

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 093**

51 Int. Cl.:
C07H 19/23 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08708805 .0**
96 Fecha de presentación: **07.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2132216**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Nuevos análogos de nucleósido para el tratamiento de infecciones virales**

30 Prioridad:
09.02.2007 EP 07102027
02.01.2008 EP 08150003

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS PHARMA AG
LICHTSTRASSE 35
4002 BASEL, CH

72 Inventor/es:
YIN, Zheng;
DURAIWAMY, Jeyaraj y
CHEN, Yen, Liang

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 381 093 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

Nuevos análogos de nucleósido para el tratamiento de infecciones virales.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles en el tratamiento de infecciones virales. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y la solicitud enseña procedimientos para su preparación y usos de los compuestos en diversas aplicaciones medicinales, tales como el tratamiento o prevención de infecciones virales, particularmente del virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C, más particularmente el virus del dengue y el virus de la Hepatitis C.

Antecedentes

La fiebre del dengue es una enfermedad febril producida por uno de los cuatro serotipos del virus del dengue DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, que pertenecen a la familia *Flaviviridae*. El virus se transmite a los seres humanos principalmente por *Aedes aegypti*, un mosquito que se alimenta en seres humanos.

Las infecciones producen una serie de manifestaciones clínicas, desde síntomas leves parecidos a los de la gripe hasta la enfermedad hemorrágica más severa y algunas veces fatal. Los síntomas típicos incluyen fiebre, dolor de cabeza severo, dolor muscular y articular y erupciones cutáneas. Las formas más severas de la enfermedad son fiebre del dengue hemorrágico (FDH) y síndrome de shock por dengue (SSD). De acuerdo con la OMS, hay cuatro manifestaciones clínicas principales de FDH: (1) fiebre elevada, (2) fenómenos hemorrágicos, (3) trombocitopenia y (4) fuga de plasma. El SSD se define como FDH más pulso rápido y débil, y estrechamiento de la presión de pulso o hipotensión con piel fría y húmeda y agitación. La gravedad del FDH puede reducirse por una detección e intervención tempranas, pero los pacientes en shock tienen un alto riesgo de muerte.

El dengue es endémico en regiones tropicales, particularmente en Asia, África y Latinoamérica, y se estima que 2,5 billones de personas viven en áreas en las que tienen riesgo de infección. Hay aproximadamente 40 millones de casos de fiebre del dengue y varios cientos de miles de casos de FDH cada año. En Singapur, una epidemia en 2005 produjo más de 12000 casos de fiebre del dengue.

A pesar de los brotes regulares, las personas infectadas previamente siguen siendo susceptibles a la infección porque hay cuatro serotipos diferentes del virus del dengue y la infección con uno de estos serotipos proporciona inmunidad únicamente frente a ese serotipo. Se cree que el FDH tiene mayor probabilidad de aparecer en pacientes que tienen infecciones del dengue secundarias. Se están buscando tratamientos eficaces para la fiebre del dengue, FDH y SSD.

El virus de la fiebre amarilla (VFA), el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus de la encefalitis Japonesa (VEJ), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la Hepatitis C (VHC) también pertenecen a la familia *Flaviviridae*.

El VFO puede ser asintomático, o puede producir síntomas parecidos a los de la gripe en algunos individuos. En algunos casos produce trastornos neurológicos, encefalitis y, en casos severos, puede producir la muerte. El VFO también se transmite por mosquitos. El VFA es otro virus transmitido por mosquitos que puede producir síntomas severos en individuos infectados. El VEJ también se transmite por mosquitos y es asintomático o produce síntomas parecidos a los de la gripe, evolucionando en algunos casos a encefalitis. La fase de encefalitis aguda de la enfermedad se caracteriza por convulsiones, rigidez de cuello y otros síntomas.

El VHC es un virus transmitido por la sangre que se transmite por el contacto sangre-sangre. En la fase inicial (aguda) de la enfermedad, la mayoría de los pacientes no mostrarán ningún síntoma. Incluso durante la fase crónica (es decir, cuando la enfermedad persiste durante más de 6 meses), la gravedad de los síntomas puede variar de un paciente a otro. A largo plazo, algunas personas infectadas pueden progresar a cirrosis y cáncer hepático. El tratamiento actual del VHC implica una combinación de interferón alfa y ribavirina, un fármaco antiviral.

El documento WO 2004/028481 A2 desvela derivados de nucleósidos y su uso en el tratamiento de infecciones virales producidas por un virus de la familia *Flaviviridae*.

También se están buscando tratamientos eficaces para infecciones producidas por estos virus de la familia *Flaviviridae*.

Ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, ciertos análogos de nucleósidos son útiles para el tratamiento de infecciones virales tales como las producidas por un virus de la familia *Flaviviridae*, especialmente el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la Hepatitis C, y

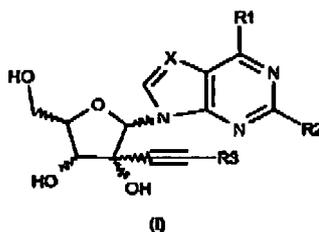
otros virus *Flaviviridae* como se describe en la presente memoria.

Es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos. También es un objeto de la invención proporcionar usos de dichos compuestos, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales.

5 **Divulgación de la invención**

La invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles para el tratamiento de infecciones virales.

La solicitud desvela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:



10 en la que:

X es CH o CR₄;

R₁ es halógeno, NR₅R₆ u OR₇;

R₂ es H, halógeno o NR₅R₆;

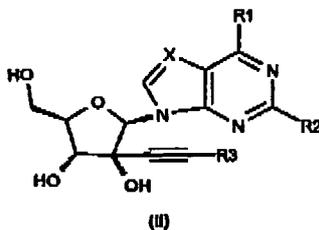
15 R₃ es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R₄ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, alquilamino, carboxi, carboxamida o alquilocarbonilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

20 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxilo, alcoxi, arilcarbonilo y alquilcarbonilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R₇ es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 La solicitud también desvela un compuesto de fórmula (II) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

X es CH o CR₄;

R₁ es halógeno, NR₅R₆ u OR₇;

30 R₂ es H, halógeno o NR₅R₆;

R₃ es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

35 R₄ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, alquilamino, carboxi, carboxamida o alquilocarbonilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxilo, alcoxi, arilcarbonilo y alquilcarbonilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R₇ es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilcarbonilo o

arilcarbonilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En algunos ejemplos de las fórmulas anteriores (I) y (II) X es CH. En otros ejemplos, X es CR₄.

5 En las fórmulas anteriores (I) y (II), R₃ puede ser, por ejemplo, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquenilo o alquinilo. En algunos ejemplos, R₃ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior. En algunos ejemplos R₃ es H, alquilo inferior o alquinilo inferior. En algunos ejemplos R₃ es H o etinilo.

En las fórmulas anteriores (I) y (II), R₄ puede ser, por ejemplo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquenilo o alquinilo. En algunos ejemplos, R₄ es halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior. En algunos ejemplos R₄ es F, I o alquinilo inferior, por ejemplo etinilo.

10 En las fórmulas anteriores (I) y (II), R₂ puede ser, por ejemplo, H o NR₅R₆, en el que R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo y alquinilo. En algunos ejemplos R₂ es H. En otros ejemplos, R₂ es NH₂. En otros ejemplos R₂ es halógeno. En otros ejemplos, uno de R₅ y R₆ es H y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo.

15 En las fórmulas anteriores (I) y (II), R₁ puede ser, por ejemplo, halógeno, NR₅R₆ u OR₇, en el que R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo y alquinilo. En algunos ejemplos R₇ es alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo. En algunos ejemplos R₇ es metilo. En algunos ejemplos, cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo y alquinilo. En algunos ejemplos R₁ es halógeno, NR₅R₆ u OR₇, en el que R₇ es H o alquilo; cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo; R₃ es H o alquinilo inferior y R₄ es halógeno o alquinilo inferior.

20 Cuando R₁ es halógeno, puede ser, por ejemplo, Cl o Br. En algunos ejemplos R₁ es Cl. Cuando R₁ es OR₇, R₇ puede ser H o alquilo inferior. En algunos ejemplos R₇ es metilo. Cuando R₁ es NR₅R₆, puede ser, por ejemplo, NH₂ o NHR₅ en el que R₅ es alquilo inferior, tal como metilo.

X puede ser, por ejemplo, CH y R₁ puede ser NH₂ o Cl. En una realización X es CH, R₁ es NH₂ o Cl, y R₂ es H.

X puede ser, por ejemplo, CR₄ y R₁ puede ser NH₂. En una realización X es CR₄ y R₁ es NH₂, en el que R₄ es alquinilo, por ejemplo alquinilo inferior, por ejemplo etinilo.

25 Cualquier grupo alquilo o cicloalquilo en el compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha definido anteriormente, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido.

30 Cualquier grupo alquenilo o alquinilo en el compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha definido anteriormente, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido.

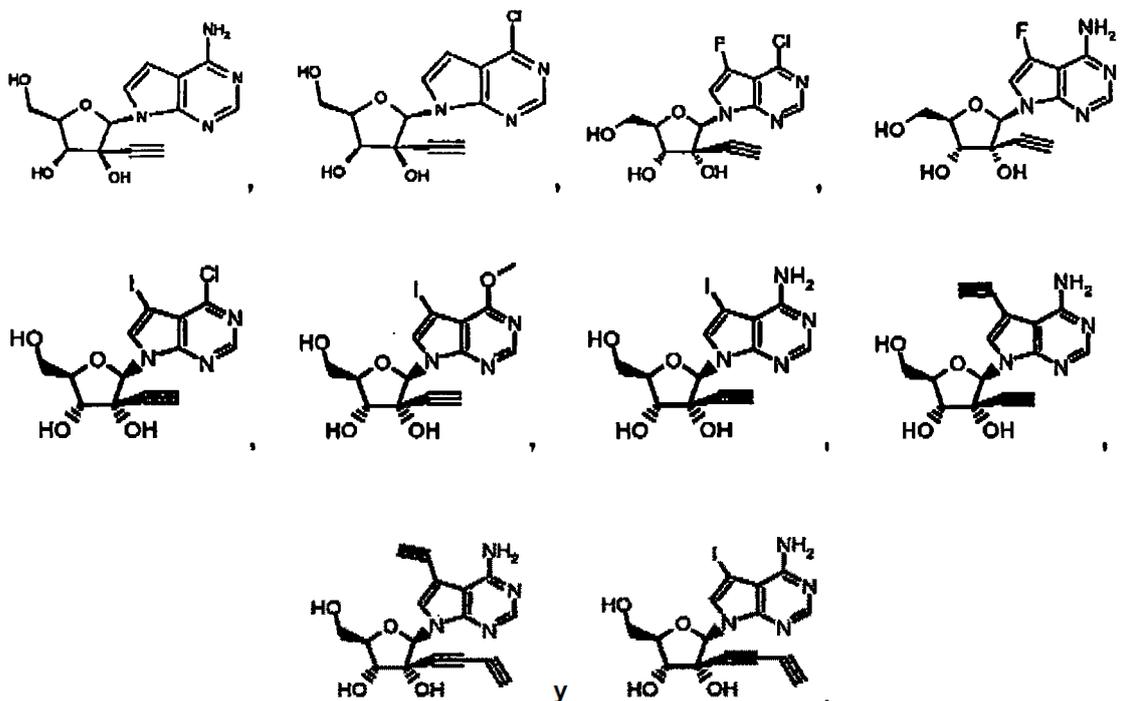
Cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclo en el compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha definido anteriormente, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido.

35 En algunos ejemplos, cualquier grupo alquilo, alquenilo o alquinilo en el compuesto de fórmula (I) o (II) es un grupo alquilo inferior, alquenilo o alquinilo. En algunos ejemplos, cualquier grupo arilo en el compuesto de fórmula (I) o (II) anterior es fenilo.

Un grupo de compuestos comprende isómeros ópticamente activos sustancialmente puros, en los que la estereoquímica del grupo tetrahidrofuranilo con respecto a los sustituyentes en todos los centros de carbono asimétricos (es decir los cuatro carbonos del anillo tetrahidrofuranilo) es idéntica a la del Ejemplo 1.

40 Un grupo de compuestos comprende isómeros ópticamente activos sustancialmente puros en los que la estereoquímica del grupo tetrahidrofuranilo con respecto a todos los sustituyentes en todos los asimétricos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



En otra realización, la invención proporciona (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol.

5 En otra realización, la invención proporciona (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-etinil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol.

En otra realización, la invención proporciona (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol.

10 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente, en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un diluyente y/o vehículo apropiado, por ejemplo, incluyendo cargas, aglutinantes, disgregantes, acondicionadores del flujo, lubricantes, azúcares o edulcorantes, aromas, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso como un medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una infección viral.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para uso como un agente farmacéutico, por ejemplo, para el tratamiento y/o prevención de una infección viral.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección viral.

25 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad producida por una infección viral.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad producida por una infección viral, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido anteriormente.

30 En otro aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad producida por una infección viral, que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente.

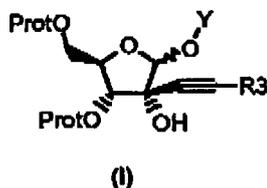
La infección viral, por ejemplo, se produce por un virus de la familia *Flaviviridae*, tal como virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus Kunjin, encefalitis del valle de Murray, encefalitis de San Luis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus Zika, virus Gadgets Gully, virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur, virus Langat, virus de la enfermedad de Louping, virus Powassan, virus Royal Farm, virus Karshi, virus Kadam, virus Meaban, virus Saumarez Reef, virus Tyulenly, virus Aroa, virus Bussuquara, virus Iguape, virus Naranjal, virus Kedougou, virus Cacipacore, virus Koutango, virus Alfuy, virus Usutu, virus Yaounde, virus Kokobera, virus Stratford, virus Bagaza, virus Ilheus, virus Rocio, virus de la meningoencefalomielitis del pavo de Israel, virus Ntaya, virus Tembusu, virus Sponweni, virus Banzi, virus Bouboul, virus Edge Hill, virus Jugra, virus Potiskum, virus Saboya, virus Sepik, virus Uganda, virus Wesselsbron, virus del murciélago de Entebbe, virus Sokoluk, virus Yokose, virus Apol, virus Cowbone Ridge, virus Jutiapa, virus modoc, virus Sal Vieja, virus San Perlita, virus del murciélago de Bukalasa, virus Carey Island, virus del murciélago de Dakar, virus de la lucoencefalitis del Myotis de Montana, virus Batu Cave, virus del murciélago de Phnom Penh, virus de Río Bravo, virus del agente de fusión celular, virus del murciélago de Tamana y virus de la Hepatitis C, especialmente el virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus Kunjin, encefalitis del valle de Murray, encefalitis de San Luis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus Zika y virus de la Hepatitis C, particularmente virus del dengue y virus de la Hepatitis C.

En otro aspecto, la solicitud proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (II) con al menos una segunda sustancia farmacéutica.

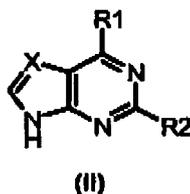
En otro aspecto, la solicitud proporciona una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula (I) o (II), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

En los procedimientos anteriores para usar los compuestos de la invención, un compuesto de fórmula (I) o (II) puede administrarse a un sistema que comprende células o tejidos. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) puede administrarse a un paciente humano o animal.

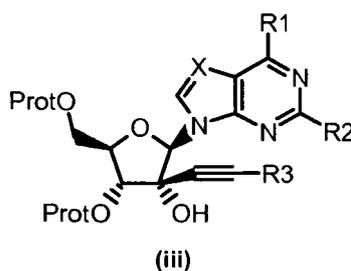
Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha definido anteriormente, incluye la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (I)



o un epóxido correspondiente en el que el grupo -OY y el -OH adyacente están reemplazados por -O-con un compuesto de fórmula (II)



para dar un compuesto de fórmula (III)



en la que X, R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente, Y representa H o alquilo, tales como alquilo

inferior, por ejemplo metilo, y Prot representa un grupo protector, preferentemente un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o un grupo benzoilo, un grupo toluoilo o un grupo sililo. Si se desea, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (i) y de la fórmula (ii) son compuestos conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos, por ejemplo de forma análoga a un procedimiento como se describe en el presente documento.

Los compuestos proporcionados por la invención se designan en lo sucesivo como "compuesto o compuestos de la invención". Un compuesto de la invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo en forma libre, en forma de una sal, en forma de un solvato y en forma de una sal y un solvato.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena ramificada o lineal, que comprende preferentemente 1 a 15 átomos de carbono. La misma terminología se aplica al resto no aromático de un grupo alquilarilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo etc. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido. Típicamente está sin sustituir.

El término "alquilo inferior", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, l-propilo, n-butilo, l-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo alquilo inferior puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido. Típicamente está sin sustituir.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo (no aromático) saturado o parcialmente saturado que comprende preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo es preferentemente un anillo 3, 5 o 6 miembros. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido. Típicamente está sin sustituir.

El término "alquenilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos de cadena ramificada o lineal, que comprenden preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, aún más preferentemente 2 ó 3 átomos de carbono, y que contienen uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, penenilo, hexenilo, heptenilo, nonenilo, decenilo etc. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido. Típicamente está sin sustituir.

El término "alquinilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos de cadena ramificada o lineal, que comprenden preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, aún más preferentemente 2 ó 3 átomos de carbono y lo más preferentemente 2 átomos de carbono, y que contienen uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, noninilo, decinilo etc. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido. Típicamente está sin sustituir.

