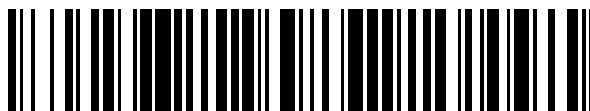


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 038**

51 Int. Cl.:  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08747850 .9**  
96 Fecha de presentación: **08.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2155758**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Compuestos de tetrahidrofuro[3,4-D]dioxolano para su utilización en el tratamiento de las infecciones víricas y del cáncer**

30 Prioridad:  
**10.05.2007 US 917210 P**  
**25.05.2007 US 940125 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.12.2012**

73 Titular/es:  
**BIOCRIST PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**4505 Emperor Blvd.**  
**Durham, NC 27703, US**

72 Inventor/es:  
**BABU, YARLAGADDA SUDHAKARA y**  
**CHAND, POORAN**

74 Agente/Representante:  
**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 393 038 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidrofuro[3,4-D]dioxolano para su utilización en el tratamiento de las infecciones víricas y del cáncer.

5

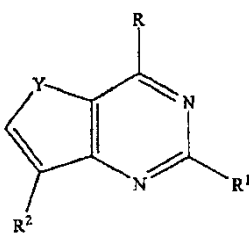
**Antecedentes de la invención**

Las enfermedades víricas son una causa principal de muerte y de pérdidas económicas globalmente.

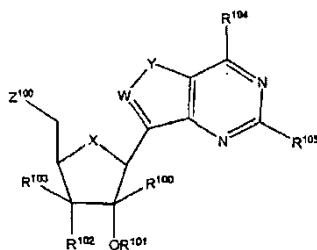
10 La familia *Flaviviridae* de virus consiste en tres géneros: los flavivirus (incluyendo los virus dengue, del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla), el hepacivirus (VHC) y los pestivirus (incluyendo el virus de la diarrea vírica bovina (VDVB). Entre los estados patológicos y afecciones causadas por miembros de esta familia se incluyen la fiebre amarilla, el dengue, la encefalitis japonesa, la encefalitis de San Luís, las hepatitis B y C, la enfermedad del Nilo Occidental y el SIDA. En la actualidad, las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) son responsables del mayor número de muertes relacionadas con virus en todo el mundo. Aunque existen algunos fármacos útiles para tratar el VIH, existen pocos fármacos útiles para tratar el VHB y ningún fármaco presenta una utilidad amplia en el tratamiento del VHC.

15

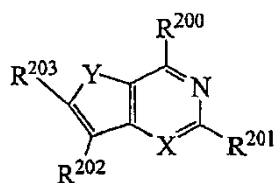
20 El documento WO n° 2006/050161 describe compuestos de fórmulas I, II y III tal como se describen en la misma, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y métodos sintéticos y productos intermedios que resultan útiles para preparar los compuestos. Los compuestos de fórmulas I, II y III resultan útiles como agentes antivíricos y/o como agentes anticancerosos.



(I)



II



(III)

25

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un nucleósido antivírico sintético no inductor de interferón de amplio espectro. La ribavirina es estructuralmente similar al guanósido, y presenta actividad *in vitro* contra varios virus ADN y ARN, entre ellos los de la familia *Flaviviridae* (Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). La ribavirina reduce los niveles de aminotransferasas séricas a niveles normales en 40% de los pacientes, pero no reduce los niveles séricos de ARN de VHC (Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). De esta manera, la ribavirina por sí sola no resulta efectiva para reducir los niveles de ARN vírico. Además, la ribavirina presenta una toxicidad significativa y es conocido que induce anemia.

30

Los interferones (IFN) son compuestos comercializados para el tratamiento de la hepatitis crónica durante prácticamente una década. Los IFN son glucoproteínas producidas por células inmunológicas en respuesta a la infección vírica. Los IFN inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluyendo el VHC. Al utilizarlos como tratamiento único para la infección de la hepatitis C, los IFN suprimen el ARN de VHC sérico hasta niveles indetectables. Además, el IFN normaliza los niveles séricos de aminotransferasa. Desafortunadamente los efectos de los IFN son temporales y se produce una respuesta sostenida únicamente en 8% a 9% de los pacientes infectados crónicamente por el VHC (Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

El VHC es un virus ARN mc de cadena positiva con una ARN polimerasa dependiente de ARN bien caracterizada (RdRp) y una progresión bien caracterizada de la enfermedad. Se ha estimado que el VHC ha infectado 170 millones de personas en todo el mundo, provocando una grave crisis sanitaria como resultado de la enfermedad. En efecto, durante los próximos años el número de muertes por enfermedad hepática relacionada con el VHC y el carcinoma hepatocelular podría superar el causado por el SIDA. Egipto es el país más afectado de todo el mundo, con un 23% de la población portadora del virus, mientras que en los Estados Unidos la prevalencia de infección crónica se ha determinado recientemente que es de aproximadamente 1,87% (2,7 millones de personas). Las infecciones por el VHC se cronifican en aproximadamente 50% de los casos. De ellas, aproximadamente 20% desarrollan cirrosis hepática que puede conducir a insuficiencia hepática, incluyendo el carcinoma hepatocelular.

La región NS5B del VHC codifica una RdRp de 65 kDa que se cree que es responsable de la replicación del genoma vírico. Las RdRps actúan como la subunidad catalítica de la replicasa vírica, necesaria para la replicación de todos los virus de cadena positiva. La proteína NS5B ha sido bien caracterizada y se ha demostrado que presenta el motivo GDD conservado de RdRps y se han publicado sistemas de ensayo *in vitro*. Los estudios de localización celular han revelado que NS5B se asocia a membranas del retículo endoplasmático en forma de NS5A, lo que sugiere que estas dos proteínas podrían seguir asociadas entre sí tras el procesamiento proteolítico. Algunos datos adicionales sugieren que NS3, NS4A y NS5B interactúan entre sí formando un complejo que funciona como parte de la maquinaria de replicación del VHC.

Se ha determinado la estructura cristalina de rayos X del apoenzima NS5B y tres publicaciones muy recientes describen la forma poco habitual de la molécula. Esta forma única para una polimerasa, similar a una esfera plana, se atribuye a extensas interacciones entre los subdominios de dedos y de pulgar, de manera que el sitio activo se encuentra completamente circundado, formando una cavidad de 15 Å de anchura y 20 Å de profundidad. Los estudios de modelaje han demostrado que el apoenzima NS5B puede alojar el molde-cebador sin un gran movimiento de los subdominios, sugiriendo que la estructura se conserva durante la reacción de polimerización. Los polipéptidos RdRp de diversos miembros de la familia *Flaviviridae* y de otras familias víricas se ha demostrado que se encuentran conservados (J.A. Bruenn, Nucleic Acids Research 19(2):217, 1991).

En la actualidad, no existen agentes terapéuticos seguros y efectivos en el mercado con diana en la polimerasa de VHC. En la actualidad existe una necesidad de agentes terapéuticos y métodos terapéuticos que resulten útiles para tratar infecciones víricas, tales como VHC, VIH y VHB.

Además, actualmente también existe una necesidad de agentes terapéuticos y métodos terapéuticos que resulten útiles para tratar el cáncer. Aunque se han producido avances significativos en el tratamiento del cáncer, sigue siendo un grave problema sanitario. Se ha informado de que el cáncer es la causa de muerte de hasta uno de cada cuatro estadounidenses. A pesar de los avances en los tratamientos del cáncer y de otras enfermedades, sigue existiendo una necesidad de nuevos fármacos que resulten efectivos para tratar el cáncer.

