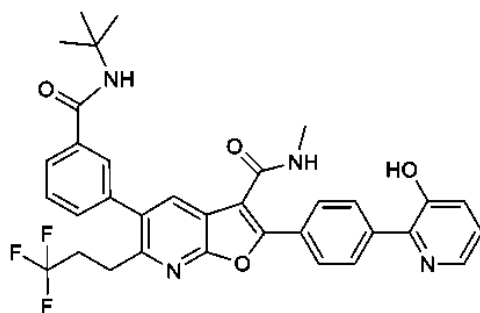
- m es 0 o 1;
 X es N o C-R¹⁰;
 R¹ es metilo;
 R² es Ar¹;
 Ar¹ es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR¹⁰¹, haloalcoxi, NH₂, NR¹⁰²R¹⁰³, COOR¹⁰¹, CONR¹⁰²R¹⁰³, S(O)₂R¹⁰¹, S(O)₂NR¹⁰²R¹⁰³ y NR¹⁰¹CONR¹⁰²R¹⁰³;
 R¹⁰¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;
 R¹⁰², R¹⁰³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; o
 R¹⁰² y R¹⁰³ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰² y R¹⁰³;
 R³ es hidrógeno, halo o alquilo;
 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo de hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, COOR²⁰¹ y CON(R²⁰²)(R²⁰³);
 R²⁰¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;
 R²⁰², R²⁰³ se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalquilo alquino, éter cíclico, amina cíclica, lactamas, alquilo bicíclico condensado, alquilo bicíclico formando puente, alquilo espirobicíclico, éter bicíclico condensado, éter bicíclico formando puente, éter espirobicíclico, amina bicíclica fusionada, amina bicíclica formando puente y amina espirobicíclica, con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de halo, OH, OR¹⁰⁴, NH₂, NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, COOR¹⁰⁴, CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, S(O)₂R¹⁰⁴, S(O)₂NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, NR¹⁰⁴CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, OR¹⁰⁴CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, C(=NR¹⁰⁷)NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, NR¹⁰⁸C(=NR¹⁰⁷)NR¹⁰⁵R¹⁰⁶, haloalcoxi, Ar², O-Ar² y NR¹⁰⁵-Ar²; o
 R²⁰² y R²⁰³ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R²⁰² y R²⁰³;
 R²⁰² y R²⁰³ pueden también formar anillos bicíclicos o tricíclicos uniendo múltiples átomos de cada uno de R²⁰² y R²⁰³;
 R¹⁰⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;
 R¹⁰⁵, R¹⁰⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; o
 R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶;
 R¹⁰⁷, R¹⁰⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; o
 R¹⁰⁷ y R¹⁰⁸ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R¹⁰⁷ y R¹⁰⁸;
 Ar² es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR²⁰⁴, haloalcoxi, NH₂, NR²⁰⁵R²⁰⁶, COOR²⁰⁴, CONR²⁰⁵R²⁰⁶, S(O)₂R²⁰⁴, S(O)₂NR²⁰⁵R²⁰⁶ y NR²⁰⁴CONR²⁰⁵R²⁰⁶;
 R²⁰⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;
 R²⁰⁵, R²⁰⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; o
 R²⁰⁵ y R²⁰⁶ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R²⁰⁵ y R²⁰⁶;
 R⁹ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, Ar³ y NR³⁰¹R³⁰²;
 R³⁰¹ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, bencilo, alquilcarbonilo, haloalquilo carbonilo, fenilcarbonilo, (alcoxfenil)carbonilo, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, (alcoxfenil)sulfonilo y (haloalcoxfenil)sulfonilo;
 R³⁰² es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo; o