Las expresiones "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen significados correspondientes con la expresión "alquilo inferior" como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquenilo inferior y alquinilo inferior incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo. Un grupo alquenilo o alquinilo inferior puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido. Típicamente está sin sustituir.

El término "alcoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a -OR, en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi inferior" tiene un significado correspondiente con el término "alquilo inferior" como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi inferiores incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos típicos de alcoxi inferior incluyen metoxi, etoxi y t-butoxi.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere a F, Cl, Br o I, preferentemente Br o Cl.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático que tiene de 6 a 18 átomos de carbono e incluye grupos monocíclicos así como grupos multicíclicos, por ejemplo grupos condensados, tales como grupos bicíclicos y tricíclicos. Son grupos arilo preferidos aquellos que contienen de 6 a 12 átomos de carbono, preferentemente 6 átomos de carbono para anillos monocíclicos y 9 ó 10 átomos de carbono para anillos bicíclicos condensados. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, grupo fenilo, grupo naftilo y grupo antracenoilo,

especialmente grupo fenilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, nitro y azido. Típicamente está sin sustituir.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático que tiene de 5 a 18 átomos, preferentemente 5 ó 6 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, tal como, pero sin limitación, N, O y S, en el anillo ring. El término "heteroarilo" incluye grupos monocíclicos, así como grupos multicíclicos, por ejemplo grupos condensados, tales como grupos bicíclicos y tricíclicos. El heteroarilo puede estar opcionalmente condensado o puenteado con uno o más anillos benceno y/o con un anillo heteroarilo adicional y/o con un anillo alicíclico.

10 El término "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" se refiere a un anillo (no-aromático) saturado o parcialmente saturado que tiene de 5 a 18 átomos, preferentemente 5 ó 6 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, tal como, pero sin limitación, N, O y S, en el anillo. El heterociclo puede estar opcionalmente condensado o puenteado con uno o más anillos benceno y/o con un anillo heterocíclico adicional y/o con un anillo alicíclico.

15 Los ejemplos de grupos heterocíclicos y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, purinilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, imidazolilo, indolazolinilo, indazolilo, morfolinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, tetrahidropirano, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tienilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piridin-2-ona, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroazetidino, metilenedioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indanilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolilo, fenantridinilo, triazolilo, tienilo, furanilo, isobenzofuranilo o tetrazolilo, particularmente heterociclos que contienen N, tales como piridilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, isoquinolilo, quinazolinilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidilo y morfolinilo.

Los términos "alquilcarbonilo" y "arilcarbonilo" incluyen restos en los que el átomo de C de un carbonilo está enlazado a un átomo de C de un resto alquilo o arilo.

30 El término "sustituido" pretende describir restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos, por ejemplo C, O o N, de una molécula.

Mediante la expresión "uno o más sustituyentes" se contempla hasta, por ejemplo, 3 sustituyentes, preferentemente un sustituyente. Pueden escogerse independientemente dos o más sustituyentes.

35 Los restos multicíclicos incluyen aquellos con dos o más anillos, por ejemplo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos anexos (anillos "condensados") o en los que los anillos se unen a través de átomos no adyacentes/compartidos (anillos "puenteados").

40 El término "profámaco" como se usa en el presente documento se refiere a derivados farmacológicamente aceptables del compuesto de fórmula (I) o (II), tal como una biotransformación *in vivo* de los derivados dados del compuesto como se define en la fórmula (I) o (II). Pueden prepararse profármacos de los compuestos de fórmula (I) y (II) modificando grupos funcionales presentes en los compuestos, tales como grupos hidroxilo o ácidos, de manera que los grupos modificados se escinden *in vivo* para dar el compuesto precursor. Los profármacos adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres o amidas.

45 El término "sales" incluye sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas obtenidas a partir de los compuestos de fórmula (I) y (II). Pueden obtenerse sales de adición de ácidos tratando la forma de base de los compuestos con ácidos adecuados. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidrohálico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido t-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico y ácido esteárico.

55 La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo que enmascara un grupo funcional en una molécula, de manera que es posible la quimioselectividad durante la reacción. Los grupos protectores adecuados son preferentemente fáciles de incorporar, estables a las condiciones de reacción pertinentes y fáciles de retirar. Dichos grupos protectores se conocen por los expertos en la materia y se describen en Protective Groups in Organic Synthesis por

Theodora W Greene (John Wiley & Sons Canada, Ltd). Los grupos protectores adecuados incluyen, por ejemplo, grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (por ejemplo, grupo diclorobencilo), grupo benzoílo, grupo toluoilo grupo sililo.

5 Los términos “tratar”, “tratamiento” o “tratado” incluyen la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o producido por el estado, enfermedad o trastorno a tratar. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir la disminución de uno o más de los siguientes: viremia o fiebre en un paciente.

Los términos “prevenir” o “prevención” incluyen la prevención de al menos un síntoma asociado o producido por el estado, enfermedad o trastorno a prevenir. Por ejemplo, la prevención puede incluir la prevención de uno o más de los siguientes: viremia o fiebre en un paciente.

10 El término “paciente” incluye organismos que pueden padecer o estar afectados o infectados con una infección viral, por ejemplo mamíferos tales como seres humanos, simios, monos, vacas, caballos, cerdos, ovejas, gatos, perros, cabras, ratones, conejos, ratas y animales transgénicos no humanos. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que puede padecer o estar afectado por una enfermedad o afección descrita en la presente memoria, por ejemplo, una infección producida por un virus de la familia *Flaviviridae*, por ejemplo, una infección producida por el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y virus de la Hepatitis C, y otros virus *Flaviviridae* como se describe en la presente memoria.

El virus del dengue pretende incluir cualquiera de los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue.

20 Una “enfermedad producida por una infección viral” incluye trastornos y estados que están asociados con la actividad de un virus, por ejemplo, infección por un virus, por ejemplo, infección producida por un virus de la familia *Flaviviridae*, por ejemplo, infección producida por el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la Hepatitis C, y otros virus *Flaviviridae* como se describe en la presente memoria, en un paciente.

La “cantidad eficaz” de un compuesto de la invención es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una enfermedad producida por una infección viral, por ejemplo, una infección producida por un virus de la familia *Flaviviridae*, por ejemplo, una infección producida por el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la Hepatitis C y otros virus *Flaviviridae* como se describe en la presente memoria, por ejemplo, la cantidad eficaz es la cantidad necesaria para tratar o prevenir uno o más síntomas de una infección viral. La cantidad eficaz puede variar dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad indicada, así como de otros factores tales como la edad, el peso corporal, la salud general y el sexo del paciente. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituye una “cantidad eficaz”. Un experto en la materia podría estudiar los factores descritos en la presente memoria y realizar una determinación en relación con la cantidad eficaz de un compuesto de la invención sin experimentación indebida. El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención puede administrarse a un paciente antes o después de la aparición de una enfermedad producida por una infección viral, por ejemplo antes o después de la infección producida por un virus de la familia *Flaviviridae*. Además, varias dosis divididas, así como dosis escalonadas pueden administrarse diaria o secuencialmente, o la dosis puede infundirse de forma continua, o puede ser una inyección en embolada. Además, las dosificaciones de los compuestos de la invención pueden aumentarse o reducirse proporcionalmente cuando esté indicado por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica. Un médico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en una composición farmacéutica a niveles menores que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

50 La expresión “composición farmacéutica” incluye preparaciones, por ejemplo medicamentos, adecuados para la administración a mamíferos, por ejemplo a seres humanos.

Los compuestos de la invención que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de bases no tóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio, y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo benzatina, sales de N-metil-D-glucamina e hibramina y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Convenientemente, las formas de sal de adición de ácidos o bases pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con un ácido o base apropiada.

La expresión sal de adición, como se usa en el presente contexto, también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de la invención, así como las sales de los mismos. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

5 Se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en forma de isómeros ópticos, racematos o diastereoisómeros. El alcance de la presente invención incluye todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa en la presente memoria, por lo tanto, significa todas las formas isoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de la invención. En particular, los carbonos asimétricos pueden tener la configuración R o S. Por ejemplo, los carbonos asimétricos de los restos de tetrahidrofurano de los compuestos de la invención pueden tener la configuración R o S.

10 También se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, los compuestos de la invención en los que R1 es OH o NH₂ o en los que R2 es NH₂ pueden existir como formas tautoméricas. El alcance de la presente invención incluye todas estas formas tautoméricas.

15 Los compuestos de la invención y, particularmente como se ejemplifica, en forma de sal de adición farmacéuticamente aceptable o en forma libre, presentan actividad farmacológica y son útiles como agentes farmacéuticos, particularmente para el tratamiento y/o prevención de infecciones virales tales como las producidas por miembros de la familia *Flaviviridae*. Los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento y/o prevención de infecciones tales como las producidas por el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la Hepatitis C, y otros virus de la familia *Flaviviridae* como se describe en la presente memoria.

20 Los compuestos de los Ejemplos 1-10 son compuestos preferidos de la invención. Se ha determinado, por ejemplo, que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1-10, presentan actividad en un inmunoensayo de flavivirus basado en células (CFI), un ensayo del efecto citopático de flavivirus basado en células (CPE) y un ensayo de replicón de VHC, e *in vivo* un modelo de ratón de infección por virus del dengue. Los ensayos se realizan como se describe en la sección de Ejemplos.

25 En el ensayo CFI para el virus del dengue, se indica que los compuestos de la invención presentan valores de CE₅₀ que están por debajo de 14 μM, preferentemente por debajo de 5 μM, preferentemente por debajo de 3 μM, más preferentemente por debajo de 2 μM, incluso más preferentemente por debajo de 1 μM y aún más preferentemente por debajo de 0,8 μM. Por ejemplo, el valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 1 es aproximadamente 0,2 μM (por ejemplo con el virus del dengue de serotipo 1 y el virus del dengue del serotipo 4), el valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 4 es de aproximadamente 0,4 μM (por ejemplo, con el virus del dengue del serotipo 2), el valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 8 es aproximadamente 0,6 μM (por ejemplo con el virus del dengue del serotipo 2).

35 En el ensayo CFI para el virus de la fiebre amarilla, se indica que los compuestos de la invención presentan valores de CE₅₀ que están por debajo de 5 μM, preferentemente por debajo de 3 μM, más preferentemente por debajo de 2 μM, incluso más preferentemente por debajo de 1,5 μM, y aún más preferentemente por debajo de 0,9 μM. Por ejemplo, el valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 1 es aproximadamente 0,9 μM.

40 En el ensayo CPE para el virus del Nilo Occidental, se indica que los compuestos de la invención presentan valores de CE₅₀ que están por debajo de 5 μM, preferentemente por debajo de 3 μM, preferentemente por debajo de 2 μM, más preferentemente por debajo de 1,5 μM, más preferentemente por debajo de 1,3 μM. Por ejemplo, el valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 1 es aproximadamente 3,75 μM.

45 En el ensayo CPE para el virus de la encefalitis japonesa, se indica que los compuestos de la invención presentan valores de CE₅₀ que están por debajo de 5 μM, más preferentemente por debajo de 4 μM. Por ejemplo, el valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 1 es aproximadamente 1,3 μM.

50 En el ensayo del replicón de VHC, se indica que los compuestos de la invención presentan valores de CE₅₀ que están por debajo de 5 μM, preferentemente por debajo de 2 μM, más preferentemente por debajo de 1 μM, más preferentemente por debajo de 0,7 μM, aún más preferentemente por debajo de 0,5 μM, aún más preferentemente por debajo de 0,3 μM, incluso más preferentemente por debajo de 0,2 μM y aún más presentemente por debajo de 0,1 μM. Por ejemplo, el valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 1 es aproximadamente 0,1 μM.

55 El ensayo CFI se basa en la inmunodetección cuantitativa de la proteína de la envuelta viral, E, como una lectura de la carga viral en células diana. En el ensayo CFI, los compuestos de la invención muestran actividad contra el virus del dengue y el virus de la fiebre Amarilla. Además, los compuestos de la invención muestran actividad contra el virus de la encefalitis japonesa en un ensayo CPE. En este ensayo, las actividades de los compuestos de la invención se determinan evaluando la inhibición del CPE inducido por virus en células diana. Los compuestos de la invención también presentan actividad anti-VHC en un ensayo de replicón de VHC.

Por lo tanto, se indica que para el tratamiento de infecciones virales tales como las producidas por un virus de la familia *Flaviviridae*, por ejemplo el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la Hepatitis C, y otros virus de la familia *Flaviviridae* como se describe en la presente memoria, puede administrarse un compuesto de la invención a mamíferos superiores, por ejemplo seres humanos, por modos de administración similares a dosificaciones similares a las usadas convencionalmente.

Además, se apreciará que el intervalo de dosificación de un compuesto de la invención a emplear para tratar y/o prevenir una infección viral depende de factores conocidos por el experto en la materia, incluyendo el huésped, la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, el modo de administración y la sustancia particular a emplear.

La dosificación diaria del compuesto de la invención variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad indicada, así como con otros factores tales como la edad del paciente, el peso corporal, la salud general, el estado, la historia médica previa y el sexo, y factores similares conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, un compuesto de la invención se administra a una dosificación diaria en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Típicamente, pueden obtenerse resultados satisfactorios cuando el compuesto de la invención se administra a una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 g a aproximadamente 1,5 g, por ejemplo, sin superar aproximadamente 1 g, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 0,5 g para un ser humano de 70 kg, administrado hasta 4 veces al día.

Por ejemplo, una dosificación diaria indicada para un compuesto del Ejemplo 1 para el tratamiento de una infección viral del dengue es de aproximadamente 200-400 mg, preferentemente administrada una vez al día, para un ser humano de 70 kg.

Para uso farmacéutico, pueden usarse uno o más compuestos de la invención, por ejemplo, uno o una combinación de dos o más compuestos de la invención, preferentemente se usa un compuesto de la invención.

Cuando los compuestos de la invención se administran como productos farmacéuticos a un paciente, por ejemplo a un mamífero, por ejemplo un ser humano, pueden administrarse per se, o como una composición farmacéutica. Los compuestos de la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para dichos fines de administración. Puede usarse cualquier composición adecuada empleada normalmente para administrar fármacos sistémicamente. Los compuestos de la invención pueden formularse para administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, transdérmica, nasal (por ejemplo, como una pulverización), tópica (por ejemplo, por medio de polvos, pomadas o gotas), por vía rectal, vaginal, sublingual, bucal o a través de un depósito implantado. En algunos ejemplos, los compuestos de la invención se administran por vía oral.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, como principio activo, opcionalmente en forma de sal de adición, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En general, las formulaciones se prepararan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. El vehículo farmacéuticamente aceptable incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar compuestos de la invención a un paciente. Los vehículos incluyen una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido, implicado en llevar o transportar el compuesto de la invención desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Los vehículos pueden ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el paciente. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón fosfato; agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales; vehículos sólidos tales como caolín; otros diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume, conservantes y antioxidantes. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico,

clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

- 5 Las composiciones farmacéuticas preferidas incluyen las que están en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración por vía oral o por inyección parenteral.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como comprimidos, cápsulas, polvos, píldoras, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y dispersiones. Para preparar estas formas de dosificación orales, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Pueden añadirse otros componentes tales como colorantes, edulcorantes o saboríferos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso pueden emplearse vehículos farmacéuticos sólidos.

15 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos o similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; agentes para retrasar la disolución tales como parafina; aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse usando un aglutinante (por ejemplo gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetil celulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden rayarse o prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo presente en su interior, usando, por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. Estas composiciones opcionalmente también pueden contener agentes opacificadores y pueden ser de una composición tal que liberen el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener un diluyente inerte usado comúnmente en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-

butilenglicol, aceites (en particular aceite de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol, tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

5 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos, colorantes, de perfume y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, puede contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

10 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorios o un salicilato, y que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

15 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen vehículos que se consideran apropiados en la técnica.

20 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquiera conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

25 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener además propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles tales como butano y propano.

30 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto de la presente invención en el cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden fabricarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

35 También se contemplan dentro del alcance de la presente invención formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, isotónicas, estériles, farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a solubilidad. Por ejemplo, pueden prepararse soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos o agentes de suspensión apropiados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida.

50 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

55 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorbutanol,

fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, puede producirse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable por la inclusión de agentes que retrasen la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

10 Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices de microencapsulación de los presentes compuestos en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre fármaco y polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

15 La frase "administración parenteral" o similar, como se usa en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyecciones e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

20 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferentemente comprenderá de un 0,05 a un 99,5% en peso, más preferentemente de un 0,1 a un 70% en peso, más preferentemente de un 30 a un 70% en peso del principio activo, y de un 0,05 a un 99,95% en peso, más preferentemente de un 0,1 a un 70% en peso, más preferentemente de un 30 a un 70% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en la composición total.

25 La composición farmacéutica además puede contener otros diversos ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, tensioactivo o conservante.

30 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Son ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias comprimidos (incluyendo comprimidos rayados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con una segunda sustancia farmacéutica.

40 En otro aspecto, la solicitud proporciona:

- Una combinación de un compuesto de la invención con al menos una segunda sustancia farmacéutica;
- Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica;
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- Un compuesto de la invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo, en forma de una combinación o composición farmacéutica, para uso en cualquier procedimiento como se define en el presente documento, por ejemplo:
 - Una combinación, una combinación farmacéutica o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica para uso como un producto farmacéutico;
 - El uso de un producto farmacéutico de un compuesto de la invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo, en forma de una combinación o composición farmacéutica;
 - Un procedimiento para tratar y/o prevenir infecciones virales en un paciente que lo necesita, que comprende coadministrar, de forma concomitante o en secuencia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo, en forma de una combinación o composición farmacéutica;

- Un compuesto de la invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo, en forma de una combinación o composición farmacéutica, para uso en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones virales.