#### **Sumario de determinadas formas de realización de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de las ARN y ADN polimerasas víricas (por ejemplo polimerasas de los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la polio, virus de Coxsackie A y B, virus Rhino, virus Echo, virus de la viruela, virus ébola y virus del Nilo Occidental) y que resultan útiles para tratar el VHC, así como otras infecciones víricas (por ejemplo las infecciones flavivíricas) y el cáncer.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I tal como se describe a continuación en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Asimismo, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición opcionalmente puede comprender uno o más agentes antivíricos y/o anticáncer adicionales.

En determinadas formas de realización, el agente o agentes antivíricos se seleccionan de entre ribavirina, levovirina, viramidina, timosina  $\alpha$ -1, un inhibidor de las serina proteasas, un inhibidor de la inosina monofosfatodeshidrogenasa, interferón- $\alpha$  e interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ).

- En determinadas formas de realización, el agente o agentes anticancerosos se seleccionan de entre agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y agentes hormonales.
- 5 En determinadas formas de realización, la composición comprende además uno o más inhibidores adicionales de la polimerasa del VHC.
- En determinadas formas de realización, la composición comprende además uno o más inhibidores de proteasa.
- 10 En determinadas formas de realización, la composición comprende además ribavirina.
- En determinadas formas de realización, la composición comprende además interferón- $\alpha$  o interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ).
- 15 El presente documento da a conocer además un método para tratar una infección vírica en un animal, que comprende administrar en el animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 La invención proporciona además un método para inhibir una ARN o ADN polimerasa vírica, que comprende poner en contacto la polimerasa (*in vitro*) con una cantidad inhibidora efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- El presente documento da a conocer además un método para tratar el cáncer en un animal, que comprende administrar en el animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 La invención proporciona además un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en la terapia médica (por ejemplo para la utilización en el tratamiento de una infección vírica o para la utilización en el tratamiento del cáncer).
- 30 La invención proporciona además la utilización de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una infección vírica en un animal (por ejemplo un ser humano).
- 35 La invención proporciona además la utilización de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento que resulte útil para tratar el cáncer en un animal (por ejemplo un ser humano).
- La invención proporciona además un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en terapia.
- 40 La invención proporciona además un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección vírica en un animal (por ejemplo un ser humano).
- 45 La invención proporciona además un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer en un animal (por ejemplo un ser humano).
- El presente documento da a conocer además un método para el tratamiento de una infección vírica en un animal, que comprende administrar en el animal una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición de la invención.
- 50 En determinadas formas de realización, la infección vírica se selecciona de entre el grupo que consiste en: hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la poliomielitis, virus de Coxsackie A y B, virus Rhino, virus Echo, virus de la viruela, virus ébola y virus del Nilo Occidental.
- 55 En determinadas formas de realización la infección vírica es por VHC.
- En determinadas formas de realización el método comprende además la administración en el animal uno o más inhibidores adicionales de polimerasa de VHC.
- 60 En determinadas formas de realización, el método comprende además la administración en el animal de uno o más inhibidores de proteasa.
- En determinadas formas de realización, el método comprende además la administración de ribavirina en el animal.
- 65 En determinadas formas de realización, el método comprende además administrar interferón- $\alpha$  o interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ) en el animal.

El presente documento da a conocer además un método para el tratamiento del cáncer en un animal, que comprende administrar en el animal una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición de la invención.

5 En determinadas formas de realización se administran uno o más agentes anticancerosos adicionales.

En determinadas formas de realización el animal es un ser humano.

En determinadas formas de realización la polimerasa vírica es una RdRp.

10 La invención proporciona además nuevos productos intermedios sintéticos y métodos sintéticos que se dan a conocer en la presente memoria como útiles para preparar compuestos de fórmula I. Algunos compuestos de fórmula I pueden utilizarse como productos intermedios sintéticos para preparar otros compuestos de fórmula I.

## 15 Definiciones

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto de la presente invención derivado de sales, ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de ácidos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los ácidos hidrocórico, 20 hidrobromico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalén-2-sulfónico, trifluoroacético y bencenosulfónico. Entre las sales derivadas de bases apropiadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, álcalis tales como el sodio y el amonio.

25 Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" tal como se utilizan en la presente memoria incluyen la administración de un compuesto previamente a la aparición de síntomas clínicos de un estado patológico/afección de manera que se prevenga cualquier síntoma, así como la administración de un compuesto después de la aparición de síntomas clínicos de un estado patológico/afección de manera que se reduzca o elimine cualquier síntoma, aspecto o característica del estado patológico/afección. Dicho tratamiento no es necesario que sea absoluto para 30 resultar útil.

El término "animal" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, tales como, aunque sin limitarse a ellos, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, 35 ovejas, caballos y primates. En una forma de realización específica de la invención el animal es un ser humano.

La expresión "cantidad farmacéuticamente efectiva" en referencia al tratamiento de un estado patológico/afección se refiere a una cantidad de un compuesto solo o contenido en una composición farmacéutica que es capaz de presentar cualquier efecto positivo detectable sobre cualquier síntoma, aspecto o característica de un estado patológico/afección al administrarlo en forma de una única dosis o en múltiples dosis. Dicho efecto no es necesario que sea absoluto para resultar beneficioso. 40

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y similares. En una forma de realización específica, los grupos alquilo presentan 1 a 4 átomos de carbono y se denominan "alquilos inferiores". 45

La expresión "alquilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo que presenta entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionando dichos sustituyentes de entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, N<sub>3</sub>, carboxilo, ésteres de carboxilo, tiol, tioalquilo, 50 tioalquilo sustituido, tioarilo, tioarilo sustituido, tioheteroarilo, tioheteroarilo sustituido, tiocicloalquilo, tiocicloalquilo sustituido, tioheterocíclico, tioheterocíclico sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.

Los términos "alqueno" o "alqueno" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo alqueno con 2 a 10 átomos de carbono y que presenta por lo menos 1 sitio de insaturación alqueno. Dichos grupos se ejemplifican mediante vinil(eteno-1-ilo), alilo, but-3-en-1-ilo y similares. 55

La expresión "alqueno sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos alqueno que presentan entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionando dichos sustituyentes de entre los mencionados anteriormente para un alquilo sustituido. 60

El término "alquino" o "alquino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquino con 2 a 10 átomos de carbono y que presenta por lo menos 1 sitio de insaturación alquino. Dichos grupos se ejemplifican mediante, aunque sin limitarse a ellos, etin-1-ilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, 1-metilprop-2-in-1-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, butin-3-ilo y similares. 65

La expresión "alquinilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos alquinilo que presentan entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionando dichos sustituyentes de entre los mencionados anteriormente para un alquilo sustituido.

5 El término "alcoxi" se refiere al grupo alquil-O-.

La expresión "alcoxi sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alquil-O- sustituido.

10 El término "acilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los grupos alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)- y heterocíclico-C(O).

15 La expresión "acilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los grupos alquil-C(O)-sustituido, alquenil-C(O)- sustituido, alquinil-C(O)- sustituido, cicloalquil-C(O)- sustituido, aril-C(O)- sustituido, heteroaril-C(O) sustituido y heterocíclico-C(O)- sustituido.

20 El término "acilamino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -C(O)NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, en el que cada Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido, y los sustituyentes indicados anteriormente en la definición de alquilo sustituido.

25 El término "aciloxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O-sustituido, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- sustituido, alquinil-C(O)O-, alquinil-C(O)O- sustituido, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- sustituido, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- sustituido, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- sustituido, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico-C(O)O- sustituido.