- R³⁰¹ y R³⁰² tomados junto con el nitrógeno al que están unidos son oxazolidinonilo o dioxotiazinilo;
 Ar³ es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de ciano, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, OH, OR³⁰³, haloalcoxi, NH₂, NR³⁰⁴R³⁰⁵, COOR³⁰³, CONR³⁰⁴R³⁰⁵, S(O)₂R³⁰³, S(O)₂NR³⁰⁴R³⁰⁵ y NR³⁰³CONR³⁰⁴R³⁰⁵;
- 5 R³⁰³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;
 R³⁰⁴, R³⁰⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; o
 R³⁰⁴ y R³⁰⁵ pueden formar un anillo uniendo dos átomos, uno de cada uno de R³⁰⁴ y R³⁰⁵;
- 10 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, N(R⁴⁰¹)(R⁴⁰²) o alquilsulfonilo;
 R⁴⁰¹ y R⁴⁰² se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquilsulfonilo o alquilsulfonilalquilo;
 o N(R⁴⁰¹)(R⁴⁰²) tomados juntos es azetidino, pirrolidino, piperidino o piperazino y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo e hidroxilo,
- 15 en donde
 "hidrógeno" o "H" se refiere a hidrógeno, incluyendo sus isótopos, tal como deuterio;
 "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo;
 "alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos;
 "alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble
- 20 enlace;
 "cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos;
 "hidroxialquilo," "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo;
 "arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos son un grupo fenilo; en donde los sistemas de anillos bicíclicos condensados consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; y
 "heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o un sistema de anillo aromático bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre
- 30 nitrógeno, oxígeno y azufre.
2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que m = 0.
3. Un compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R⁵ es
 35 CON(R²⁰²)(R²⁰³).
4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R²⁰² y R²⁰³ son hidrógeno o alquilo.
- 40 5. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R² es un grupo heteroarilo de 5 miembros.
6. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R⁹ se selecciona entre el grupo de haloalquilo, NR³⁰¹R³⁰² y Ar³.
- 45 7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R¹⁰ es hidrógeno.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se
 50 selecciona entre el grupo de:



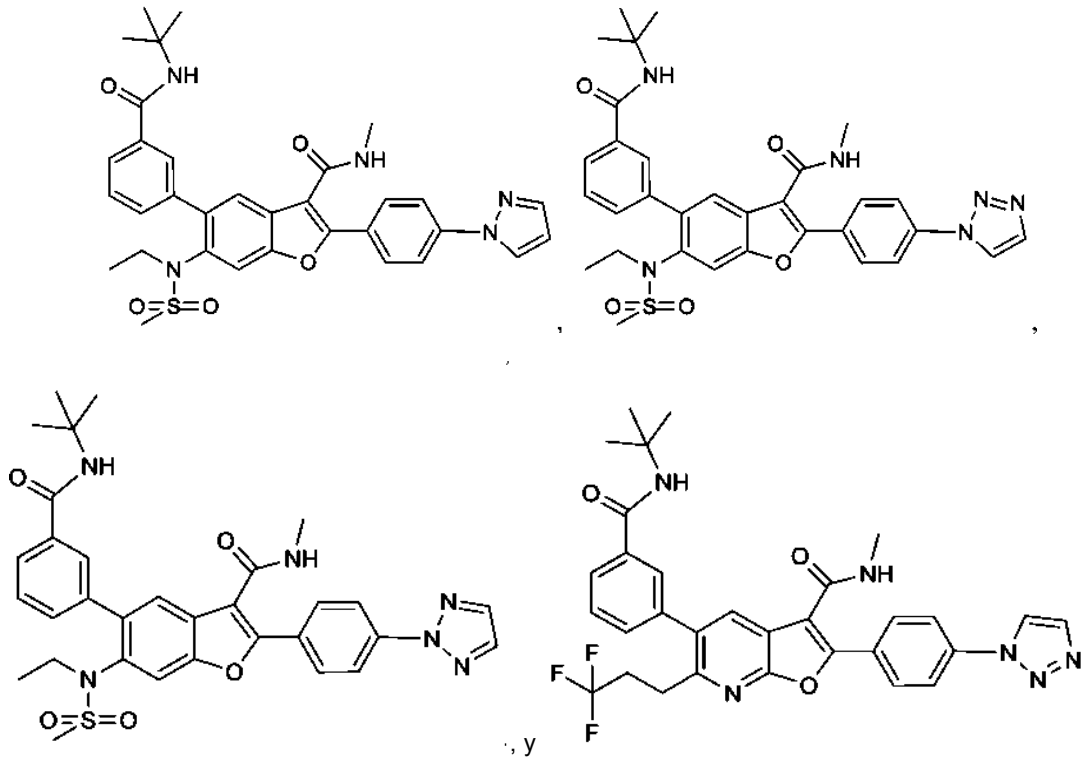


. y



5

9. Un compuesto de la reivindicación 8, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:



- 5 10. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, un excipiente y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
11. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, un excipiente y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 10 12. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, un excipiente y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 15 13. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la infección por hepatitis C.
14. Un compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la infección por hepatitis C.
- 20 15. Un compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la infección por hepatitis C.