5 Se entiende que los términos “coadministración” o “coadministrar” o similares, como se usan en la presente memoria, incluyen la administración de la segunda sustancia farmacéutica seleccionada a un solo paciente, y se entiende que incluyen regímenes de tratamiento en los que la segunda sustancia farmacéutica no se administra necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El compuesto de la invención y cualquier segunda sustancia farmacéutica pueden formularse en formas de dosificación separadas. Como alternativa, para reducir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier

10 segunda sustancia farmacéutica pueden formularse conjuntamente en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede formularse en una forma de dosificación y la segunda sustancia farmacéutica puede formularse conjuntamente en otra forma de dosificación. Cualquier forma de dosificación separada puede administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes.

15 Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica están en la misma formulación; kits, en los que un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica en formulaciones separadas se proporcionan en el mismo envase, por ejemplo, con instrucciones para la coadministración; y combinaciones libres en las que un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica se envasan por separado, pero se administran instrucciones para la administración concomitante o secuencial.

20 En otro aspecto, la solicitud proporciona:

- Un paquete farmacéutico que comprende una primera sustancia farmacéutica que es un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica, además de instrucciones para la administración combinada;
 - Un paquete farmacéutico que comprende un compuesto de la invención aparte de instrucciones para la administración combinada con al menos una segunda sustancia farmacéutica;
 - Un paquete farmacéutico que comprende al menos una segunda sustancia farmacéutica aparte de instrucciones para la administración combinada con un compuesto de la invención.
- 25

El tratamiento con combinaciones de acuerdo con la invención puede proporcionar mejoras en comparación con el tratamiento individual.

30 En otro aspecto, la solicitud proporciona:

- Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de la invención y una cantidad de una segunda sustancia farmacéutica, en la que las cantidades son apropiadas para producir un efecto terapéutico sinérgico;
 - Un procedimiento para mejorar la utilidad terapéutica de un compuesto de la invención, que comprende coadministrar, por ejemplo, de forma concomitante o en secuencia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una segunda sustancia farmacéutica;
 - Un procedimiento para mejorar la utilidad terapéutica de una segunda sustancia farmacéutica que comprende coadministrar, por ejemplo, de forma concomitante o en secuencia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una segunda sustancia farmacéutica.
- 35

40 Una combinación de un compuesto de la invención y una segunda sustancia farmacéutica como compañero de combinación puede administrarse por cualquier vía convencional, por ejemplo como se expone en la presente memoria para un compuesto de la invención. Un segundo fármaco puede administrarse en dosificaciones apropiadas, por ejemplo, en intervalos de dosificación que son similares a los usados para un tratamiento individual o, por ejemplo, en el caso de sinergia, por debajo de intervalos de dosificación convencionales.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de la invención y composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo fármaco como se describe en la presente memoria pueden proporcionarse cuando sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo con, por ejemplo, de forma análoga a un procedimiento convencional, o como se describe en el presente documento para una composición farmacéutica de la invención.

50 Las dosificaciones eficaces de dos o más agentes, por ejemplo un compuesto de la invención y una segunda sustancia farmacéutica, se administran juntas o en una terapia de etapas alternas o secuenciales, con lo que se administra una dosificación eficaz de cada agente en serie o secuencialmente. En general, la primera opción típicamente puede preferirse a una terapia de alternancia porque induce múltiples tensiones simultáneas sobre el virus. Las dosificaciones administradas dependerán de la absorción, inactivación y velocidad de excreción del fármaco así como de otros factores. Debe indicarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. También debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos pueden ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

55

Las dosificaciones diarias requeridas para poner en práctica dichos métodos variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto de la invención empleado, el huésped, el modo de administración y la gravedad de la afección a tratar. Anteriormente se han descrito dosificaciones diarias adecuadas y formas de dosificación unitarias para administración oral a pacientes. La cantidad de la segunda sustancia farmacéutica en la forma de dosificación puede variar en gran medida, y puede determinarse por experimentación rutinaria. Por ejemplo, se indica que la dosis del compuesto de la invención y de la segunda sustancia farmacéutica, dependiendo de la acción farmacológica requerida, son aproximadamente del mismo orden, por ejemplo, la mitad que la administrada para el mismo compuesto, por ejemplo, cuando se administra solo o con otro compuesto.

Por la expresión "segunda sustancia farmacéutica" se entiende un fármaco quimioterapéutico que puede ser o no un compuesto de fórmula (I) o (II), especialmente cualquier agente quimioterapéutico distinto de un compuesto de fórmula (I) o (II).

Por ejemplo, una segunda sustancia farmacéutica como se usa en la presente memoria incluye, por ejemplo, un fármaco que tiene actividad antiviral, especialmente actividad anti-*Flaviviridae*, más especialmente actividad anti-dengue o anti-Hepatitis C, tal como, por ejemplo, inhibidores de proteasa, análogos de nucleósido/nucleótido, inhibidores de la entrada viral, inhibidores de polimerasas virales, agentes inmunomoduladores, anticuerpos e inhibidores de transcriptasa inversa. Dichos agentes antivirales incluyen, pero sin limitación, ribavirina, vidarabina, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, oseltamivir fosfato, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina, telbivudina, un interferón, por ejemplo interferón- α -2a o interferón- α -2b, por ejemplo Intron[®] A, Roferon[®], Avonex[®], Rebit[®] o Betaferon[®], interferón consenso, interferón linfoblastoide, interferón tau o un interferón conjugado con un polímero soluble en agua o con albúmina humana, por ejemplo, albuferón; lamivudina, los compuestos desvelados en la patente de Estados Unidos n^o 6.812.219 y el documento WO 2004/002422 A2; un agente antifibrótico, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib, un agente inmunomodulador, por ejemplo ácido micofenólico, o una sal o profármaco del mismo, por ejemplo micofenolato sódico o micofenolato mofetil, o un agonista del receptor S1P, por ejemplo, FTY720 o un análogo del mismo opcionalmente fosforilado, por ejemplo, como se desvela en los documentos EP627406A1, EP778263A1, EP1002792A1, WO02/18395, WO02/76995, WO 02/06268, JP2002316985, WO03/29184, WO03/29205, WO03/62252 y WO03/62248.

Otras segundas sustancias farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, compuestos analgésico y antiinflamatorios, por ejemplo AINE. Los ejemplos de otras segundas sustancias farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, paracetamol, aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, etodolaco, ketorolaco, oxaprozina y celecoxib; frusemida; vitamina K; bicarbonato; calcio; anti-eméticos, por ejemplo domperidona, metoclopramida, bromoprida y alizaprida; ranitidina; cimetidina; famotidina; nizatidina; ranitidina; roxatidina; misoprostol; enprostil; esomeprazol; lansoprazol; omeprazol; pantoprazol; rabeprazol; tenatoprazol; carbenoxolona; sucralfato; pirenzepina; anticonvulsivos, por ejemplo, acetazolamida, alprazolam, amilobarbitona, carbamazepina, gabapentina, clordiazepóxido, clobazam, clometiazol, clonazepam, carbamazepina, diazepam, fenitoína, divalproex, valproato sódico, etosuximida, flunarizina, fosfenitoína, levetiracetam, lamotrigina, lorazepam, pregabalina, sulfato de magnesio, fenobarbitona, midazolam, oxcarbazepina, primidona, vigabatrina, topiramato, ácido valproico, valpromida, zonisamida, zopiclona; y estrógenos, por ejemplo Premarin.

Un compuesto de la invención puede usarse, por ejemplo, en combinación con un compuesto modulador del virus de la Hepatitis C adicional que sea o no de la fórmula (I) o (II), para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de la Hepatitis C en un paciente.

El documento WO 2005/042020 describe la combinación de diversos inhibidores del virus de la Hepatitis C con un inhibidor del citocromo P450 ("CYP"). Puede usarse cualquier inhibidor de CYP adecuado en combinación con los compuestos de la presente invención. Estos inhibidores de CYP incluyen, pero sin limitación, ritonavir (documento WO 94/14436), ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxefina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944 y VX-497. Los inhibidores de CYP preferidos incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina y clometiazol.

Se conocen procedimientos para medir la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de CYP (véase, por ejemplo, el documento US 6.037.157 y Yun, y col. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pág. 403-407 (1993)). Por ejemplo, un compuesto a evaluar puede incubarse con 0,1, 0,5 y 1,0 mg de proteína/ml, u otra concentración apropiada de microsomas hepáticos humanos (por ejemplo, microsomas hepáticos caracterizados reunidos, disponibles en el mercado) durante 0,5, 10, 20 y 30 minutos, u otros periodos de tiempo apropiados, en presencia de un sistema de generación de NADPH. Pueden realizarse incubaciones de control en ausencia de microsomas hepáticos durante 0 y 30 minutos (por triplicado). Las muestras pueden analizarse con respecto a la presencia del compuesto. Las condiciones de incubación que producen una velocidad lineal de metabolismo del compuesto se usarán como guía para estudios adicionales. Pueden usarse experimentos conocidos en la técnica para determinar la cinética del metabolismo del compuesto (K_m y $V_{m\acute{a}x}$). La velocidad de desaparición del compuesto puede determinarse y los datos analizarse de acuerdo con la cinética de Michaelis-Menten usando Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee o análisis de regresión no lineal.

Después pueden realizarse experimentos de inhibición del metabolismo. Por ejemplo, un compuesto (una concentración, $\leq K_m$) puede incubarse con microsomas hepáticos humanos reunidos en ausencia o presencia de un inhibidor de CYP (tal como ritonavir) en las condiciones determinadas anteriormente. Como se reconocería, las incubaciones de control pueden contener la misma concentración de disolvente orgánico que las incubaciones con el inhibidor de CYP. Las concentraciones del compuesto en las muestras puede cuantificarse y la velocidad de desaparición del compuesto parental puede determinarse, expresándose las velocidades como un porcentaje de la actividad de control.

También se conocen procedimientos para evaluar la influencia de la coadministración de un compuesto de la invención y un inhibidor de CYP en un sujeto (véase, por ejemplo, el documento US2004/0026755). Cualquiera de estos procedimientos podría usarse en relación con la presente invención para determinar el impacto farmacocinético de una combinación. Después podrían seleccionarse los sujetos que se beneficiarían del tratamiento de acuerdo con la presente invención.

Por consiguiente, una realización de la presente solicitud proporciona un procedimiento para administrar un inhibidor de CYP3A4 y un compuesto de la invención. Otra realización de la presente solicitud proporciona un procedimiento para administrar un inhibidor de la isozima 3A4 ("CYP3A4"), Isozima 2C19 ("CYP2C19"), Isozima 2D6 ("CYP2D6"), Isozima 1A2 ("CYP1A2"), Isozima 2C9 ("CYP2C9"), o Isozima 2E1 ("CYP2E1").

Como se puede apreciar, la actividad de CYP3A4 se observa ampliamente en seres humanos. Por consiguiente, sería de esperar que las realizaciones de la presente solicitud que implican la inhibición de la Isozima 3A4 fueran aplicables a una amplia serie de pacientes.

Por consiguiente, la solicitud proporciona procedimientos en los que el inhibidor de CYP se administra junto con el compuesto de la invención en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

Como se ha indicado anteriormente, las dosificaciones diarias con respecto a la segunda sustancia farmacéutica usada variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la gravedad de la afección a tratar. Por ejemplo, la lamivudina puede administrarse a una dosificación diaria de 100 mg. El interferón pegilado puede administrarse preferentemente de una a tres veces por semana, preferentemente una vez por semana, a una dosis semanal total que varía de 2 a 10 millones de UI, más preferentemente de 5 a 10 millones de UI, y aún más preferentemente de 8 a 10 millones de UI. Debido a los diversos tipos de segunda sustancia farmacéutica que pueden usarse, las cantidades pueden variar en gran medida y pueden determinarse por experimentación rutinaria como se ha descrito anteriormente.

Las normas de asistencia actuales para tratar la hepatitis C es la combinación de interferón alfa pegilado con ribavirina, de los cuales las dosis recomendadas son 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ de peginterferón alfa-2b o 180 $\mu\text{g}/\text{semana}$ de peginterferón alfa 2a, más 1000 a 1200 mg diarios de ribavirina durante 48 semanas para pacientes con genotipo I, u 800 mg al día de ribavirina durante 24 semanas para pacientes de genotipo 2/3.

El compuesto de la invención y una segunda sustancia farmacéutica pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular, por vía entérica, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de soluciones para beber, comprimidos y cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

Se entiende que los conjugados de interferón con un polímero soluble en agua incluyen especialmente conjugados con homopolímeros de poli(óxido de alquileo) tales como polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicoles, polioles polioxi-etilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloque de los mismos. Como alternativa a los polímeros basados en poli(óxido de alquileo), pueden usarse eficazmente materiales no antigénicos tales como dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, polímeros basados en carbohidratos y similares. Dichos conjugados de interferón-polímero se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.766.106, 4.917.888, Solicitud de Patente Europea N° 0 236 987, Solicitud de Patente Europea N° 0 510 356 y Publicación de Solicitud Internacional N° WO 95/13090. Como la modificación polimérica reduce suficientemente las respuestas antigénicas, el interferón anterior no necesita ser completamente autólogo. El interferón usado para preparar conjugados poliméricos puede prepararse a partir de un extracto de mamífero, tal como un ser humano, rumiante o interferón bovino, o producirse de forma recombinante. Se prefieren conjugados de interferón con polietilenglicol, también conocidos como interferones pegilados.

Son conjugados especialmente preferidos de interferón interferones alfa pegilados, por ejemplo, interferón- α -2a pegilado, interferón- α -2b pegilado; interferón consenso pegilado o un producto de interferón α purificado pegilado. El interferón- α -2a pegilado se describe, por ejemplo, en la Patente Europea 593.868 (Incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad) y está disponible en el mercado, por ejemplo, con el nombre comercial PEGASYS® (Hoffmann-La Roche). El interferón- α -2b pegilado se describe, por ejemplo, en la Patente Europea 975.369 y está disponible en el mercado, por ejemplo, con el nombre comercial PEG-INTRQN A® (Schering Plough). El interferón consenso pegilado se describe en el documento WO 96/11953. Los α -interferones pegilados preferidos son interferón- α -2a pegilado e interferón- α -2b pegilado. También se prefiere el interferón consenso pegilado.

Otras segundas sustancias farmacéuticas preferidas incluyen proteínas de fusión de un interferón, por ejemplo, proteínas de fusión de interferón- α -2a, interferón- α -2b; interferón consenso o producto de interferón- α purificado, estando cada uno de ellos fusionado con otra proteína. Ciertas proteínas de fusión preferidas comprenden un interferón (por ejemplo, interferón- α -2b) y una albúmina como se describe en la Patente de Estados Unidos 6.973.322 y en las publicaciones internacionales WO02/60071, WO05/003296 y WO05/077042 (Human Genome Sciences). Un interferón preferido conjugado con albúmina humana es Albuferon (Human Genome Sciences).

Las ciclosporinas que se unen fuertemente a la ciclofilina pero no son inmunosupresoras incluyen las ciclosporinas mencionadas en las Patentes de Estados Unidos 5.767.069 y 5.981.479. [Melle]⁴-ciclosporina es una ciclosporina no inmunosupresora preferida. Se describen otros derivados de ciclosporina en los documentos WO2006039668 (Scynexis) y WO2006038088 (Debiopharm SA). Una ciclosporina se considera no inmunosupresora cuando tiene actividad en la Reacción de Linfocitos Mixtos (RLM) no mayor del 5%, preferentemente no mayor del 2%, con respecto a la de la ciclosporina A. La Reacción de Linfocitos Mixtos se describe por T. Meo en "Immunological Methods", L. Lefkovits y B. Peris, Eds., Academic Press, N. Y. pág. 227 - 239 (1979). Se cocubaban células de bazo ($0,5 \times 10^8$) de ratones Balb/c (hembras, 8 - 10 semanas) durante 5 días con $0,5 \times 10^6$ células de bazo tratadas con mitomicina C o irradiadas (2000 rads) procedentes de ratones CBA (hembras, 8-10 semanas). Las células alogénicas irradiadas inducen una respuesta proliferativa en células de bazo Balb/c que puede medirse por incorporación del precursor marcado en el ADN. Como las células estimuladoras están irradiadas (o tratadas con mitomicina C), no responden a las células Balb/c con proliferación, sino que retienen su antigenicidad. El valor de CI_{50} encontrado para el compuesto de ensayo en la RLM se compara con el encontrado para la ciclosporina A en un experimento paralelo. Además, las ciclosporinas no inmunosupresoras carecen de la capacidad de inhibir CN y la ruta NF-AT aguas abajo. [Melle]⁴-ciclosporina es una ciclosporina de unión a ciclofilina no inmunosupresora preferida para uso de acuerdo con la invención.

La ribavirina (1- β -D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo de nucleósido antiviral de amplio espectro, no inductor de interferón, sintético, vendido con el nombre comercial Virazole (The Merck Index, 11^a edición, Editor: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304,1889). La Patente de Estados Unidos N° 3.798.209 y RE29.835 desvelan y reivindican la ribavirina. La ribavirina es estructuralmente similar a la guanosina y tiene actividad *in vitro* contra varios virus de ADN y ARN, incluyendo *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118: S104-S114, 2000).

Otras combinaciones incluyen las de un compuesto de la invención con una ciclosporina de unión a ciclofilina no inmunosupresora, con ácido micofenólico, o una sal o profármaco del mismo, y/o con un agonista del receptor S1P, por ejemplo FTY720.