30 El término "oxiacilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los grupos alquil-OC(O)-, alquil-OC(O)-sustituido, alquenil-OC(O)-, alquenil-OC(O)- sustituido, alquinil-OC(O)-, alquinil-OC(O)- sustituido, aril-OC(O)-, aril-OC(O)- sustituido, cicloalquil-OC(O)-, cicloalquil-OC(O)- sustituido, heteroaril-OC(O)-, heteroaril-OC(O)- sustituido, heterocíclico-OC(O)- y heterocíclico-OC(O)- sustituido.

35 El término "amino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

La expresión "amino sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, en el que Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son tal como se ha indicado anteriormente, en la definición de acilamino, con la condición de que Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> no sean ambos hidrógeno.

40 El término "aminoacilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los grupos -NZ<sub>3</sub>C(O)alquilo, alquilo -NZ<sub>3</sub>C(O)-sustituido, -NZ<sub>3</sub>C(O)cicloalquilo, cicloalquilo -NZ<sub>3</sub>C(O)-sustituido, -NZ<sub>3</sub>C(O)alquenilo, alquenilo -NZ<sub>3</sub>C(O)-sustituido, -NZ<sub>3</sub>C(O)alquinilo, alquinilo -NZ<sub>3</sub>C(O)-sustituido, -NZ<sub>3</sub>C(O)arilo, arilo -NZ<sub>3</sub>C(O)-sustituido, -NZ<sub>3</sub>C(O)heteroarilo, heteroarilo -NZ<sub>3</sub>C(O)-sustituido, -NZ<sub>3</sub>C(O)heterocíclico y heterocíclico -NZ<sub>3</sub>C(O)-sustituido, en los que Z<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo.

45 El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo cíclico aromático monovalente con 6 a 14 átomos de carbono que presenta un único anillo (por ejemplo fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo naftilo o antrilo), los cuales pueden ser aromáticos o no. Entre los arilos ejemplificativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo y naftilo.

50 La expresión "arilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos arilo que se han sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido, y aquellos sustituyentes indicados anteriormente en la definición de alquilo sustituido.

55 El término "ariloxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo aril-O-, que incluye, a título de ejemplo no limitativo, fenoxi, naftoxi y similares.

La expresión "ariloxi sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos aril-O- sustituidos.

El término "carboxilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a -COOH o sales del mismo.

60 La expresión "ésteres de carboxilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, alquilo -C(O)-o-sustituido, -C(O)O-arilo y arilo -C(O)O-sustituido.

65 El término "cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo cíclico saturado o insaturado, tales como aquellos que contienen 1 a 3 anillos y 3 a 7 carbonos en cada anillo. Entre los grupos ejemplificativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

La expresión "cicloalquilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un cicloalquilo que presenta entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo(=O), tioxo (=S), alquilo, alquilo sustituido y aquellos sustituyentes indicados en la definición de alquilo sustituido.

5 El término "cicloalcoxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos -O-cicloalquilo.

La expresión "cicloalcoxi sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos cicloalquilo -O-sustituídos.

10 El término "formilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a HC(O)-.

El término "halógeno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

15 El término "heteroarilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los heteroátomos de azufre y nitrógeno también pueden encontrarse presentes en sus formas oxidadas. Dichos grupos heteroarilo pueden presentar un único anillo (por ejemplo piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo indolizínilo o benzotienilo), en los que los anillos condensados pueden ser o no aromáticos y/o contener un heteroátomo. Entre los grupos heteroarilo ejemplificativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piridilo, pirrolilo, tienilo, indolilo, tiofenilo y furilo.

20 La expresión "heteroarilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos heteroarilo que se encuentran sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el mismo grupo de sustituyentes definido para arilo sustituido.

25 El término "heteroariloxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -O-heteroarilo.

La expresión "heteroariloxi sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo heteroarilo O-sustituido.

30 El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo saturado o insaturado (aunque no heteroarilo) que presenta un único anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y con 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, dentro del anillo en el que, en sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión sea mediante el anillo heterocíclico. Los heteroátomos azufre y nitrógeno también pueden encontrarse presentes en sus formas oxidadas.

35 La expresión "heterociclo sustituido" o "heterocíclico sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" se refiere a grupos heterociclo que se sustituyen con 1 a 3 de los mismos sustituyentes definidos para el arilo sustituido.

40 Entre los ejemplos de heterociclos y heteroarilos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, 45 piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofurano y similares.

50 El término "heterociclioxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -O-heterocíclico.

La expresión "heterociclioxi sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo heterocíclico O-sustituido.

55 El término "fosfato" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los grupos -OP(O)(OH)<sub>2</sub> (monofosfato o fosfo), -OP(O)(OH)OP(O)(OH)<sub>2</sub> (difosfato o difosfo) y -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)<sub>2</sub> (trifosfato o trifosfo) o sales de los mismos, incluyendo sales parciales de los mismos. Se entiende que el oxígeno inicial del monofosfato, difosfato y trifosfato puede incluir el átomo de oxígeno de un azúcar.

60 La expresión "ésteres de fosfato" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos monofosfato, difosfato y trifosfato indicados anteriormente, en el que uno o más de los grupos hidroxilo se sustituyen por un grupo alcoxi.

65 El término "fosfonato" se refiere a los grupos -OP(O)(Z<sub>4</sub>)(OH) o -OP(O)(Z<sub>4</sub>)(OZ<sub>4</sub>) o sales de los mismos, incluyendo sales parciales de los mismos, en los que cada Z<sub>4</sub> se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, ácido carboxílico y éster de carboxilo. Se entiende que el oxígeno inicial del fosfonato puede incluir el oxígeno de un azúcar.

El término "tioI" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -SH.

El término "tioalquilo" o "alquiltioéter" o "tioalcoxi" se refiere al grupo -S-alquilo.

5 La expresión "tioalquilo sustituido" o "alquiltioéter sustituido" o "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo alquilo -S-sustituido.

El término "tiocicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo S-cicloalquilo.

10 La expresión "tiocicloalquilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo cicloalquilo S-sustituido.

El término "tioarilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -S-arilo.

15 La expresión "tioarilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo arilo S-sustituido.

El término "tioheteroarilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -S-heteroarilo.

20 La expresión "tioheteroarilo sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo heteroarilo S-sustituido.

El término "tioheterocíclico" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo -S-heterocíclico.

25 La expresión "tioheterocíclico sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo heterocíclico -S-sustituido.

El término "alquilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alquil-(C=O)-.

30 El término "alquenilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alquenil-(C=O)-.

El término "alcoxicarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alcoxi-(C=O)-.

El término "cicloalquilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo cicloalquil-(C=O)-.

35 El término "cicloalcoxicarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo cicloalcoxi-(C=O)-.

El término "arilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo aril-(C=O)-.

40 El término "ariloxicarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo ariloxi-(C=O)-.

El término "heteroarilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo heteroaril-(C=O)-.

El término "heteroariloxicarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo heteroariloxi-(C=O)-.

45 El término "alquilamino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alquil-NH-.

El término "alquilcarboniloxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alquil-(C=O)-O-.

50 El término "alquiloxicarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alcoxi-(C=O)-.

El término "alquilaminocarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo alquil-NH-(C=O)-.