Otros ejemplos de segundas sustancias farmacéuticas que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen:

(1) Interferones, incluyendo interferón alfa 2a o 2b e interferón alfa 2a o 2b pegilado (PEG), por ejemplo:

- (a) Intron-A[®], interferón alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);
- (b) PEG-Intron[®], peginterferón alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);
- (c) Roferon[®], interferón alfa-2a recombinante (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);
- (d) Pegasus[®], peginterferón alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);
- (e) Berefor[®], interferón alfa 2 disponible (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT);
- (f) Sumiferon[®], una mezcla purificada de interferones alfa naturales (Sumitomo, Japón)
- (g) Wellferon[®], interferón alfa 1 linfoblastoide (GlaxoSmithKline);
- (h) Infergen[®], interferón alfa consenso (InterMune Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA);
- (i) Alferon[®], una mezcla de interferones alfa naturales (Interferon Sciences, and Purdue Frederick Co., CT);
- (j) Viraferon[®];
- (k) Interferón alfa consenso de Amgen, Inc., Newbury Park, CA.

Otras formas de interferón incluyen: interferón beta, gamma, tau y omega, tales como Rebif (Interferón beta 1a) por Sero, Omniferon (interferón natural) por Viragen, REBIF (interferón beta-1a) por Ares-Sero, Interferón Omega por BioMedicines; interferón Alfa oral por Amarillo Biosciences; un interferón conjugado con un polímero soluble en agua o con albúmina humana, por ejemplo Albuferon (Human Genome Sciences), un agente antiviral, un interferón consenso, interferón tau ovino o bovino.

Se entiende que los conjugados de interferón con un polímero soluble en agua incluyen especialmente conjugados con homopolímeros de poli(óxido de alquileno) tales como polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicoles, polioles polioxi-etilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloques de los mismos. Como alternativa a los polímeros basados en óxido de alquileno, pueden usarse materiales eficazmente no antigénicos tales como dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, polímeros basados en carbohidratos y similares. Como la modificación polimérica reduce suficientemente la respuesta antigénica, el interferón extraño no necesita ser completamente autólogo. El interferón usando para preparar conjugados poliméricos puede prepararse

a partir de un extracto de mamífero, tal como interferón humano, de rumiante o bovino, o producido de forma recombinante. Se prefieren conjugados de interferón y polietilenglicol, también conocidos como interferones pegilados.

5 (2) Ribavirina, tal como ribavirina (1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) de Valeant Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA); Rebetol[®] de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, y Copegus[®] de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ; y nuevos análogos de ribavirina en desarrollo tales como Levovirin y Viramidine de Valeant.

10 (3) Derivados de tiazolidina que muestran una inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NSSA/5B (Sudo K. y col., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), especialmente el compuesto RD-1-6250, que posee un resto cinamoilo condensado sustituido con una cadena alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193.

(4) Tiazolidinas y benzanilidas identificada en Kakiuchi N. y col. *J. FEBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. y col. *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246.

15 (5) Una fenantrenoquinona que posee actividad contra proteasa en un ensayo SDS-PAGE y un ensayo de autorradiografía de aislado del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. y col., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), y Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de centelleo por proximidad (Chu M. y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952).

20 (6) Se están investigando inhibidores de proteasa; los ejemplos incluyen inhibidores de proteasa NS3 basados en sustrato (Attwood y col., *Antiviral peptide derivatives*, documento PCT WO 98/22496, 1998; Attwood y col., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood y col., *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, Publicación de Patente Alemana DE 19914474; Tung y col. *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, documento PCT WO 98/17679), incluyendo alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como un ácido borónico o fosfonato (Llinas-Brunet y col. *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, documento PCT WO 99/07734). También se están investigando inhibidores de proteasa NS3 no basados en sustrato tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. y col., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238 643-647; Sudo K. y col. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo para-fenoxifenilo. Sch 68631, una fenantrenoquinona, es un inhibidor de proteasa del virus de la Hepatitis C (Chu M y col., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). En otro ejemplo de los mismos autores, Sch 351633, aislado a partir del hongo *Penicillium griseofulvum*, se identificó como un inhibidor de proteasa (Chu M. y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9: 1949-1952). Se ha conseguido potencia nanomolar contra la enzima proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C por el diseño de inhibidores selectivos basados en la macromolécula eglina c. La eglina c, aislada a partir de
35 sanguijuela, es un potente inhibidor de varias proteasas de serina tales como proteasas A y B de *S. griseus*, ∇-quimotripsina, quimasa y subtilisina. Qasim M. A. y col., *Biochemistry* 36: 1598-1607, 1997.

Las patentes de Estados Unidos que desvelan inhibidores de proteasa para el tratamiento del virus de la Hepatitis C incluyen, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.004.933 de Spruce y col. que desvela una clase de inhibidores de cisteína proteasa para inhibir la endopeptidasa 2 del virus de la Hepatitis C; la Patente de Estados Unidos N° 5.990.276 de Zhang y col. que desvela inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C; la Patente de Estados Unidos N° 5.538.865 de Reyes y col. Se desvelan péptidos como inhibidores de la serina proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C en el documento WO 02/006251 de Corvas International, Inc., y en los documentos WO 02/08187 y WO 02/006256 de Schering Corporation. Se describen tripéptidos del inhibidor del virus de la Hepatitis C en las Patentes de Estados Unidos N° 6.534.523, 6.410.531 y 6.420.380 de Boehringer Ingelheim y en el documento WO 02/060926 de Bristol Myers Squibb. Se desvelan diaril péptidos como inhibidores de la serina proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C en el documento WO 02/48172 de Schering Corporation. Se desvelan imidazolidinonas como inhibidores de la serina proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C en el documento WO 02/16198 de Schering Corporation y en el documento WO 02/46157 de Bristol Myers Squibb. El documento WO 96/17679 de Vertex Pharmaceuticals y el documento WO 02/46116 de Bristol Myers Squibb también desvelan
50 inhibidores de proteasa del virus de la Hepatitis C.

Inhibidores de la serina proteasa NS3-4A del virus de la Hepatitis C, incluyendo BILN 2061 de Boehringer Ingelheim, VX-950 de Vertex, SCH 6/7 de Schering-Plough y otros compuestos actualmente en desarrollo preclínico.

55 Inhibidores de proteasa NS3 basados en sustrato, incluyendo alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como ácido borónico o fosfonato; inhibidores de proteasa NS3 no basados en sustrato tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo para-fenoxifenilo; y Such68631, una fenantrenoquinona, un inhibidor de proteasa del virus de la Hepatitis C.

Sch 351633, aislado a partir del hongo *Penicillium griseofulvum*, se identificó como un inhibidor de proteasa. La

eglina c, aislada a partir de sanguijuela es un potente inhibidor de varias serina proteasas tales como las proteasas A y B de *S. griseus*, a-quimotripsina, quimasa y subtilisina.

La patente de Estados Unidos nº 6004933 desvela una clase de inhibidores de cisteína proteasa para la inhibición de la endopeptidasa 2 del virus de la Hepatitis C; inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C; tripéptidos inhibidores del virus de la Hepatitis C; diaril péptidos tales como inhibidores de la serina proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C; imidazolidindionas como inhibidores de la serina proteasa NS3 del virus de la Hepatitis C.

Tiazolidinas y benzanilidas. Derivado de tiazolidina que muestra una inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B, especialmente el compuesto RD-16250 que posee un resto cinamoilo condensado sustituido con una cadena alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193.

Fenantroquinona que posee actividad contra proteasas en un ensayo SDS-PAGE y de autorradiografía de aislado del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp, Sch68631 y Such351633, aislados del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de centelleo por proximidad.

(7) Inhibidores nucleosídicos o no nucleosídicos de la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B del virus de la Hepatitis C, tales como 2'-C-metil-3'-O-L-valina éster ribofuranosil citidina (Idenix) como se desvela en el documento WO 2004/002422 A2, R803 (Rigel), JTK-003 (Japan Tobacco), HCV-086 (ViroPharma/Wyeth) y otros compuestos actualmente en desarrollo preclínico; gilotoxina y el producto natural cerulenina;

2'-fluoronucleósidos;

otros análogos de nucleósidos como se desvela en los documentos WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO01/90121, WO 01/92282 y en la patente de Estados Unidos nº 6.812.219.

Idenix Pharmaceuticals desvela el uso de nucleósidos ramificados en el tratamiento de flavivirus (Incluyendo el virus de la Hepatitis C) y pestivirus en las Publicaciones Internacionales N° WO 01/90121 y WO 01/92282. Específicamente, se desvela un procedimiento para el tratamiento de la infección de hepatitis C (y flavivirus y pestivirus) en seres humanos y otros animales huésped en las publicaciones de idenix, que incluye la administración de una cantidad eficaz de un β -D o β -L nucleósido 1', 2', 3' ó 4' ramificado, biológicamente activo, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado solo o en combinación con otro agente antiviral, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ciertos β -D o β -L nucleósidos 1', 2', 3' ó 4' ramificados biológicamente activos preferidos, incluyendo Telbivudine, se describen en las Patentes de Estados Unidos 6.395.716 y 8.875.751.

Otras solicitudes de patente que desvelan el uso de ciertos análogos de nucleósido para tratar el virus de la hepatitis C incluyen: los documentos PCTCA00/01316 (WO 01/32153; presentado el 3 de noviembre de 2000) y PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; presentado el 19 de febrero de 2001) presentado por BioChem Pharma, Inc., (ahora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; presentado el 18 de enero de 2002) y PCT/US02/03086 (WO 02/057287; presentado el 18 de enero de 2002) presentado por Merck & Co., Inc., PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; publicado el 21 de agosto de 2001) presentado por Roche, y Publicaciones PCT N° WO 01/79246 (presentada el 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (presentada el 18 de octubre de 2001) y WO 02/48165 de Pharmasset, Ltd.

La publicación PCT N° WO 99/43691 de Emory University, titulada "2'-Fluoronucleosides" desvela el uso de ciertos 2'-fluoronucleósidos para tratar el virus de la Hepatitis C.

Eldrup y col. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 18ª Conferencia Internacional sobre Investigación Antiviral (27 de abril de 2003, Savannah, GA)) describe la relación estructura-actividad de nucleósidos 2' modificados para la inhibición del virus de la Hepatitis C.

Bhat y col. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16ª Conferencia Internacional sobre Investigación Antiviral (27 de abril de 2003, Savannah, Ga); p A75) describe la síntesis y propiedades farmacocinéticas de análogos de nucleósidos como posibles inhibidores de la replicación del ARN del virus de la Hepatitis C. Los autores notifican que los nucleósidos 2'-modificados demuestran una potente actividad inhibidora en ensayos de replicón basados en células. Olsen y col. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16ª Conferencia Internacional sobre Investigación Antiviral (27 de abril de 2003, Savannah, Ga)p A76) también describen los efectos de nucleósidos 2'-modificados sobre la replicación del ARN del virus de la Hepatitis C.

(8) Inhibidores de nucleótido polimerasas y gliotoxina (Ferrari R. y col. Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654) y el producto natural cerulenina (Lohmann V. y col. Virology, 1998, 249, 108-118).

(9) Inhibidores de la helicasa NS3 del virus de la Hepatitis C, tales como VP_50406 por ViroPhama y compuestos de Vertex. Otros inhibidores de helicasa (Diana G. D. y col., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, Patente de Estados Unidos N° 5.633.358; Diana G.D. y col., *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, documento WO 97136654).

- (10) Oligodesoxinucleótidos fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios a tramos de secuencias en la región 5' no codificante (RNC) del virus (Alt M. y col., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), o nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' de la RNC y nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante central del ARN del virus de la Hepatitis C (Alt M. y col., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderis U. y col., *Journal of Cellular Physiology*, 199, 181, 251-257); tales como ISIS 14803 por Isis Pharm/Elan, antisentido por Hybridon, antisentido por AVI bioPharma.
- (11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N y col., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Publicación de Patente Japonesa JP-08268890; Kal Y y col. *Prevention and treatments of viral diseases*, Publicación de Patente Japonesa JP-10101591); tales como ISIS 14803 de Isis Pharm/Elan, inhibidor de IRES de Anadys, inhibidores de IRES de Immusol, química de ARN dirigida de PTC Therapeutics.
- (12) Ribozimas, tales como ribozimas resistentes a nucleasas (Maccjak, D. J. y col., *Hepatology* 1999, 30. abstract 995) y las mencionadas en la Patente de Estados Unidos N° 6.043.077 de Barber y col., y en las Patentes de Estados Unidos N° 5.869.253 y 5.610.054 de Draper y col. por ejemplo, HEPTAZYME de RPI.
- (13) ARNip dirigido contra el genoma del virus de la Hepatitis C.
- (14) Inhibidor de la replicación del virus de la Hepatitis C de cualquier otro mecanismo, tal como por VP50406ViroPharama/Wyeth, Inhibidores de Achillion, Arrow.
- (15) Un inhibidor de otras dianas en el ciclo de vida del virus de la Hepatitis C incluyendo la entrada, el ensamblaje y la maduración viral.
- (16) Un agente inmunomodulador tal como un inhibidor de IMPDH, ácido micofenólico, una sal o profármaco del mismo, micofenolato sódico o micofenolato mofetil, o Merimebodib (VX-497); timosina alfa-1 (Zadaxin, de SciClone); o un agonista del receptor S1P, por ejemplo, FTY720 o análogo del mismo opcionalmente fosforilado.
- (17) Un agente antifibrótico, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, Imatinib (Glivec), IP-501 por Indevus, e Interferón gamma 1b de InterMune.
- (18) Vacuna terapéutica de Intercell, Eplimmune/Genecor, Merix, Tripep (Chron-VacC), Immunotherapy (Therapore) de Avant. Una terapia con células T de CellExSys, anticuerpo monoclonal XTL-002 de STL, ANA 246 y ANA 246 de Anadys.
- (19) Otros diversos compuestos incluyendo 1-amino-alquilciclohexanos (Patente de Estados Unidos N° 6.034.134 de Gold y col.), alquil lípidos (Patente de Estados Unidos N° 5.822.757 de Chojkier y col.), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de Estados Unidos N° 5.922.757 de Chojkier y col.), amantadina, ácidos biliares (Patente de Estados Unidos N° 5.846.99964 de Ozeki y col.), N-(fosfonoacetil)-L-ácido aspártico (Patente de Estados Unidos N° 5.830.905 de Diana y col.), bencenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos N° 5.633.388 de Diane y col.), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos N° 5.496.546 de Wang y col.), 2'3'-didesoxiinosina (Patente de Estados Unidos N° 5.026.687 de Yarchoan y col.), bencimidazoles (Patente de Estados Unidos N° 5.891.874 de Colacino y col.), extractos de plantas (Patente de Estados Unidos N° 5.837.257 de Tsai y col., Patente de Estados Unidos N° 5.725.859 de Omer y col., y Patente de Estados Unidos N° 6.056.961) y piperidinas (Patente de Estados Unidos N° 5.830.905 de Diana y col.). Además, escualeno, telbivudina, N-(fosfonoacetil)-L-ácido aspártico, bencenodicarboxamidas, derivados de ácido poliadenílico, inhibidores de la glicosilación y agentes citoprotectores no específicos que bloquean las lesiones celulares producidas por la infección por el virus.
- (20) Cualquier otro compuesto actualmente en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento del virus de la Hepatitis C, incluyendo interleucina 10 (Schering-Plough), AMANTADINE (Symmetrel) de Endo Labs Solvay, inhibidor de caspasa IDN-6556 de Idun Pharma, HCV/MF59 de Chiron, CIVACIR (Inmunoglobulina de Hepatitis C) de NABI, CEPLENE (dicloruro de histamina) de Maxim, IDN-6556 de Idun PHARM, T67, un inhibidor de la beta-tubulina de Tularik, una vacuna terapéutica dirigida a E2 de Innogenetics, FK788 de Fujisawa Helathcare, IdB1016 (Siliphos, fitosoma de silibina fosfatidil colina oral), inhibidor de la fusión de Trimeris, Dication de Immtech, hemopurificador de Aethlon Medical, UT 231B de United Therapeutics.
- (21) Antagonistas de análogos de nucleósidos de purina de TIR7 (receptores de tipo toll) desarrollados por Anadys, por ejemplo, Isotorabina (ANA245) y su profármaco (ANA975), que se describen en las solicitudes Europeas EP348446 y EP636372, Publicaciones Internacionales WO03/045968, WO05/121182 y WO05/25583 y Patente de Estados Unidos 6/973322.
- (21) Inhibidores no nucleosídicos desarrollados por Genelabs y descritos en las Publicaciones Internacionales WO2004/108687, WO2005/12288 y WO2006/076529.
- (22) Otras segundas sustancias farmacéuticas (por ejemplo, compuestos no inmunomoduladores o inmunomoduladores) que pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los especificados en el documento WO 02/18369.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende administrar un compuesto de la invención y otro agente antiviral, preferentemente un agente anti-*Flaviviridae*, por ejemplo, un agente anti-dengue o anti-virus de la Hepatitis C. Dicho agente antiviral incluye, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores tales como interferones α , β y δ , compuestos de interferón- α derivatizados pegilados, y timosina; otros agentes antivirales tales como ribavirina, amantadina y telbivudina; otros inhibidores de proteasas de la hepatitis C (inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A); inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida de *Flaviviridae* (por ejemplo virus del dengue o virus de la Hepatitis C) incluyendo inhibidores de helicasa, polimerasa y metaloproteasa; inhibidores de la entrada interna al ribosoma; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo compuestos de las Patentes de Estados Unidos 5.807.876, 6.498.178, 6.344.465, 6.054.472, y de los documentos WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, y ácido micofenólico y derivados de los mismos, y que incluyen, pero sin limitación VX-497, VX-148 y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Cada componente de una combinación de acuerdo con la presente invención puede administrarse por separado, conjuntamente o en cualquier combinación de los mismos. Como reconocen los expertos en la materia, las dosificaciones de interferón típicamente se miden en UI (por ejemplo, de aproximadamente 4 millones de UI a aproximadamente 12 millones de UI).