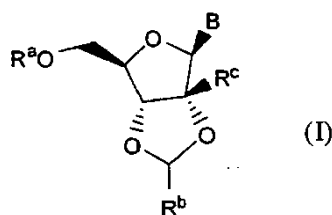
55 La expresión "cadena lateral de aminoácidos" se refiere al sustituyente  $Z_7$  de los  $\alpha$ -aminoácidos de fórmula  $Z_6\text{NHCH}(Z_7)\text{COOH}$ , en la que  $Z_7$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y arilo, y  $Z_6$  es hidrógeno o conjuntamente con  $Z_7$  y los átomos de nitrógeno y carbono unidos al mismo, respectivamente, forman un anillo heterocíclico. En una forma de realización, la cadena lateral de  $\alpha$ -aminoácidos es la cadena lateral de uno de los veinte L-aminoácidos naturales.

60 Los sacáridos indicados en la presente memoria pueden encontrarse en la configuración D o L.

#### Compuestos de fórmula I

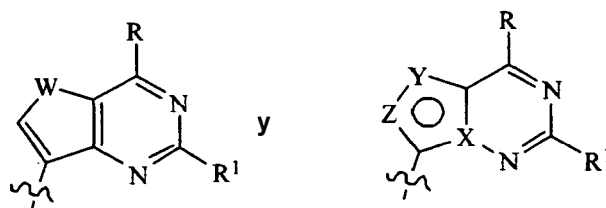
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención, que es un compuesto de fórmula I:





en la que:  
B se selecciona de entre:

5



W es O, S o NH,

10 X es N, Y es N y Z es CH, o X es N, Y es CR<sup>23</sup> y Z es CH, o X es C, Y es CR<sup>23</sup> y Z es O,

R es OR<sub>3</sub>, SR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(NHR<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-arilo, Cl, F, Br, I, CN, COOR<sub>3</sub>, CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NHC(=NR<sub>3</sub>)NHR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>OR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>NO, NHCONHR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>N=NR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>N=CHR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NR<sub>3</sub>C(S)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NR<sub>3</sub>C(O)OR<sub>4</sub>, CH=N-OR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, O-C(O)R<sub>3</sub>, OC(O)-OR<sub>3</sub>, ONH-C(O)O-alquilo, ONHC(O)O-arilo, ONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, SNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, S-ONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, y

R<sup>23</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, CH=CF<sub>2</sub>, CH(=NR<sub>3</sub>)OR<sub>4</sub>, CHO, CH=CH-OCH<sub>3</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NHCSNH<sub>2</sub>, CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub>, alquilamino, dialquilamino, halógeno, (1,3-oxazol-2-ilo), (1,3-oxazol-5-ilo), (1,3-tiazol-2-ilo), (imidazol-2-ilo), (2-oxo[1,3]ditiol-4-ilo), (furán-2-ilo), (2H[1,2,3]triazol-4-ilo), C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, C(=NOH)NH<sub>2</sub>, acilo, acilo sustituido, OR<sub>3</sub>, C(=NR<sub>3</sub>)R<sub>4</sub>, CH=NNH<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, CH=NOR<sub>3</sub>, CH(OR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, B(OR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C≡C(=O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o N(=NHNH<sub>2</sub>)NHNH<sub>2</sub>, o R y R<sub>23</sub> conjuntamente con átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

25 n es 0 a 5,

R<sub>1</sub> es H, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, Cl, F, OR<sub>3</sub>, SR<sub>3</sub>, NHCOR<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NHCONHR<sub>3</sub>, CN, alquilo, arilo, ONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o NR<sub>3</sub>C(O)OR<sub>4</sub>,

30 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo sustituido, acilo, acilo sustituido, SO<sub>2</sub>-alquilo y NO, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino o tiomorfolino, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino o tiomorfolino,

35 R<sub>a</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C<sub>1-16</sub>, alquenilcarbonilo C<sub>2-18</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquiloxicarbonilo C<sub>3-6</sub>, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxicarbonilo, un residuo aminoacilo de fórmula estructural -C(=O)CH(R<sup>11</sup>)NH-R<sup>12</sup>, o un residuo de fórmula estructural -P(=O)(O-Ar)-NHCH(R<sup>13</sup>)-C(=O)OR<sup>14</sup>, en la que alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo y cicloalquiloxicarbonilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub> y di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino y en la que arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo y heteroariloxicarbonilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R<sub>9</sub>,

45 Ar es fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, amino, carboxilo, trifluorometilo, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, amino, fenilo, carboxilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>,

R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub> o fenilalquilo C<sub>0-2</sub>,

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, benzoilo, alquiloxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, fenil-alquiloxycarbonilo C<sub>0-2</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilaminocarbonilo C<sub>0-2</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o fenilalquilsulfonilo C<sub>0-2</sub>,

5 R<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo, en el que alquilo se encuentra no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, amino, carboxi, carbamoilo, guanidino, mercapto, metililo, 1H-imidazolilo y 1H-indol-3-ilo, y en el que fenilo y bencilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y metoxi,

10 R<sub>14</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo o bencilo, en el que alquilo y cicloalquilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y en el que fenilo y bencilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo; R<sup>b</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo y heteroarilo, en el que alquilo y cicloalquilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, carboxi y alcoxi C<sub>1-4</sub>, y arilo y heteroarilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>9</sup>, y

20 R<sub>c</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno y alquino, en el que cada alquilo, alqueno y alquino se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, amino, hidroxilo y alcoxi,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una forma de realización específica de la invención W es O.

En una forma de realización específica de la invención W es S.

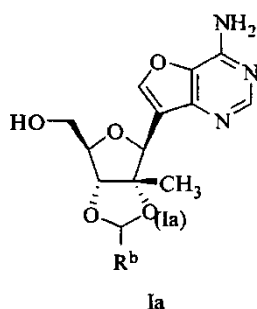
30 En una forma de realización específica de la invención, R es OR<sub>3</sub>, Cl, SR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o NR<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

En una forma de realización específica de la invención, R es hidroxilo, cloro, metoxi, mercapto, amino, metilamino, isopropilamino, propilamino, etilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, 2-aminoetilamino, 1-(2-hidroxi-etil)hidrazino, hidrazino, 1-metilhidrazino, azetidino o pirrolidino.

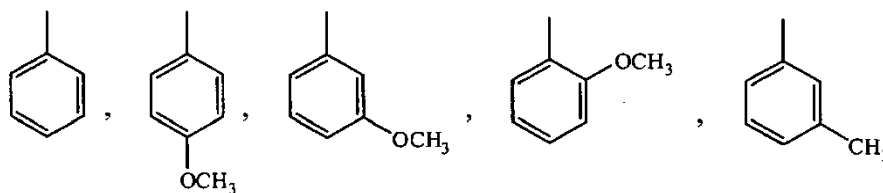
35 En una forma de realización específica de la invención R<sup>1</sup> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

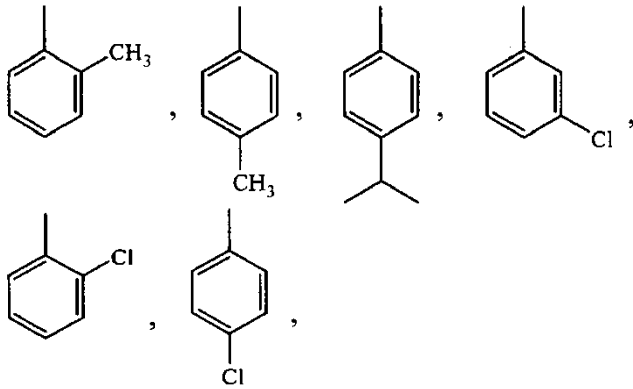
En una forma de realización específica de la invención R<sup>23</sup> es H.

40 En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula la:

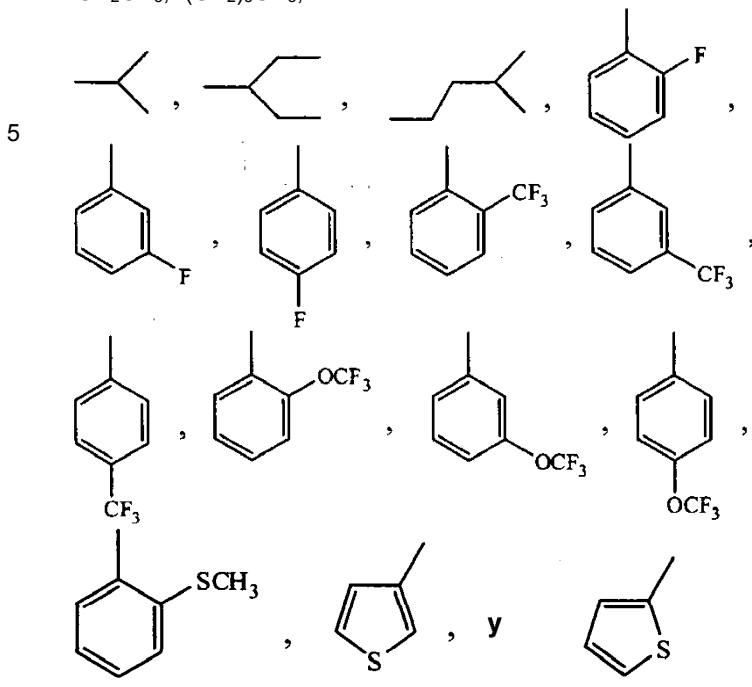


en la que R<sup>b</sup> se selecciona de entre:



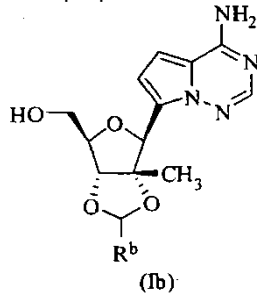


-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>,

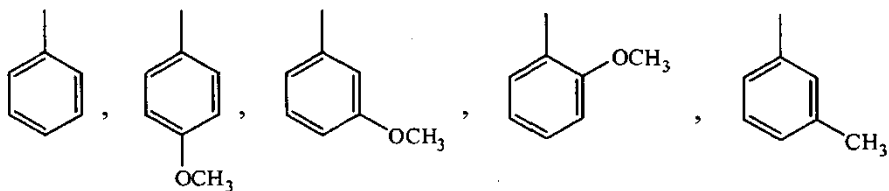


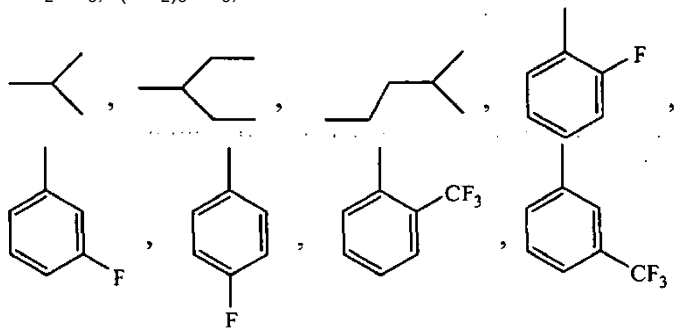
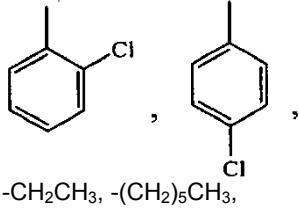
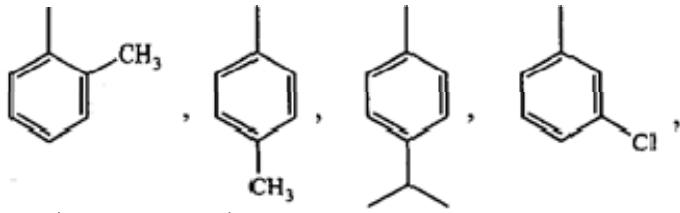
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula Ib:

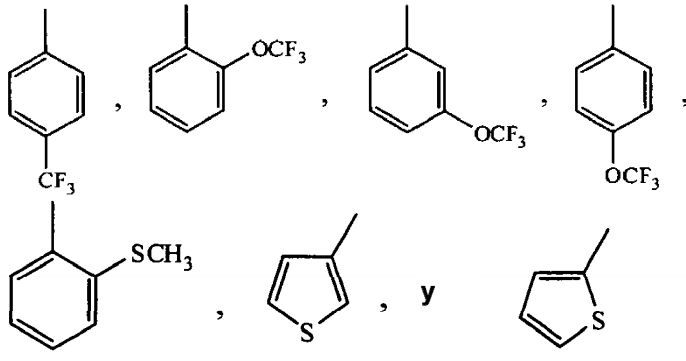


15 en la que R<sup>b</sup> se selecciona de entre:





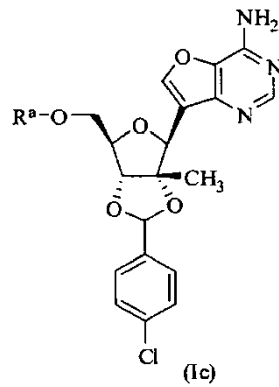
5



;

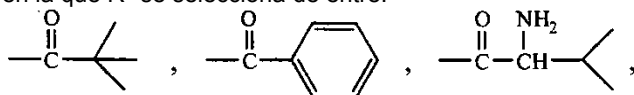
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

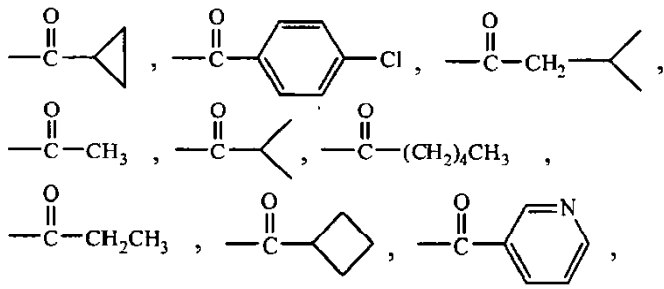
En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



15

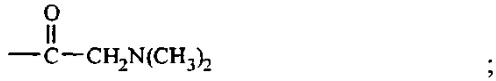
en la que R<sup>a</sup> se selecciona de entre:





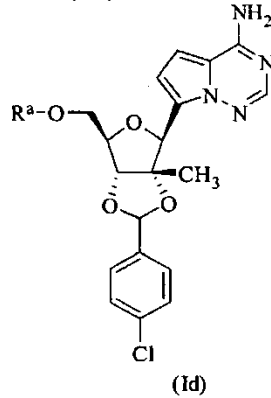
y

5

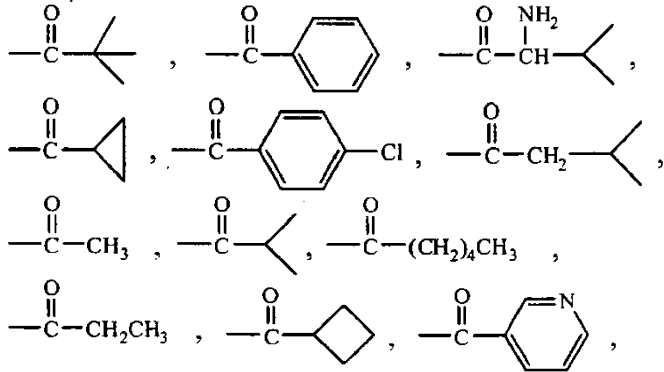


o una sal farmacéutica del mismo.