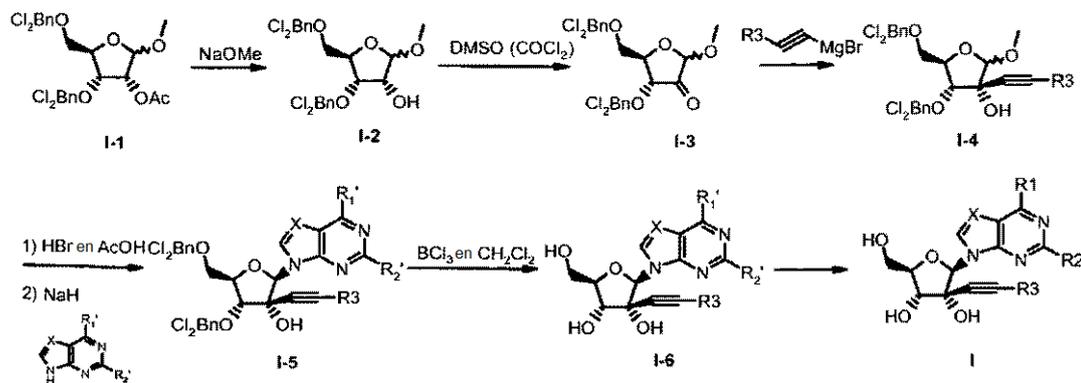
Cada componente puede administrarse en una o más formas de dosificación. Cada forma de dosificación puede administrarse al paciente en cualquier orden.

Se apreciará que cualquiera de los sub-alcances desvelados en la presente memoria, por ejemplo, con respecto a X, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y/o R7 puede combinarse con cualquiera de los otros sub-alcances desvelados en la presente memoria para producir sub-alcances adicionales.

Los procedimientos generales que se proporcionan a continuación pueden usarse para preparar compuestos de fórmula (I) y (II). La preparación de compuestos específicos de la invención será evidente para los expertos en la materia por referencia a los ejemplos particulares descritos más adelante. Por lo que respecta a cualquier proceso particular que no se describe específicamente en el presente documento, puede realizarse de una manera convencional o conocida o de una manera análoga a procedimientos conocidos.

Procedimiento General 1

El compuesto intermedio I-4 puede prepararse con el Procedimiento General 1, y acoplarse a cualquier resto básico adecuado para dar un compuesto de la invención. El Procedimiento General 1 usa un 4-hidroxil-5-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato desprotegido (en los sustituyentes 4-hidroxilo y 5-hidroximetilo), tal como (3R,4R,5R)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato como material de partida. El grupo acetato se retira en condiciones básicas, por ejemplo usando NaOMe u otra base adecuada, tal como, por ejemplo, alcóxido sódico o carbonato potásico. La etapa de oxidación puede realizarse usando cualquier agente/condición de oxidación adecuada tal como, por ejemplo, Oxidación de Swern, TEMPO o peryodinano Dess-Martin, para dar la furan-3-ona. Puede efectuarse la conversión en el resto alquileo usando un reactivo de Grignard adecuado, tal como un haluro de alquil magnesio, por ejemplo bromuro de alquil magnesio, tal como bromuro de etil magnesio, o con un reactivo de organolitio, tal como un reactivo alquil-litio, por ejemplo etil-litio. El Compuesto I-4 puede acoplarse a cualquier resto básico adecuado, tal como, por ejemplo una adenina o derivado de guanina, en el que X = N, CH o CR4, R1' = halógeno, NR5R6 u OR7, R2' = H, halógeno o NR5R6 y R3, R4, R5, R6 y R7 son como se definen en el presente documento. En algunos ejemplos, X puede ser CH. En otros ejemplos, X puede ser CR4. En algunos ejemplos, R4 puede ser halógeno, por ejemplo F o I. En otros ejemplos, R4 puede ser alquilo, por ejemplo etilo. En algunos ejemplos R1' puede ser halógeno, por ejemplo Cl. En otros ejemplos, R1' puede ser amino o alcoxi, por ejemplo metoxi. En algunos ejemplos R2' puede ser H. Otros ejemplos de bases/análogos de base incluyen, por ejemplo, 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 4-cloro-5-fluoro-pirrol[2,3-d]pirimidina, 4-cloro-5-yodo-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il-isoindolo-1,3-diona y 4-cloro-5-acetileno-pirrol[2,3-d]pirimidina. Los grupos protectores pueden retirarse por ejemplo usando un ácido de Lewis adecuado, tal como BCl₃ para dar el análogo de nucleósido deseado.



R1, R2 y R3 son como se definen en el presente documento

Etapas 1 del Procedimiento General 1: (3R, 4S, 5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol (I-2)

5 A una solución de (3R,4R,5R)-5-(2,4-dicloro-benciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol acetato I-1 (10 g, 19,1 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió una solución de NaOMe al 30% en MeOH (5,37 ml, 28,6 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo (180 ml), se lavó con una solución 1 N de HCl y salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄ anhid.) y se concentró, para dar (3R,4S,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol I-2 en forma de un aceite amarillento. El compuesto en bruto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2 del Procedimiento General 1: (4R,5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxidihidrofuran-3-ona (I-3)

15 A una solución enfriada de cloruro de oxalilo (2,15 ml, 25,1 mmol, 1,3 equiv.) en DCM (20 ml) a -78 °C se le añadió una solución de DMSO (2,85 ml, 36,5 mmol, 1,9 equiv.) en DCM (30 ml) y se agitó a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió lentamente una solución de (3R,4S,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxitetrahidrofuran-3-ol I-2 (9,6 g, 18,8 mmol, 1 equiv.) en DCM (50 ml) y se agitó a -78 °C durante aproximadamente 2 h. Después de eso, se añadió trietilamina (15,8 ml, 114 mmol, 6,0 equiv.) a la mezcla de reacción, se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y DCM (50 ml). La fase de DCM se separó y se lavó con una solución 1 N de HCl y salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄ anhid.), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:acetato de etilo = 70:30), dando (4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-dihidrofuran-3-ona I-3 en forma de un aceite ligeramente amarillo.

Etapas 3 del Procedimiento General 1: (3R,4R,5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-etinil-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol (I-4)

25 A una solución enfriada (0 °C) de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M (R3 = -H) en THF (137,5 ml, 68,5 mmol, 5 equiv.) se le añadió una solución de (4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-dihidrofuran-3-ona I-3 (6,6 g 13,7 mmol, 1 equiv.) en THF (15 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado frío (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). La fase orgánica se lavó con una solución 1 N de HCl y salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄ anhid.), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:acetato de etilo = 85:15), dando (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(3,5-diclorobenciloxi)-3-etinil-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol I-4 como una forma amarillenta.

Etapas 4 del Procedimiento General 1: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-3-etinil-tetrahidrofuran-3-ol (I-5)

35 A una solución de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-etinil-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol I-4 (500 mg, 1 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (5 ml) se le añadió una solución de HBr al 33%-AcOH (0,88 ml, 5 mmol, 5 equiv.) y se agitó a t.a. durante 1,5 h. Después de que el material de partida se consumiera, la mezcla de reacción se evaporó al vacío (1 mbar, 35 °C) para obtener el intermedio de bromuro en forma de un aceite espeso. Después, éste se disolvió en acetonitrilo seco (10 ml). En otro matraz, a una mezcla de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (R₁' = Cl, R₂' = H, X = CH) (153,0 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y NaH (200 mg, 5 mmol, 5 equiv.) en acetonitrilo (15 ml) previamente agitada durante 0,5 h a temperatura ambiente, se le añadió la solución del intermedio de bromuro obtenida anteriormente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró y se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄ anhid.) y se concentró, dando un líquido espeso. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:acetato

de etilo = 80:20), dando (2R,3R,4R,5R)-2-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-3-etinil-tetrahidrofurano-3-ol **I-5** en forma de un sólido ligeramente amarillo.

Etapas 5 del Procedimiento General 1: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-3,4-diol (I-6)

- 5 A una solución fría (-78 °C) de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-3-etinil-tetrahidrofurano-3-ol **I-5** (150 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (20 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de BCl₃ en DCM (2,4 ml, 2,4 mmol, 10 equiv.) y se agitó a -78 °C durante aproximadamente 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (15 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó y se secó junto con gel de sílice (4 ml), el producto en bruto sobre gel de sílice se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:metanol = 90:10), dando (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol **I-6** es forma de una espuma de color pardo.

Etapas 6 del Procedimiento General 1: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol (I)

- 15 Una mezcla de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol **I-6** (96 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.) y NH₃·H₂O (R1 = NH₂) (10 ml de amoníaco al 28-30% en agua) en un tubo de vidrio a presión se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa con un gradiente de acetonitrilo en agua del 0% al 35% en 30 min. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron, dando (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol (X = CH, R1 = NH₂, R2 = H, R3 = H) **I** en forma de una espuma ligeramente amarilla.

- 20 **Procedimiento General 2: Preparación del intermedio desprotegido (en los sustituyentes 4-hidroxilo y 5-hidroximetilo) -(3R,4R,5R)-3-alquinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-2,3,4-triol (II-1)**

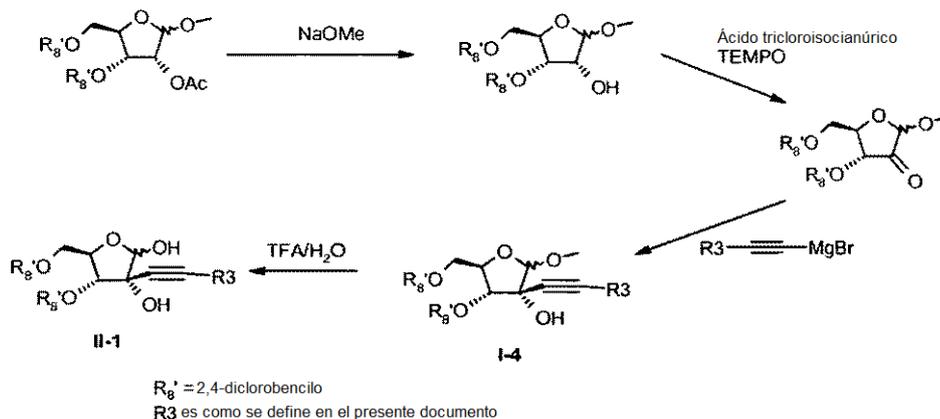
El compuesto intermedio II-1 puede prepararse de acuerdo con el Procedimiento General 2a, 2b o 2c como se describe a continuación.

- 25 El Procedimiento General 2a usa un 4-hidroxil-5-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato desprotegido (en los sustituyentes 4-hidroxilo y 5-hidroximetilo), tal como (3R,4R,5R)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-2-metoxi-tetrahidro-furan-3-acetato como material de partida. El grupo acetato se retira en condiciones básicas, por ejemplo usando NaOMe u otra base adecuada, tal como, por ejemplo, alcóxido sódico, carbonato potásico etc. La etapa de oxidación puede realizarse usando cualquier agente de oxidación/condiciones adecuadas, tales como, por ejemplo, Oxidación de Swern, TEMPO o peryodinano de Dess-Martin para dar la furan-3-ona. La conversión en el resto alquinileno puede efectuarse usando un reactivo de Grignard adecuado, tal como un haluro de alquinilmagnesio, por ejemplo bromuro de alquinilmagnesio, tal como bromuro de etinil magnesio, o con un reactivo de organolitio, tal como un reactivo de alquinil-litio, por ejemplo etinil-litio.

- 35 El Procedimiento General 2b usa un tetrahidrofurano-3-ol triprotegido (en los sustituyentes 2-hidroxilo, 4-hidroxilo y 5-hidroximetilo), tal como 1,3,5-tri-O-benzoil- α -D-ribofuranosa como material de partida. La etapa de oxidación puede realizarse usando cualquier agente de oxidación/condiciones adecuadas, tales como, por ejemplo, TEMPO, peryodinano Dess-Martin, oxidación de Swern para dar la furan-3-ona. La conversión en el resto alquinileno puede efectuarse como se ha descrito para el Procedimiento General 2a, usando un reactivo de Grignard adecuado, tal como un haluro de alquinilmagnesio, por ejemplo bromuro de alquinilmagnesio, tal como bromuro de etinilmagnesio o con un reactivo de organolitio, tal como un reactivo de alquinil-litio, por ejemplo etinil-litio. La retirada selectiva del grupo protector 2 puede realizarse en condiciones básicas usando K₂CO₃/MeOH.

- 40 De acuerdo con el Procedimiento General 2c, puede usarse diacetona-D-glucosa disponible en el mercado como material de partida. La etapa de oxidación puede realizarse usando cualquier agente de oxidación/condiciones adecuadas, tales como, por ejemplo, TEMPO, peryodinano de Dess-Martin u oxidación de Swern para la furan-4-ona. La conversión en el resto alquinileno puede efectuarse como se ha descrito para los Procedimientos Generales 2a y 2b, usando un reactivo de Grignard adecuado, tal como un haluro de alquinilmagnesio, por ejemplo bromuro de alquinilmagnesio, tal como bromuro de etinilmagnesio, o con un reactivo de organolitio, tal como un reactivo de alquinil-litio, por ejemplo etinil-litio. El grupo 3-hidroxilo puede protegerse usando cualquier reactivo adecuado, tal como bromuro de 2,5-diclorobencilo, bromuro de 2,4-diclorobencilo, haluros de alilo o haluros de sililo. De forma análoga, los grupos hidroxilo en los sustituyentes 4-hidroxilo y 5-hidroximetilo pueden protegerse usando cualquier reactivo adecuado, tal como haluro de benzoilo, haluros de toluóilo, etc.

50

Procedimiento General 2a**Etapas 1 del Procedimiento General 2a: (3R,4S,5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-ol**

5 A (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato (10 g, 19,1 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió una solución de NaOMe al 30% en MeOH (5,37 ml, 28,6 mmol) y la reacción se agitó a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en IPAC (100 ml), se lavó con una solución 1 N de HCl (50 ml) y agua (50 ml) y se concentró, dando (3R,4S,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-ol en forma de un aceite amarillento. El compuesto en bruto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 2,1, 4,0 Hz, 1H), 7,21-7,10 (dd, J = 2,1, 4,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 4,60 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,25 (c, J = 4,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 6,9, 7,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 134,2, 134,1, 133,9, 133,5, 133,4, 129,9, 129,8, 129,1, 129,08, 127,11, 127,08, 102,8, 81,6, 77,4, 72,0, 70,8, 70,0, 69,5, 55,6 (un carbono solapado); IEN-EM: calc. para C₂₀H₂₀Cl₄O₅ (M+NH₄⁺, 480,0); encontrado: 498,0.

Etapas 2 del Procedimiento General 2a: (4R,5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-dihidrofuran-3-ona

15 A una solución de (3R,4S,5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol (9,20 g, 19,08 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (70 ml) y ácido tricloroisocianúrico (4,88 g, 21 mmol) en un baño de hielo se le añadió TEMPO (160 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción cambió a una suspensión de color amarillo y se agitó a 20 °C durante 1 h. Se determinó que la reacción estaba completa por HPLC y se filtró. El disolvente se evaporó y se añadió tolueno (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ (50 ml) y una solución ac. de HCl (1 N, 50 ml). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando (4R,5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-dihidrofuran-3-ona en forma de un aceite de color verde claro que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapas 3 del Procedimiento General 2a: (3R,4R,5R)-5-(2,4-Diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-etinil-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-ol (I-4)

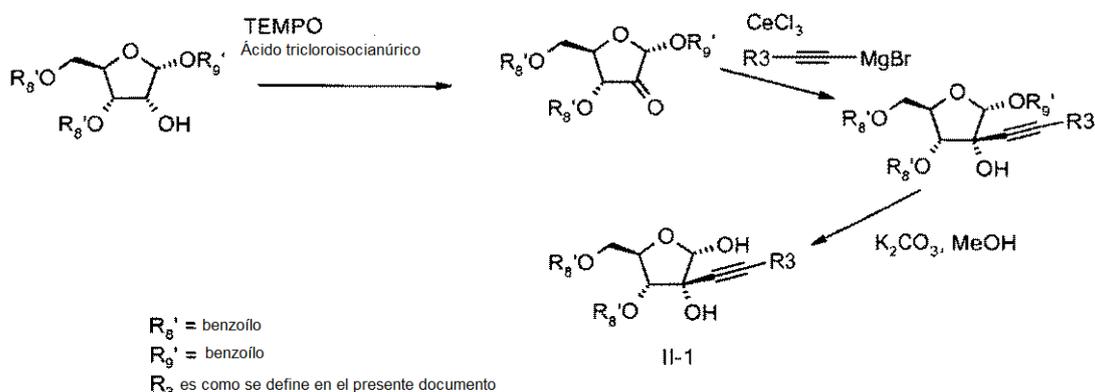
25 A una solución enfriada (-20 °C) de (4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxidihidrofuran-3-ona (9,16 g, 19,07 mmol), en THF seco (20 ml), se le añadió gota a gota una solución 0,5 M de bromuro de alquilinmagnesio (por ejemplo, en el que R₃ = H, bromuro de alquilinmagnesio es bromuro de etinilmagnesio) en THF (57,2 ml, 28,6 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se inactivó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se extrajo con IPAC (2 x 70 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y se concentró, dando (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-etinil-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-ol (I-4) (R₃ = H) en forma de un aceite de color rojo oscuro que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapas 4 del Procedimiento General 2a: (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-etinil-tetrahidrofurano-2,3-diol

35 La solución de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-etinil-2-metoxitetrahidrofurano-3-ol (I-4) (9,65 g, 19,08 mmol) en TFA y agua (30 ml:1,5 ml) se calentó a 55 °C. La solución de color rojo se volvió una solución de color negro y se agitó a la misma temperatura durante 24 h. El disolvente se evaporó y se diluyó en DCM (70 ml). Las fases orgánicas se lavaron con Na₂CO₃ sat. (50 ml), agua (50 ml) y se concentraron para dar un aceite de color negro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (heptano:EA 2:1), dando (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-etinil-tetrahidrofurano-2,3-diol en forma de un

aceite de color rojo (mezcla de dos anómeros). (aprox. 1,4:1 basado en análisis por RMN y análisis por HPLC). IEN-EM: calc. para $C_{21}H_{18}Cl_4O_5$ ($M+NH_4^+$, 490,0); encontrado: 508,0.

Procedimiento General 2b



5 Etapa 1 del Procedimiento General 2b: (2R,3R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-dihidrofuran-3-ona

Se disolvió 1,3,5-tri-O-benzoil- α -D-ribofuranosa (10,0 g, 21,62 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (60 ml) y se enfrió en hielo. Se añadió ácido tricloroisocianúrico (5,52 g, 23,80 mmol, 1,1 equiv.), seguido de la adición de una cantidad catalítica de TEMPO. El baño de hielo se retiró, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró sobre Celite®. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , seguido de HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó, dando (2R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-dihidrofuran-3-ona en forma de una espuma de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13-8,01 (m, 6H), 7,65-7,37 (m, 9H), 6,20 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 5,88 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, 8,8 Hz), 5,05 (m, 1H, $J = 1,2$ Hz, 4 Hz, 8,8 Hz), 4,84 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 12,4 Hz), 4,65 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 12,4 Hz).

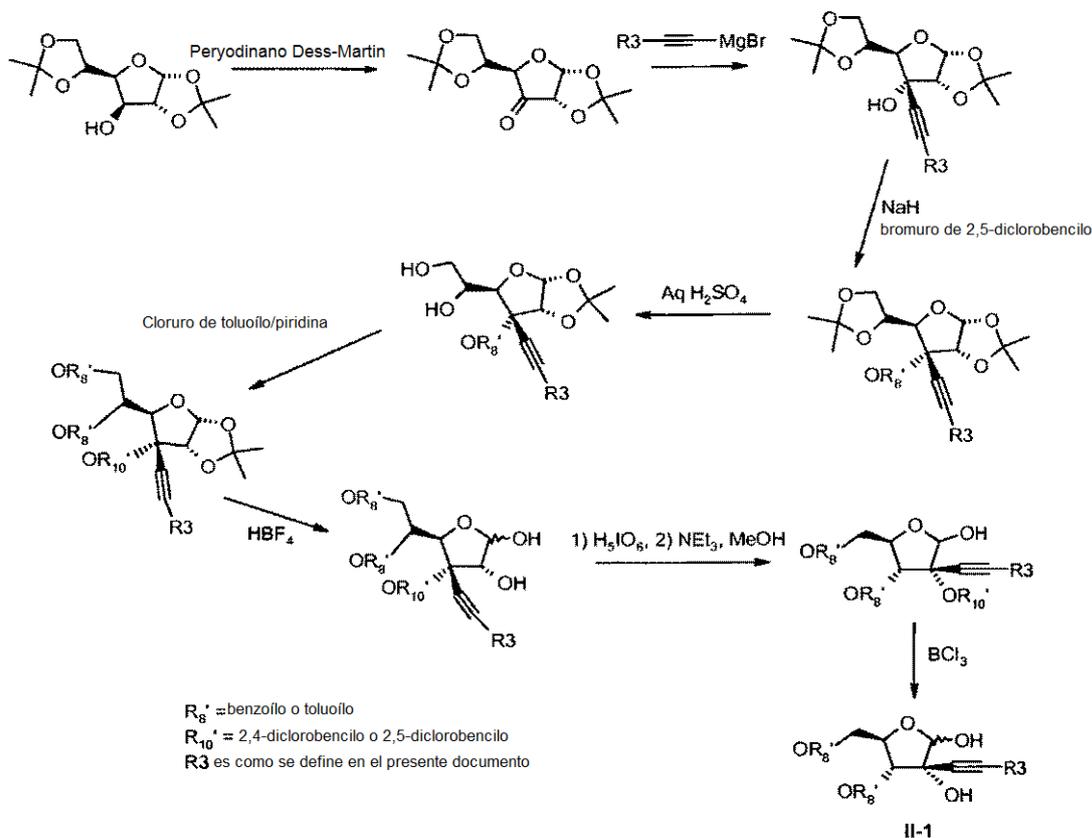
15 Etapa 2 del Procedimiento General 2b: (2R,3R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-3-etinil-tetrahidrofuran-3-ol.

Un matraz de tres bocas en una atmósfera de N_2 se cegó con $CeCl_3$ (23,6 g, 95,48 mmol, 4,4 equiv.) y THF (100 ml), que se enfrió a -50 °C. Se añadió bromuro de etinilmagnesio 1 M (186,8 ml, 93,4 mmol, 4,3 equiv.) durante 20 min. La suspensión se agitó a -50 °C durante 1,5 hora. Una solución de (2R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-dihidrofuran-3-ona (10,0 g, 21,7 mmol, 1,0 equiv.) en THF (80 ml) se añadió durante 10 minutos. Después de la adición, la suspensión se agitó a -50 °C durante 4 hora. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (200 ml). Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml x 3). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, dando una espuma (2R,3R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-3-etinil-tetrahidrofuran-3-ol. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05-8,01 (m, 6H), 7,65-7,37 (m, 9H), 6,59 (s, 1H), 5,53 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,70 (dd, 1H, $J = 5,2$ Hz, 12 Hz), 4,65 (dd, 1H, $J = 6$ Hz, 12 Hz), 3,02 (s a, 1H), 2,65 (s, 1H).

Como alternativa, puede usarse el mismo procedimiento que se ha descrito en la etapa 2, con la excepción de que la temperatura de la reacción sea -30 °C y el tiempo de reacción sea 3 horas, usando (2R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-dihidrofuran-3-ona (1,0 g, 2,17 mmol, 1,0 equiv.), bromuro de etinilmagnesio 1 M (13 ml, 6,51 mmol, 3 equiv.) $CeCl_3$ (1,77 g, 7,16 mmol, 3,3 equiv.) y THF (18 ml), para dar (2R,3R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-3-etinil-tetrahidrofuran-3-ol.

30 Etapa 3 del Procedimiento General 2b: (2R,3R,4R,5R)-4-benzoíloxi-5-benzoíloximetil-3-etinil-tetrahidrofuran-2,3-diol

Se disolvió (2R,3R,4R,5R)-2,4-dibenzoíloxi-5-benzoíloximetil-3-etinil-tetrahidro-furan-3-ol intermedio (2,048 g, 4,21 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (10 ml) y THF (10 ml). Se añadió K_2CO_3 (176 mg, 1,26 mmol, 0,3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró sobre gel de sílice, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando (2R,3R,4R,5R)-4-benzoíloxi-5-benzoíloximetil-3-etinil-tetrahidrofuran-2,3-diol en forma de una espuma. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06-7,96 (m, 4H), 7,54-7,26 (m, 6H), 5,88 (d, 0,26H, $J = 6,4$ Hz), 5,54 (s, 0,72H), 5,53 (d, 0,72H, $J = 5,2$ Hz), 5,41 (s, 0,28H), 5,28 (s a, 1H), 4,67-4,49 (m, 3H), 4,22 (s a, 1H), 2,67 (s, 0,26H), 2,59 (s, 0,71 H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166,74, 166,61, 165,74, 165,66, 133,79, 133,71, 133,52, 133,33, 133,24, 130,11, 130,05, 130,02, 129,89, 129,81, 129,44, 129,41, 128,86, 128,75, 128,57, 128,41, 128,36, 81,87, 80,07, 79,23, 77,89, 77,21, 76,61, 76,39, 75,77, 75,58, 72,83, 65,29, 64,26.

Procedimiento General 2c**Etapas 1 del Procedimiento General 2c: 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- α -D-ribohexofuran-3-ulosas**

5 Se disolvió Diacetona-D-glucosa (2,0 g, 6,9 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml). Se añadió peryodino de Dess-Martin (7,5 g, 13,8 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron solución saturada al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 ml) y solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y la reacción se agitó durante 15 min hasta que la fase orgánica se volvió una solución transparente. Se añadieron 40 ml más de CH_2Cl_2 y la fase de CH_2Cl_2 se separó, se lavó con una solución de NaHCO_3 (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, produciendo el intermedio de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-a-D-ribohexofuran-3-ulosas. El intermedio en 10 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-a-D-ribohexofuran-3-ulosas se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 25 ml), se disolvió en tolueno (20 ml) y se usó en la siguiente etapa.

Etapas 2 del Procedimiento General 2c: 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-C-etinil-a-D-alfofuranosa

15 El intermedio 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-a-D-ribohexofuran-3-ulosa (1,82 g, 6,9 mmol, 1 equiv.) en tolueno (20 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió etinaMgBr 0,5 M en una solución THF (55,2 ml, 27,6 mmol, 4 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución al 10% de NH_4Cl (40 ml) y el producto en bruto se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 20 ml) y el acetato de etilo combinado se lavó con salmuera (40 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad, dando el intermedio 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-C-etinil-a-D-alfofuranosa en forma de una espuma de color amarillento.

Etapas 3 del Procedimiento General 2c: 3-C-etinil-1,2:5,6-bis-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)- α -D-alfofuranosa

20 El intermedio 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-C-etinil- α -D-alfofuranosa (2,84 g, 10 mmol) se disolvió en DMF (15 ml) y se enfrió en hielo. Se añadió NaH (600 mg en forma de una dispersión al 60% en aceite, 15 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó durante 2 min, después, se añadió bromuro de 2,5-diclorobencilo (3,6 g, 15 mmol, 1,5 equiv.) y la 25 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (120 ml) y se lavó con HCl 1 N (3 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad, produciendo el intermedio en bruto 3-C-etinil-1,2:5,6-bis-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)- α -D-alfofuranosa en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapas 4 del Procedimiento General 2c: 3-C-etinil-1,2-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)- α -D-alofuranosa

Se disolvió intermedio de 3-C-etinil-1,2:5,6-bis-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)- α -D-alofuranosa (5,91 g, 10 mmol) en bruto en acetonitrilo (50 ml). Se añadió una solución al 5% en vol. de H₂SO₄ (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de NaOAc (0,1 M, 20 ml) y la mezcla se evaporó al vacío. Al residuo de la solución se le añadió acetato de etilo (120 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, produciendo el intermedio en bruto 3-C-etinil-1,2-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)- α -D-alofuranosa.

Etapas 5 del Procedimiento General 2c: 3-C-etinil-1,2-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)-5,6-bis(4-metilbenzoato)- α -D-alofuranosa-dibenzoato

Se disolvió el intermedio de 3-C-etinil-1,2-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)- α -D-alofuranosa. (5,6 g, 10 mmol) en bruto en acetonitrilo (30 ml). Se añadió piridina (7,9 ml, 100 mmol, 10 equiv.), seguido de cloruro de p-tolueno (3,11 ml, 30 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a 55 °C durante 3 h y se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo (120 ml) y se lavó con una solución 1 N de HCl (3 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad, produciendo el intermedio de 3-C-etinil-1,2-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)-5,6-bis(4-metilbenzoato)- α -D-alofuranosa en bruto en forma de un aceite.

Etapas 6 del Procedimiento General 2c: 3-C-etinil-3-O-(2,5-diclorobencil)-5,6-bis(4-metilbenzoato)-D-alosa

Se disolvió el intermedio de 3-C-etinil-1,2-O-(1-metiletilideno)-3-O-(2,5-diclorobencil)-bis(4-metilbenzoato)- α -D-alofuranosa (7,4 g, 10 mmol) en bruto en acetonitrilo (35 ml) y se añadió una solución al 50% de HBF₄ en H₂O (6,3 ml, 50 mmol, 5 equiv.) diluida con 7 ml H₂O. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml), solución 1 N de HCl (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:acetato de etilo = 70:30), produciendo 3-C-etinil-3-O-(2,5-diclorobencil)-5,6-bis(4-metilbenzoato)-D-alosa en forma de una espuma de color blanco (4,41 g, 7,36 mmol, 73,6% en 4 etapas). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,92-7,80 (m, 4H), 7,38 (d, 0,79H, J = 2,4 Hz), 7,34 (d, 0,23H, J = 2,1 Hz), 7,30-7,09 (m, 6H), 5,84-5,60 (m, 1H), 5,51 (d, 0,76H, J = 3,9 Hz), 5,40 (d, 0,22 H, J = 1,5 Hz), 4,94-4,50 (m, 5H), 4,29 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,87 (s, 0,23H), 2,80 (s, 0,76H), 2,34 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 166,71, 166,59, 165,66, 165,63, 144,08, 143,88, 136,59, 136,41, 133,01, 132,98, 131,59, 131,25, 130,61, 130,48, 129,97, 129,91, 129,75, 129,45, 129,30, 129,26, 129,22, 127,16, 127,06, 102,76, 96,78, 81,53, 81,25, 80,91, 80,83, 80,67, 80,55, 80,21, 77,83, 77,74, 76,81, 76,70, 72,10, 71,24, 65,67, 65,61, 64,07, 63,84, 21,80, 21,78.

Etapas 7 del Procedimiento General 2c: 2-C-etinil-2-O-(2,5-diclorobencil)-3,5-bis(4-metilbenzoato)-D-ribosa

Se disolvió el intermedio de 3-C-etinil-3-O-(2,5-diclorobencil)-5,6-bis(4-metilbenzoato)-D-allose (2,20 g, 3,67 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de ácido peryódico (1,25 g, 5,50 mmol, 1,5 equiv.) en H₂O (5,0 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió acetato de isopropilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y una solución al 5% de tiosulfato sódico en agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. Se añadió MeOH (20 ml) al residuo oleoso y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (1,09 ml, 7,84 mmol, 2,1 equiv.) y la reacción se agitó a 4 °C durante 60 h. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución 1 N de HCl (2 x 40 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:acetato de etilo = 75:25), produciendo el compuesto del título en forma de una pasta de color amarillento. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,99-7,84 (m, 4H), 7,51 (d, 0,53H, J = 2,4 Hz), 7,33 (d, 0,43H, J = 2,4 Hz), 7,28-7,10 (m, 6H), 5,94 (d, 0,53H, J = 5,7 Hz), 5,73 (d, 0,43H, J = 4,2 Hz), 5,57(s, 0,45H), 5,46 (s, 0,53H), 4,98-4,85 (m, 2H), 4,80-4,54 (m, 3H), 2,81 (s, 0,48H), 2,80 (s, 0,40H), 2,44-2,34 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 166,65, 166,47, 165,62, 165,44, 144,89, 144,73, 144,07, 144,05, 137,64, 136,75, 133,04, 130,82, 130,46, 130,24, 130,21, 130,10, 130,06, 129,60, 129,51, 129,29, 129,26, 129,06, 128,94, 128,60, 128,39, 127,14, 127,12, 126,31, 126,13, 100,36, 100,34, 81,54, 80,24, 80,07, 79,51, 78,64, 78,48, 76,89, 76,60, 76,45, 66,34, 65,38, 64,76, 64,25, 21,95, 21,88.