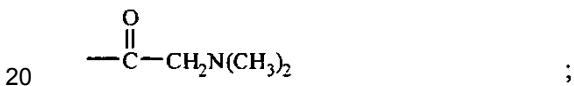
10 En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (Id):



en la que R<sup>a</sup> se selecciona de entre:

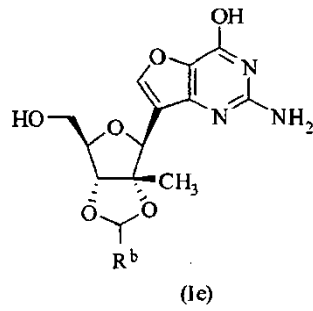


y

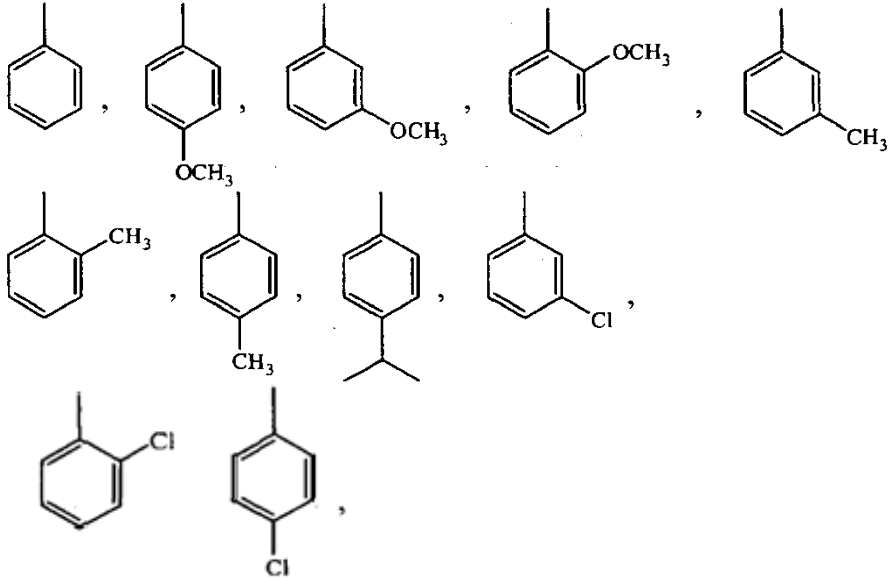


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula Ie:

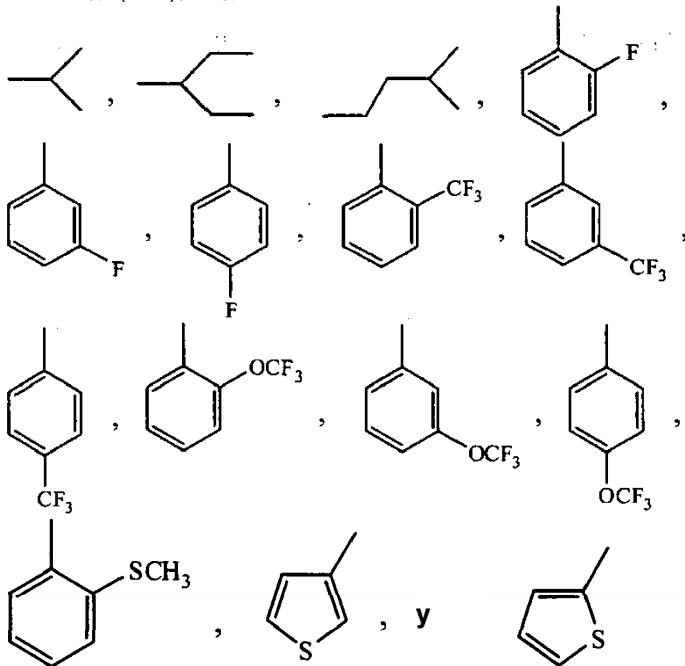


en la que R<sup>b</sup> se selecciona de entre:



5

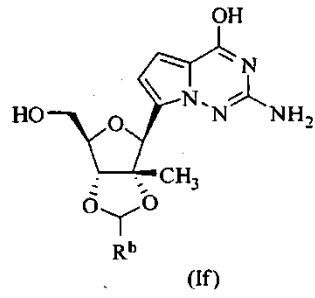
-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>,



10

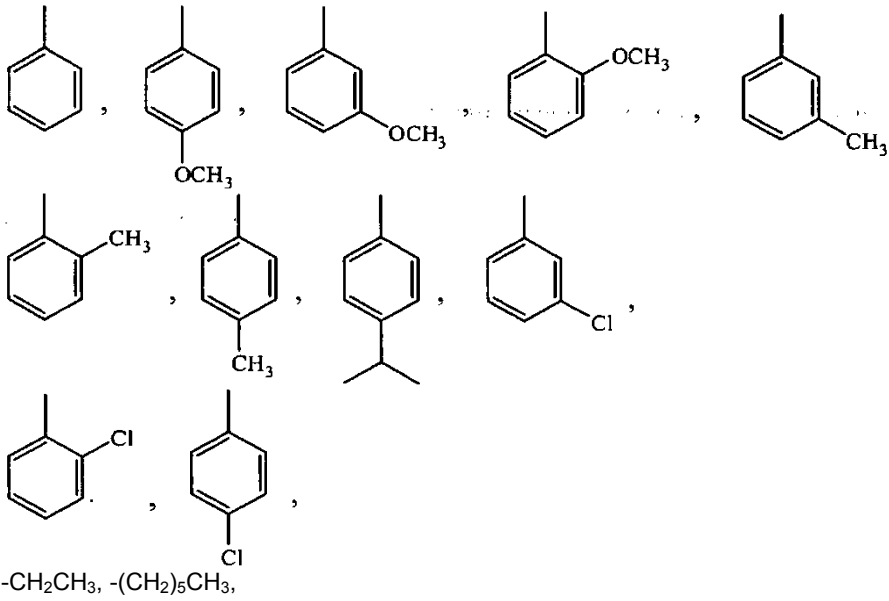
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula If:

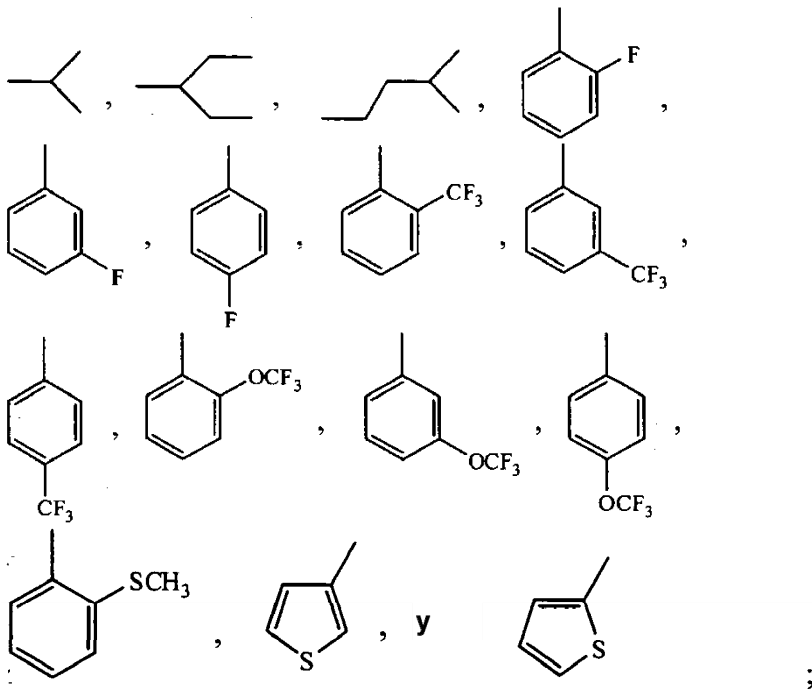


en la que R<sub>b</sub> se selecciona de entre:

5



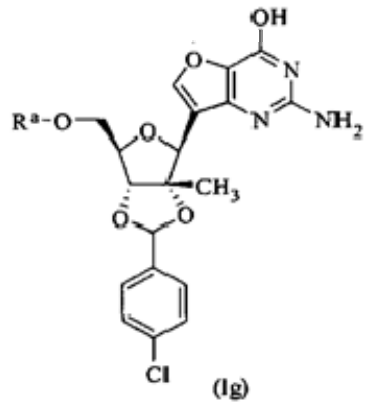
10



15

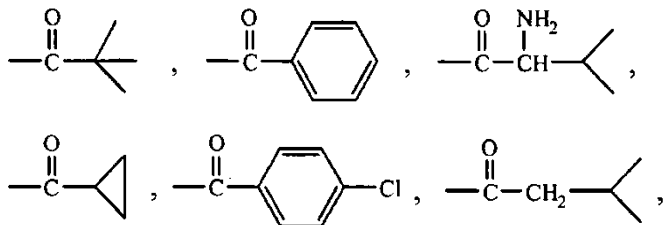
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ig):

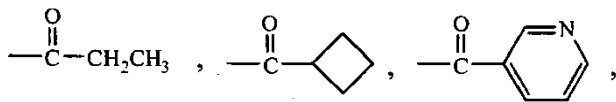
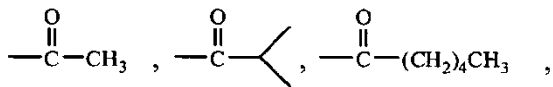


en la que R<sub>a</sub> se selecciona de entre:

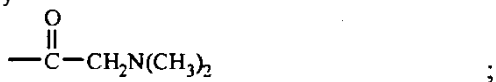
5



10



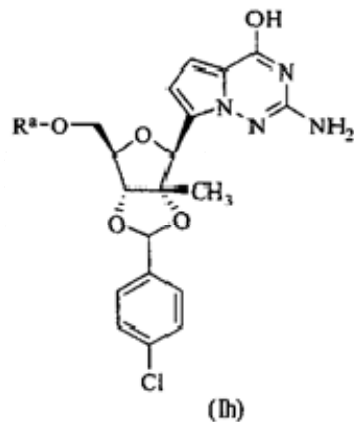
y



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

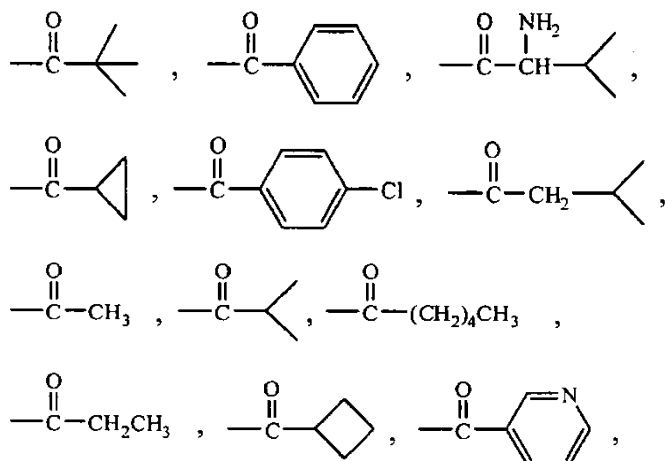
En una forma de realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ih):



20

en la que R<sup>a</sup> se selecciona de entre





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### 15 Isómeros y formas físicas

El experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención que presentan un centro quiral pueden existir y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo. Debe apreciarse que la presente invención comprende cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención (por ejemplo un compuesto de fórmula I), que presenta las propiedades útiles indicadas en la presente memoria, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materias primas ópticamente activas, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad antivírica o anticáncer utilizando los ensayos estándares indicados en la presente memoria o utilizando otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica. Aunque la invención incluye todas las formas isoméricas de los compuestos indicados en la presente memoria, una forma de realización de la invención proporciona compuestos que presentan la estereoquímica absoluta ilustrada en los ejemplos, a continuación en la presente memoria.

#### 30 Composiciones farmacéuticas, modos de administración y métodos de tratamiento

La presente exposición proporciona compuestos de fórmula general (I) tal como se ha detallado anteriormente que son inhibidores de las ADN y/o ARN polimerasas víricas y agentes anticancerosos. Diversas formas de ADN y ARN polimerasas víricas son inhibidas por los compuestos dados a conocer, tales como, aunque sin limitarse a ellas, las RdRp víricas. Por lo tanto, los compuestos de la presente exposición presentan utilidad en el tratamiento y/o prevención de infecciones víricas en un huésped y en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de estados patológicos y/o afecciones causadas o relacionadas con dichas infecciones víricas. En una forma de realización, los compuestos resultan útiles en el tratamiento y/o prevención anteriormente indicado mediante la inhibición de las ARN y ADN polimerasas víricas. Entre dichos agentes víricos se incluyen, aunque sin limitación, los virus de la hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la poliomeilitis, virus de Coxsackie A y B, virus Rhino, virus Echo, virus de la viruela, virus del Ébola y virus del Nilo Occidental. En una forma de realización particular, el agente causante de la infección vírica es un flavivirus.

La presente exposición proporciona un compuesto de fórmula general (I) y una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se indica en la presente memoria. Dichos compuestos y/o composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición en la que resulta deseable inhibir las ARN y ADN polimerasas víricas. Dichas composiciones farmacéuticas también pueden comprender un portador farmacéuticamente aceptable y otros ingredientes conocidos en la técnica, o puede comprender únicamente un compuesto de fórmula general (I).

Los portadores farmacéuticamente aceptables indicados en la presente memoria, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, vehículos, adyuvantes, excipientes o diluyentes, son bien conocidos por el experto en la materia. Típicamente, el portador farmacéuticamente aceptable es químicamente inerte frente a los compuestos activos y no presenta

efectos secundarios perjudiciales o toxicidad bajo las condiciones de utilización. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir polímeros y matrices de polímero.

5 Los compuestos indicados en la presente invención pueden administrarse mediante cualquier método convencional disponible para la utilización conjuntamente con compuestos farmacéuticos, en forma de agentes terapéuticos individuales o en combinación con agentes terapéuticos adicionales.

10 Los compuestos indicados se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto y la dosis de la composición farmacéutica administrada evidentemente variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración, la edad, salud y peso del receptor, la severidad y estadio del estado patológico o afección, el tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia del tratamiento y el efecto deseado.

15 Puede esperarse que una dosis diaria de principio activo sea de entre aproximadamente 0,001 y 1.000 miligramos (mg) por kilogramos (kg) de peso corporal al día. En una forma de realización, la cantidad total es de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; en una forma de realización alternativa, de entre aproximadamente 1,1 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día; en todavía otra forma de realización alternativa, de entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día. Las cantidades anteriormente indicadas pueden administrarse en forma de una serie de dosis más pequeñas durante un periodo de tiempo, si se desea. La cantidad farmacéuticamente aceptable puede calcularse basándose en el peso del compuesto parental que debe administrarse. En el caso de que la sal o profármaco muestra actividad por sí mismo, la cantidad farmacéuticamente efectiva puede estimarse tal como anteriormente utilizando el peso de la sal o profármaco, o mediante otros medios conocidos por el experto en la materia. La dosis de principio activo puede administrarse en un régimen diferente del diario si se desea.