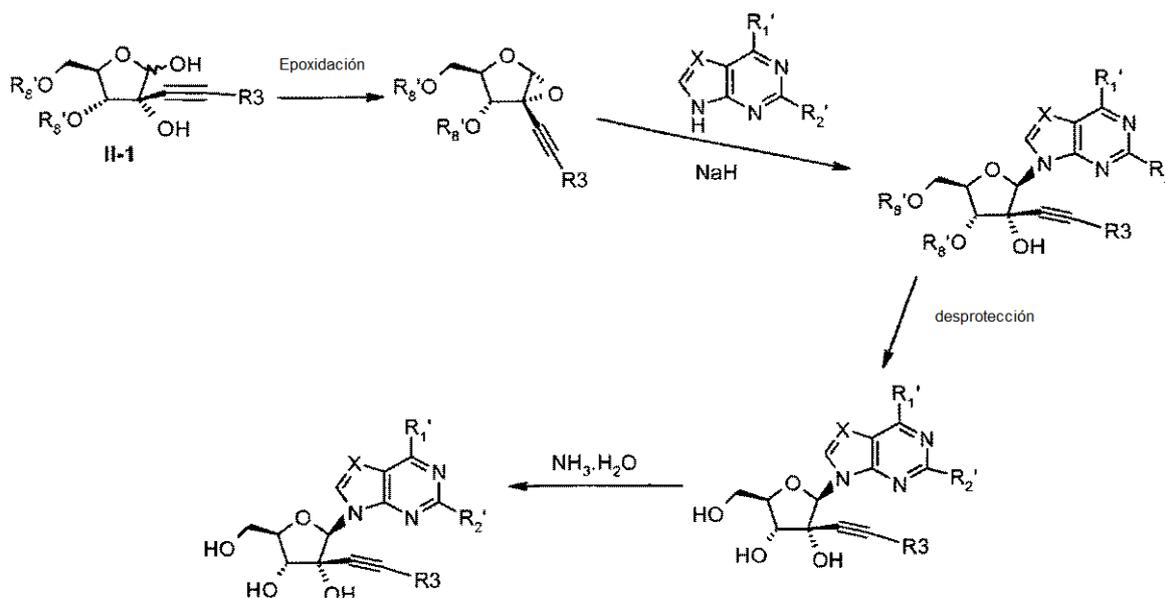
Etapas 8 del Procedimiento General 2c: (3R,4R,5R)-4-(4-metilbenzoiloxil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-3-etinil-tetrahydro-furan-2,3-diol

El intermedio 2-C-etinil-2-O-(2,5-diclorobencil)-3,5-bis(4-metilbenzoato)-D-ribosa (1,113 g, 1,95 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se enfrió a -35 °C (o-xileno y hielo seco, añadido con acetonitrilo). Se añadió una solución 1 M de BCl₃ en CH₂Cl₂ (15,6 ml, 15,6 mmol, 8 equiv.) y la mezcla se agitó a -35 °C durante 3 h. Se añadió metanol frío (10 ml) a la reacción, seguido de polvo de KHCO₃ (3,9 g, 39,0 mmol, 20 equiv.). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se filtró. Se añadieron CH₂Cl₂ (30 ml) y una solución 1 N de HCl (20 ml) y las dos fases se repartieron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (20 ml). La solución combinada de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:Acetato de etilo = 70:30), produciendo (3R,4R,5R)-4-(4-metilbenzoiloxil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-3-etinil-tetrahydrofurano-2,3-diol en forma de una espuma de color blanco. Pudo recuperarse material de partida. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,96-7,84 (m, 4H), 7,28-7,10 (m, 4H), 5,80-5,30 (m, 2H), 4,70-4,45 (m, 3H), 2,67 (s, 0,16H), 2,59 (s, 0,63H), 2,44-2,34 (m, 6H). RMN ¹³C

(CDCl₃): δ 166,80, 166,61, 165,79, 165,67, 144,93, 144,78, 144,10, 144,07, 130,20, 130,08, 130,02, 129,50, 129,47, 129,26, 129,22, 127,02, 126,27, 101,73, 100,18, 81,85, 80,07, 79,57, 78,47, 76,75, 76,50, 76,13, 75,63, 73,07, 65,10, 64,16, 21,91, 21,84.

5 **Procedimiento General 3p: Preparación de los Compuestos de la Invención a partir del Intermedio desprotegido (en los sustituyentes 4-hidroxilo y 5-hidroximetilo): (3R, 4R, 5R)-3-alquinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-2,3,4-triol (II-1)**

El Compuesto II-1 puede convertirse en el epóxido usando cualquier cloruro de sulfonilo adecuado, tal como Ms-Cl o Ts-Cl, o anhídrido de ácido sulfónico, tal como Ms-O-Ms o Ts-O-Ts. El epóxido se acopla a una base adecuada o análogo de base, para dar el análogo de nucleósido. Aunque el Procedimiento General 3 describe el análogo de base 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, se apreciará que cualquier resto básico adecuado puede usarse, tal como, por ejemplo, un análogo de guanina o adenina, en el que X = N, CH o CR₄, R₁' = halógeno, NR₅R₆ u OR₇, R₂' = H, halógeno o NR₅R₆ y R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en el presente documento. En algunos ejemplos, X puede ser CH. En otros ejemplos, X puede ser CR₄. En algunos ejemplos R₄ puede ser halógeno, por ejemplo F o I. En otros ejemplos, R₄ puede ser alquinilo, por ejemplo etinilo. En algunos ejemplos R₁' puede ser halógeno, por ejemplo Cl. En otros ejemplos, R₁' puede ser amino o alcoxi, por ejemplo metoxi. En algunos ejemplos R₂' puede ser H. Otros ejemplos de bases/análogos de base incluyen, por ejemplo, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 4-cloro-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il-isoindolo-1,3-diona y 4-cloro-5-acetilen-pirrolo[2,3-d]pirimidina. La etapa de acoplamiento puede realizarse usando cualquier reactivo adecuado, tal como una base adecuada, por ejemplo NaH. Los grupos protectores R₈' puede ser cualquier grupo protector adecuado, por ejemplo 2,4-diclorobencilo o 2,5-diclorobencilo, toluoilo, benzoilo o bencilo. Estos pueden retirarse mediante reactivos adecuados, por ejemplo, usando BC₁₃ o una base adecuada, por ejemplo metóxido sódico.



R₈' = 2,4diclorobencilo, toluoilo, benzoilo o bencilo

X = N, CH o CR₄

R₁' = halógeno, NR₅R₆ u OR₇

R₂' = H, halógeno o NR₅R₆

R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en el presente documento

Etapa 1 del Procedimiento General 3: 1,2-anhidro-2-C-etinil-3,5-bis(4-metilbenzoil)-α-D-ribofuranosa

25 Se disolvió el intermedio (3R,4R,5R)-4-(4-metilbenzoíloxil)-5-(4-metilbenzoíloximetil)-3-etinil-tetrahidro-furan-2,3-diol (II-1) (304 mg, 0,74 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Se añadió trietilamina (308,4 μl, 2,22 mmol, 3 equiv.) y la mezcla se calentó a 30 °C. Se añadió gota a gota una solución de metanosulfonilo anhídrido (167,6 mg, 0,96 mmol, 1,3 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml) durante 10 min. La reacción se agitó a 40 °C durante 2,5 h y se añadió CH₂Cl₂ (50 ml). La solución de CH₂Cl₂ se lavó con H₂O (2 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad, produciendo el intermedio de 1,2-anhidro-2-C-etinil-3,5-bis(4-metilbenzoil)-α-D-Ribofuranosa en bruto.

30

Etapas 2 del Procedimiento General 3: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(4-metilbenzoiloxi)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-3-etinil-tetrahidrofurano-3-ol

5 En un matraz seco cargado con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (227,3 mg, 1,48 mmol, 2 equiv.) se añadieron NaH (59,2 mg en forma de una dispersión al 60% en aceite, 1,48 mmol, 2 equiv.) y acetonitrilo (4 ml), agitando durante 10 min. Se añadió el intermedio de 1,2-anhidro-2-C-etinil-3,5-bis(4-metilbenzoil)- α -D-ribofuranosa en bruto (383 mg, 0,74 mmol, 1 equiv.) disuelto en acetonitrilo (2 ml) y la reacción se calentó a 50 °C durante 15 h. La mezcla se neutralizó a pH 7,0 mediante la adición de una solución 1 N de HCl y se evaporó al vacío. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución de residuo y se lavó con una solución 1 N de HCl (8 ml), H₂O (8 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad, produciendo el intermedio en bruto de (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(4-metilbenzoiloxi)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-3-etinil-tetrahidrofurano-3-ol (434 mg).

Etapas 3 del Procedimiento General 3: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol

15 El intermedio en bruto de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(4-metilbenzoiloxi)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-3-etinil-tetrahidrofurano-3-ol (434 mg, 0,74 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió metóxido sódico al 30% en solución de metanol (1,38 ml, 7,4 mmol, 10 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se neutralizó a pH 7,0 mediante la adición de una solución 1 N de HCl y se evaporó a sequedad al vacío, se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH = 92:8), produciendo (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 6,49 (s, 1H), 4,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,20-3,75 (m, 3H), 2,51 (s, 1H). IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₂ClN₃O₄ (309,05); encontrado: 310,3.

Etapas 4 del Procedimiento General 3: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol

25 Una mezcla de (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol (198,0 mg, 0,64 mmol,) y NH₃·H₂O (30 ml) en un tubo de vidrio a presión, se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH = 80:20), produciendo (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,07 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,29 (1H, s), 4,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,08-3,96 (2H, m), 3,90-3,75 (1H, m), 2,52 (1H, s). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,97 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,23 (1H, s), 6,16 (1H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,33 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,90-3,70 (2H, m), 3,78-3,68 (1H, m), 3,01 (1H, s). RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆): δ 157,4, 151,6, 150,1, 121,6, 102,4, 99,6, 89,6, 82,1, 81,8, 76,5, 75,8, 74,0, 59,7. IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₄N₄O₄ (290,1); encontrado: 291,2.

Ejemplos

35 La invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos. Debe apreciarse que la invención no se limita a estos ejemplos.

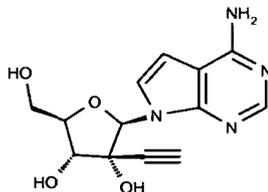
Abreviaturas

DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
40 DMAP	4-dimetilaminopiridina
RMN	resonancia magnética nuclear
TEA	triethylamina
MS	espectroscopía de masas
DMF	dimetilformamida
45 DCM	diclorometano
PBS	solución salina tamponada con fosfato
FBS	suero bovino fetal
HRP	peroxidasa de rábano picante
TMB	3,3',5,5'-tetrametilbenzidina

DMEM Medio de Eagle Modificado de Dulbecco

1. Ejemplo 1 de Preparación de Compuestos de la Invención

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroxi-metil-tetrahidrofurano-3,4-diol



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobencilo)oximetil-4-(2,4-diclorobencilo)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 1.

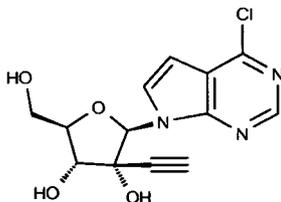
Como alternativa, el compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 2a, 2b o 2c y el Procedimiento General 3.

- 10 Sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,07 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,29 (1H, s), 4,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,08-3,96 (2H, m), 3,90-3,75 (1H, m), 2,52 (1H, s). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,97 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,23 (1H, s), 6,16 (1H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,33 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,90-3,70 (2H, m), 3,78-3,68 (1H, m), 3,01 (1H, s). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 157,4, 151,6, 150,1, 121,6, 102,4, 99,6, 89,6, 82,1, 81,8, 76,5, 75,8, 74,0, 59,7. IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₄N₄O₄ (290,1); encontrado: 291,2(M+1).
- 15

[α]_D: +160,0° (polarímetro ATAGO AP-100; disolvente metanol; tubo de observación de 100 mm; 23,4 °C; longitud de onda 589 nm).

Ejemplo 2

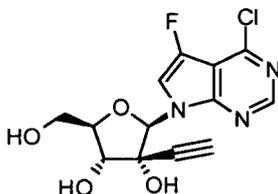
(2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroxi-metil-tetrahidrofurano-3,4-diol



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobencilo)oximetil-4-(2,4-diclorobencilo)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 1.

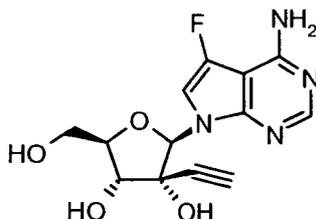
- 25 Como alternativa, el compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 2a, 2b o 2c y el Procedimiento General 3.

Sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄): δ 8,59 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,49 (1H, s), 4,50 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,06-3,99 (2H, m), 3,87-3,82 (1H, m), 2,52 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₂ClN₃O₄ (309,2); encontrado: 310,6 (M+1).

Ejemplo 3**(2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol**

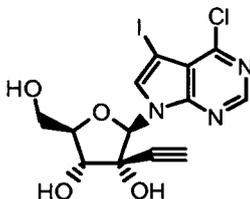
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloro-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 2a o 2b y el Procedimiento General 3.

RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,60 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 2,56 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₁ClFN₃O₄ (327,0); encontrado: 328,2.

Ejemplo 4**10 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol**

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloro-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 2a o 2c y el Procedimiento General 3.

RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,08 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,85-3,75 (1H, m), 2,58 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₃FN₄O₄ (308,1); encontrado: 309,2.

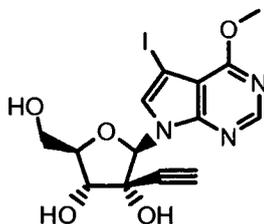
Ejemplo 5**(2R,3R,4R,5R)-2-(4-Cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol**

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 1.

Como alternativa, el compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 2a y el Procedimiento General 3.

- 25 Sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69 (1H, s), 8,36 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,33 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,60 Hz), 5,33 (1H, t, J = 4,85 Hz), 4,34 (dd, J = 8,94, 7,47 Hz, 1H), 3,92-3,81 (2H, m), 3,71-3,64 (1H, m), 3,04 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₁ClIIN₃O₄ (435,6); encontrado: 436,1,2(M+1).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆): δ 151,67, 151,32, 144,28, 133,96, 117,00, 90,85, 83,06, 82,08, 77,46, 76,61, 73,85, 59,54, 53,76.

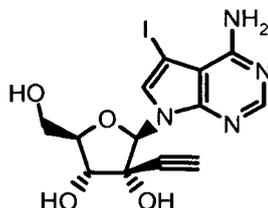
Ejemplo 6**(2R,3R,4R,5R)-3-Etinil-5-hidroxi-2-(5-yodo-4-metoxi-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tetrahidrofurano-3,4-diol**

5 El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-diclorobenciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 1, seguido de conversión del compuesto de cloro en el compuesto de metoxi por tratamiento con metanol.

Como alternativa, el compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 2a y el Procedimiento General 3.

10 Sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (1H, s), 7,97 (1H, s), 6,28 (2H, s), 5,66 (1H, d, J = 7,34 Hz), 5,24 (1H, t, J = 4,73 Hz), 4,33 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 4,05 (3H, s), 3,88-3,79 (2H, m), 3,67-3,62 (1H, m), 3,03 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₄H₁₄I N₃O₅ (431,2); encontrado: 432,1,2(M+1).

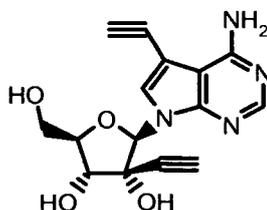
RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆): δ 162,82, 152,19, 144,62, 144,54, 144,41,129,81,107,02, 82,79, 82,26, 76,58, 73,98, 59,68, 54,37, 51,69.

Ejemplo 7**(2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroxi-2-metoxi-tetrahidrofurano-3,4-diol**

20 El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-dicloro-benciloximetil)- 4-(2,4-dicloro-benciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 1.

Como alternativa, el compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 2a y el Procedimiento General 3, Sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, s), 7,75 (1H, s), 6,62 (2H, s a), 6,20 (2H, d, J = 2,38 Hz), 5,60 (1H, d, J = 7,38 Hz), 5,18 (1H, t, J = 5,18 Hz), 4,31 (dd, J = 8,64, 7,47 Hz, 1H), 3,84-3,76 (2H, m), 3,65-3,64 (1H, m), 3,07 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₃H₁₃I N₄O₄ (416,2); encontrado: 417,2 (M+1).

25 RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆): δ 157,80, 150,71, 144,96, 127,45, 103,48, 90,16, 82,63, 82,49, 77,31, 76,50, 74,18, 59,85, 52,29.

Ejemplo 8**(2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-5-etinil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroxi-2-metoxi-tetrahidrofuran-3,4-diol**

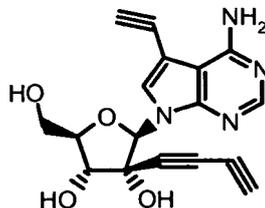
El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4R,5R)-5-(2,4-diclorobenciloximetil)-4-(2,4-dicloro-benciloxi)-2-metoxi-tetrahidrofurano-3-acetato **I-1** disponible en el mercado y 4-cloro-5-acetilen-pirrolo[2,3-d]pirimidina o 4-cloro-5-trimetilsililetinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina de acuerdo con el Procedimiento General 2a y el Procedimiento General 3.

- 5 Como alternativa, el compuesto del título y los compuestos de los Ejemplos 9 y 10 se prepararon a partir de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol (Ejemplo 7). En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado y preenfriado se añadieron (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol (0,060 g, 0,144 mmol), yoduro de cobre (I) (0,006 g, 0,028 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,016 g, 0,014 mmol) disueltos en THF anhidro (1,0 ml) y DMF anhidra (0,5 ml), trietilamina (0,04 ml, 0,288 mmol), trimetilsililacetileno (0,024 ml, 0,173 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en metanol (0,60 ml) y solución al 30% de amoníaco (0,60 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Atlantis C¹⁸ (250 x 20mm) en gradiente de 5 a 95% de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se aislaron, se evaporaron y se liofilizaron del agua para dar (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-etinil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-3,4-diol (Ejemplo 8), (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-etinil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-buta-1,3-diinil-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-3,4-diol (Ejemplo 9) y (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-buta-1,3-diinil-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-3,4-diol (Ejemplo 10) en forma de un sólido de color blanco.

Sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, s), 7,88 (1H, s), 6,62 (1H, s a), 6,26-6,20 (2H, m), 5,70 (1H, s a), 5,25 (1H, s a), 4,33 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 4,26 (1H, s), 3,85-3,62 (4H, m), 3,06 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₅H₁₄IN₄O₄ (314,3); encontrado: 315,3 (M+1).

Ejemplo 9

- 25 **(2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-5-etinil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-buta-1,3-diinil-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-3,4-diol**

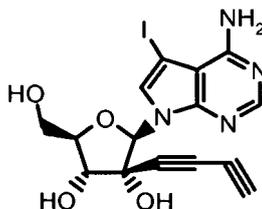


El compuesto del título se preparó como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 8.

- 30 Sólido de color blanco RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (1H, s), 7,92 (1H, s), 6,60 (2H, s a), 6,21 (1H, s), 5,80 (1H, s a), 5,25 (1H, s a), 4,36 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 4,28 (1H, s), 3,88-3,78 (2H, m), 3,67-3,62 (2H, m), 3,54 (1H, s). IEN-EM: calc. para C₁₇H₁₄N₄O₄ (338,3); encontrado: 339,3 (M+1).

Ejemplo 10

- (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-buta-1,3-diinil-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol**



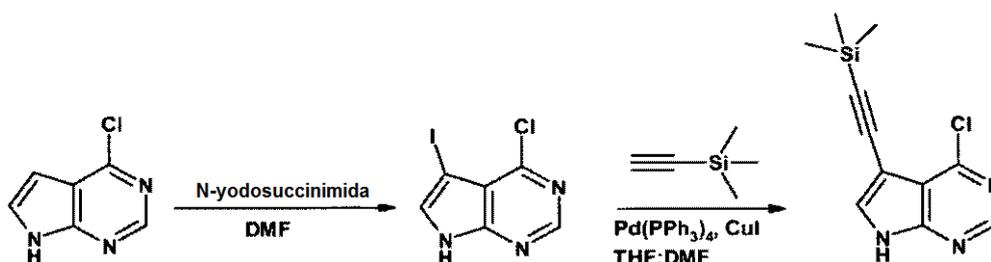
35

El compuesto del título se preparó como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 8.

Sólido de color blanco. IEN-EM: calc. para C₁₅H₁₃IN₄O₄ (440,2); encontrado: 441,2 (M+1).

Ejemplo 11 (Intermedios): Síntesis de Restos Base

La 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina está disponible en el mercado. Puede sintetizarse 4-cloro-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidina como se describe en X Wang, P P Seth, R Ranken, E E Swayze y M T Migawa, *Nucleosides, Nucleotides y Nucleic Acids*, 23:1, 161-170. Puede sintetizarse 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il-isoindolo-1,3-diona como se describe en M M Bio, F Xu, M Waters, J M Williams, K A Savery, C J Cowden, C Yang, E Buck, Z J Song, D M Tschaen, R P Volante, R A Reamer, E J J Grabowski, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6257-6266. Pueden sintetizarse 4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 4-cloro-5-acetileno-pirrolo[2,3-d]pirimidina a partir de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como se describe a continuación. Cuando la base 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il-isoindolo-1,3-diona se acopla con el resto de azúcar como se describe en el Procedimiento General 3, el grupo protector el grupo protector puede retirarse después de la etapa de acoplamiento, en condiciones básicas, tales como 1-butilamina en metanol (por ejemplo, con calentamiento a 65 °C durante 12 h). El 4-amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il nucleósido correspondiente puede obtenerse de esta forma.



Ejemplo 11.1: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, protegido de la luz con una lámina de papel de aluminio, se añadieron 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 1 (2,15 g, 14,0 mmol) y N-yodosuccinimida (3,37 g, 14,98 mmol) disuelta en DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (250 ml). La mezcla de reacción se lavó con salmuera (50 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 60% en ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado (TLC) se combinaron y se evaporaron, proporcionando 4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

IEN-EM: calc. para C₆H₃ClIN₃ (279,4); encontrado: 280,07 (M+1).

Ejemplo 11.2: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, protegido de la luz con una lámina de papel de aluminio, se añadieron 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,3 g, 4,6 mmol), yoduro de cobre (I) (0,17 g, 0,93 mmol), trimetilsililacetileno (0,96 ml, 6,97 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,26 g, 0,23 mmol) disueltos en THF anhidro (60 ml), DMF anhidra (20 ml) y trietilamina (0,64 ml, 4,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (250 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 70% en ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado (TLC) se combinaron y se evaporaron, proporcionando 4-cloro-5-trimetilsililacetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como sólido de color blanco castaño.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,92 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,06 (1H, s), 0,23 (9H, s). IEN-EM: calc. para C₁₁H₁₂ClN₃Si (249,7); encontrado: 250,2 (M+1).

También puede usarse 4-cloro-5-trimetilsililacetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina directamente en la etapa de acoplamiento, como se muestra en el Procedimiento General 3, en dicho caso, el grupo trimetilsililo se escinde en las condiciones de reacción de acoplamiento o puede convertirse en 4-cloro-5-acetileno-pirrolo[2,3-d]pirimidina mediante destilación usando, por ejemplo, amoníaco, NaOH o KOH.

II. Actividad Antiviral de Compuestos de la Invención

Los compuestos de la invención son activos contra diversos miembros de la familia *Flaviviridae*. Las actividades de los compuestos de la invención pueden mostrarse en ensayos convencionales *in vitro* e *in vivo*.

Una concentración eficaz del 50% (CE₅₀) es la concentración del compuesto de ensayo que reduce la señal generada por el virus en un 50%. Se calcula usando análisis de regresión no lineal usando la variable pendiente de la curva de dosis-respuesta sigmoidea, con un software comercial tal como Prism o ActivityBase.

45

Ejemplo 12**Ensayo de inmunodetección de Flavivirus basado en células (CFI)**

Se tripsinizan células BHK21 o A549, se cuentan y se diluyen a 2×10^5 células/ml en medio Hams F-12 (para las células A549) o medio RPMI-1640 (para las células BHK21) suplementado con suero bovino fetal al 2% y penicilina al 1%/estreptomomicina. Se dispensan 2×10^4 células por pocillo en una placa de cultivo de tejidos transparente de 96 pocillos y se ponen a 37 °C con un 5% de CO₂ durante una noche. Al día siguiente, las células se infectan con virus a una multiplicidad de infección (MDI) de 0,3 en presencia de concentraciones variadas de compuestos de ensayo durante 1 hora a 37 °C y con un 5% de CO₂ en el mismo medio. Se retira el medio que contiene los virus y los compuestos, se reemplaza por medio nuevo que contiene sólo los compuestos de ensayo y se incuba a 37 °C, con un 5% de CO₂ durante otras 48 horas. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 minutos. Después de lavar dos veces con PBS, las células fijas se bloquean con PBS que contiene un 1% de FBS y un 0,05% de Tween-20 durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añade la solución de anticuerpo primario (4G2) a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene un 1% de FBS y un 0,05% de Tween-20 durante 3 horas. Las células después se lavan tres veces con PBS seguido de una incubación de una hora con IgG anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Después de lavar tres veces con PBS, se añaden 50 µl de solución de sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (Sigma) a cada pocillo durante dos minutos. La reacción se detiene por la adición de ácido sulfúrico 0,5 M. Las placas se leen a una absorbancia de 450 nm para la cuantificación de la carga viral. Después de la medición, las células se lavan tres veces con PBS, seguido de incubación con yoduro de propidio durante 5 minutos. La placa se lee en un lector de placas Tecan Safire (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para la cuantificación del número de células. Las curvas de dosis-respuesta se representan a partir de la absorbancia media frente al logaritmo de la concentración de compuestos de ensayo. El valor de CE₅₀ se calcula por análisis de regresión no lineal. Puede usarse un control positivo tal como, por ejemplo, N-nonil-desoxinojirimicina.

Ejemplo 13**Ensayo del efecto citopático de Flavivirus basado en células (CPE)**

Para ensayar contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tripsinizan células BHK21 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio RPMI-1640 suplementado con un 2% de suero bovino fetal y un 1% de penicilina/estreptomomicina. Para ensayar contra el virus del dengue, se tripsinizan células Huh7 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 5% y penicilina al 1%/estreptomomicina. Se dispensan 50 µl de la suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en las placas basadas en polímero PIT de fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Las células se cultivan durante una noche en medio de cultivo a 37 °C, con un 5% de CO₂, y después se infectan con virus del Nilo Occidental (por ejemplo, cepa B956) o virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, cepa Nakayama) a una MDI=0,3, o con virus del dengue (por ejemplo cepa DEN-2 NGC) a una MDI=1, en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban adicionalmente a 37 °C con un 5% de CO₂ durante 72 horas. Al final de la incubación, se añaden 100 µl de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo. El contenido se mezcla durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La lectura luminiscente se registra usando un lector de placas. Puede usarse un control positivo tal como, por ejemplo, N-nonil-desoxinojirimicina.

Ejemplo 14**Ensayo de replicón del virus de la Hepatitis C (VHC) basado en células**

Se mantienen células que contienen el replicón del VHC, Huh-luc/neo-ET, en medio DMEM que contiene L-glutamato 2 mM, solución de aminoácidos no esenciales 0,1 mM, suero bovino fetal inactivado con calor al 10% y 250 mg/ml de solución de sulfato de Geneticin®, G418. Las células se mantienen entre una confluencia del 20 al 80% y se tripsinizan con solución de tripsina (0,05%)/EDTA. Después de la tripsinización, las células se resuspenden en medio DMEM sin rojo de fenol suplementado (DMEM sin rojo de fenol suplementado con L-glutamina 2 mM, solución de aminoácidos no esenciales 0,1 mM, suero bovino fetal inactivado con calor al 10% y piruvato sódico 1 mM) y se sedimentan por centrifugación a 420 g durante 5 minutos. La densidad celular se calcula y se diluye a 1×10^5 células/ml con medio sin rojo de fenol. Se preparan dos series de placas, una placa de 96 pocillos opaca blanca para la lectura de luciferasa y una placa transparente de 96 pocillos para la medición de la citotoxicidad. Cada pocillo se siembra con 10.000 células/pocillo y se incuba durante una noche a 37 °C con un 5% de CO₂. Después de la incubación, el medio se aspira y se añade medio sin rojo de fenol suplementado con diversas concentraciones de compuesto y las placas se incuban adicionalmente a 37 °C, con un 5% de CO₂ durante otras 48 horas. Como control positivo puede usarse, por ejemplo, NM107 (2'-C-metilcitidina).

Para la determinación de la actividad de la luciferasa, las placas se retiran del incubador para permitir que se equilibren a temperatura ambiente durante 30 minutos y la actividad luciferasa se mide después de la adición de 100 µl de Britelite® (PerKin Elmer) preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

III. Actividades Antivirales de los Compuestos de la Invención en un Modelo de Ratón de Infección del Dengue

Ejemplo 15

5 Los compuestos de la invención también muestran actividad *in vivo* en un modelo de ratón de infección por dengue (Schul y col. Journal of Infectious Diseases 2007; 195:665-74). En resumen, se encierran ratones AG129 (B&K Universal Ltd, Hull, UK) en jaulas ventiladas individualmente (TechniPlast, Italia) y se usan entre 6 y 10 semanas de edad. En los ratones se inyectan por vía intraperitoneal 0,4 ml de suspensión del virus del dengue 2 TSV01. Se toman muestras de sangre por punción retroorbital bajo anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recogen en tubos que contienen citrato sódico a una concentración final del 0,4%, e inmediatamente se centrifugan durante 3 minutos a 6000 g para obtener plasma. Se diluyen 20 µl de plasma en 780 µl de medio RPM11640 y se congelan inmediatamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo en placas. El plasma restante se usa para la determinación del nivel de citocinas y de proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia del dengue que se eleva durante varios días, alcanzando un máximo el día 3 después de la infección.

15 Para el ensayo de la actividad antiviral, un compuesto de la invención se disuelve en vehículo líquido, por ejemplo, etanol al 10%, PEG 300 al 30% y D5W al 60% (5% de dextrosa en agua); o HCl 6 N (1,5 eq.):NaOH 1 N (pH ajustado a 3,5); tampón citrato 100 mM pH 3,5 (0,9% v/v:2,5% v/v:96,6% v/v). Treinta y seis ratones AG129 de 6-10 semanas de edad se dividen en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectan con virus del dengue como se ha descrito anteriormente (día 0). El grupo 1 se dosifica mediante sonda oral con 200 µl/ratón con 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez por la mañana temprano y una vez a última hora de la tarde) durante tres días consecutivos empezando el día 0 (primera dosis justo antes de la infección por dengue). Los grupos 2, 3 y 4 se dosifican de la misma forma con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg de un compuesto de la invención respectivamente. Puede usarse un control positivo, tal como, por ejemplo, un compuesto antiviral o (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il-5-hidrometil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, dosificado por sonda oral a 200 µl/ratón el mismo día que los grupos previos. Un grupo adicional se trata sólo con vehículo líquido.

25 El día 3 después de la infección, se toman muestras de sangre de aproximadamente 100 µl, anticoaguladas con citrato sódico, de los ratones por punción retroorbital bajo anestesia con isoflurano. Se obtiene plasma a partir de cada muestra de sangre por centrifugación y congelación inmediata en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo en placas. Las muestras de plasma recogidas se analizan por ensayo en placas como se describe en Schul y col. Journal of Infectious Diseases 2007; 195: 665-74. Las citocinas también se analizan como se describe en Schul y col. Journal of Infectious Diseases 2007; 195: 665-74. Los niveles de proteína NS1 se analizan usando un kit Platelia® (BioRad Laboratories). Un efecto antiviral se indica por una reducción en los niveles de citocinas y/o los niveles de proteína NS1.

35 Los compuestos de la invención demuestran una inhibición de la respuesta dependiente de la dosis con dosificaciones de 5-50 mg/kg bid que proporcionan una reducción en la viremia de aproximadamente 5-100 veces, por ejemplo, aproximadamente 10-60 veces, por ejemplo aproximadamente 20-30 veces, en comparación con el grupo de control. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 demuestra una inhibición de la respuesta dependiente de la dosis con una dosificación de 25 mg/kg bid que proporciona una reducción en la viremia de aproximadamente 20 veces.

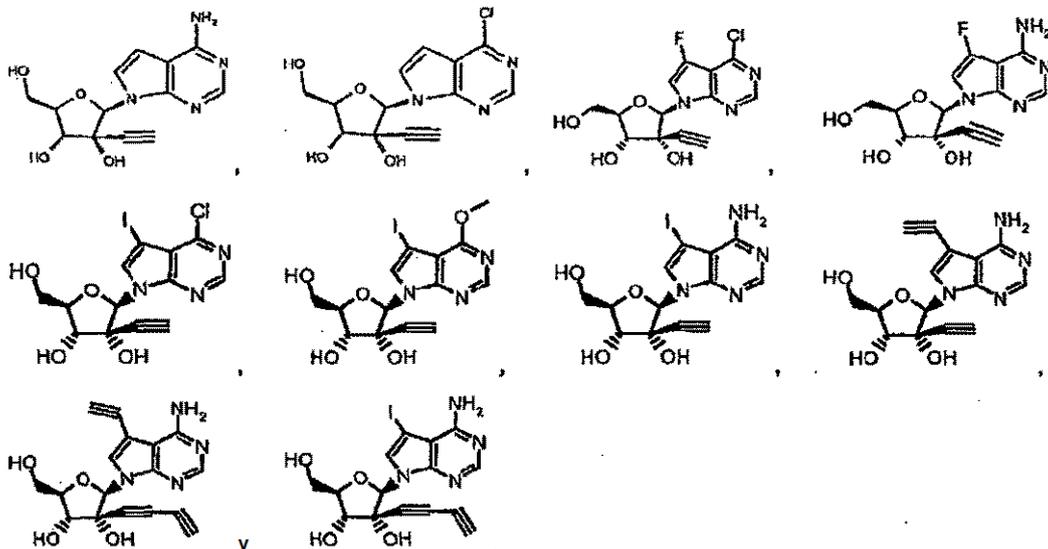
IV. Protocolo de Ensayo Clínico para un Ensayo Clínico del Dengue

40 Pueden realizarse ensayos clínicos, por ejemplo, de la siguiente forma. Un estudio de Fase I es un ensayo de aumento de la dosis controlado con placebo, aleatorio, en 64 voluntarios adultos sanos para evaluar la seguridad, tolerancia y farmacocinética después de dosificaciones orales individuales y múltiples. Se realizan siete días de dosificación basándose en que la viremia del dengue típicamente dura 5-7 días. El efecto del alimento sobre los niveles en plasma de fármacos se evalúa en una cohorte de voluntarios.

45 Un estudio de Fase IIa es un ensayo de aumento la dosis, controlado con placebo, aleatorio para evaluar la actividad antiviral de un compuesto de la invención en pacientes adultos con dengue agudo. Hay tres cohortes, con un total de aproximadamente 60 sujetos. Los pacientes ingresados en un hospital elegibles se distribuyen aleatoriamente al fármaco o placebo en las 48 horas posteriores al inicio de la enfermedad para proporcionar la máxima oportunidad de observar un efecto antiviral o clínico. La dosificación se realiza diariamente o como se indica por las propiedades farmacocinéticas del fármaco durante hasta 3 días. Los marcadores clínicos, hematológicos, bioquímicos y virológicos se miden cuatro veces al día hasta 72 horas después de la defervescencia. El criterio de valoración de laboratorio primario es el momento hasta la resolución de la viremia. El criterio de valoración clínico primario es tiempo hasta la resolución de la fiebre. Una reducción significativa en tiempo transcurrido hasta la resolución de la viremia es una demostración de éxito. Las medidas secundarias pueden incluir tiempo hasta la resolución de antigenemia de NS1, tiempo hasta la restauración de trombocitopenia y necesidad de cualquier reemplazo de fluidos intravenoso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



2. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol.

5 3. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Amino-5-etinil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofurano-3,4-diol o (2R,3R,4R,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-etinil-5-hidroximetil-tetrahidrofuram3,4-diol.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad producida por una infección viral causada por un virus de la familia *Flaviviridae*.

15 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad producida por una infección viral causada por un virus de la familia *Flaviviridae*, en el que dicho procedimiento comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

20 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la infección viral se produce por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C.