25 La cantidad total del compuesto administrado también se determinará a partir de la vía, programación y frecuencia de administración, así como a partir de la existencia, naturaleza y grado de cualesquier efectos secundarios negativos que podrían acompañar a la administración del compuesto y el efecto fisiológico deseado. El experto en la materia apreciará que diversas afecciones o estados patológicos, en particular afecciones o estados patológicos crónicos, pueden requerir un tratamiento prolongado que implique múltiples administraciones.

30 Las formas de dosificación de las composiciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria (formas de las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración) contienen entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 3.000 mg de principio activo (es decir, los compuestos dados a conocer) en cada unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo habitualmente se encontrará presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,5% y 95% en peso basado en el peso total de la composición. Pueden administrarse múltiples formas de dosificación como parte de un único tratamiento. El principio activo puede administrarse con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas pico del principio activo de entre aproximadamente 0,2 y 70  $\mu\text{M}$  o de entre aproximadamente 1,0 y 10  $\mu\text{M}$ .

40 El principio activo puede administrarse por vía oral en formas de dosificación sólida, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquida, tales como elixires, jarabes y suspensiones. También puede administrarse por vía parenteral, en formas de dosificación líquida estéril. El principio activo también puede administrarse por vía intranasal (gotas nasales) o mediante inhalación por el sistema pulmonar, tal como mediante inhaladores de dosis medida basados en propelentes o dispositivos de inhalación de polvos secos. Otras formas de dosificación son potencialmente posibles, tales como la administración transdérmica, mediante mecanismos de parche o pomadas.

50 Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden incluir: (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad farmacéuticamente aceptable del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad farmacéuticamente efectiva predeterminada del principio activo, en forma de sólido o gránulos, (c) polvos, (d) suspensiones en un líquido apropiado, y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina y los alcoholes polietileno, con o sin la adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Las formas de cápsula pueden ser del tipo ordinario de cáscara de gelatina dura o blanda que contienen, por ejemplo, surfactantes, lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de los siguientes: lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y portadores farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el principio activo en un saborizante, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; emulsiones y geles que contienen, además del principio activo, portadores tales como los conocidos de la técnica.

65

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen las soluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del paciente, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizadores, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de sacarído relacionadas; un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, tales como poli(etilenglicol) 400, glicerol cetales tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metanol; éteres, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Entre los aceites, los cuales pueden utilizarse en formulaciones parenterales, se incluyen vaselina, y aceites animales, vegetales o sintéticos. Entre los ejemplos específicos de aceites se incluyen los de cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, petrolato y minerales. Entre los ácidos grasos adecuados para la utilización en formulaciones parenterales se incluyen el ácido oleico, el ácido esteárico y el ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácido graso adecuados. Entre los jabones adecuados para la utilización en formulaciones parenterales se incluyen metal alcalino graso, amonio y sales trietanolamina, y entre los detergentes adecuados se incluyen: (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, alquilo, olefina, éter y sulfatos de monoglicérido y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasos, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfotéricos tales como, por ejemplo,  $\beta$ -aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario 2-alquilimidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales típicamente contienen entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso del principio activo en solución. En dichas formulaciones pueden utilizarse conservantes y tampones adecuados. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más surfactantes no iónicos que presenten un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de surfactante en dichas formulaciones se encuentra comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. Entre los surfactantes adecuados se incluyen ésteres de ácido graso de polietilén-sorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de elevado peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados mediante la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables también son bien conocidos por el experto en la materia. La elección de excipiente estará determinada en parte por el compuesto particular, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe una amplia diversidad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Los métodos y excipientes siguientes son meramente ejemplares y en modo alguno limitativos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables preferentemente no interfieren con la acción de los principios activos y no provocan efectos secundarios negativos. Entre los portadores y excipientes adecuados se incluyen solventes tales como agua, alcohol y propilenglicol, adsorbentes sólidos y diluyentes, agentes activos en superficie, agentes de suspensión, ligantes de tableteo, lubricantes, saborizantes y agentes colorantes.

Los compuestos de la presente invención, solos o en combinación con otros componentes adecuados, pueden prepararse como formulaciones de aerosol destinadas a la administración mediante inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden introducirse en propelentes aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano y nitrógeno. Dichas formulaciones en aerosol pueden administrarse con inhaladores de dosis medidas. También pueden formularse como farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tal como en un nebulizador o en un atomizador.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados unidos o multidosis, tal como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado seco por congelación (liofilizado) que únicamente requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo agua, para las inyecciones inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos. Los requisitos para los portadores farmacéuticamente aceptables efectivos para las composiciones inyectables son bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Ver *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, editores, 238 a 250, 1982, y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4a edición, 622 a 630, 1986.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica se incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como la gelatina y la glicerina, o la sacarosa y la acacia, así como cremas, emulsiones y geles que contienen, además del principio activo, portadores tales como los conocidos de la técnica. Además, pueden prepararse parches transdérmicos utilizando métodos conocidos de la técnica.

Además, las formulaciones adecuadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios mediante la mezcla con una diversidad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de aerosol, que contenga, además del principio activo, portadores tales como los que es conocido en la técnica que resultan apropiados.

El experto en la materia apreciará que se encuentran disponibles métodos adecuados de administración de un compuesto de la presente invención en un paciente y, aunque puede utilizarse más de una vía para administrar un compuesto particular, una vía particular puede proporcionar una reacción más inmediata y más efectiva que otra vía.

Las formas de realización útiles de formas de dosificación farmacéutica para la administración de los compuestos según la presente invención pueden ilustrarse del modo siguiente.

Se prepara un gran número de cápsulas de cáscara dura mediante el rellenado de cápsulas estándares de dos piezas de gelatina dura, cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible en agua.

Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales, de manera que la dosis unitaria sea de 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

Los comprimidos/cápsulas de liberación inmediata son formas de dosificación oral sólidas preparadas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se ingieren oralmente sin agua para la disolución y administración inmediatas de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican formando comprimidos sólidos o cápsulas mediante secado por congelación y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes, produciendo matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de gotas nasales o dosis medida y un inhalador nasal o bucal. El fármaco se administra a partir de una solución nasal en forma de una niebla fina o a partir de unos polvos en forma de un aerosol.

En una forma de realización, las enseñanzas de la presente exposición proporcionan la utilización de dichas composiciones farmacéuticas y medicamentos en un método de tratamiento de una infección vírica o para tratar un estado patológico y/o afección causada o relacionado con dicha infección vírica. En una forma de realización, el tratamiento es el resultado de la inhibición de una ARN o ADN polimerasa vírica, tal como, aunque sin limitarse a ella, una RdRp. Dicho tratamiento o inhibición no es necesario que sea completo para resultar útil. El método de tratamiento comprende las etapas que consisten en: (i) identificar un paciente que necesita dicho tratamiento, (ii) proporcionar dicha composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la invención, e (iii) administrar dicha composición farmacéutica en una cantidad farmacéuticamente efectiva para tratar la infección vírica en un paciente que necesita dicho tratamiento o para inhibir la actividad de una ARN o ADN polimerasa vírica en un paciente que necesita dicho tratamiento.

Las enseñanzas de la presente exposición dan a conocer la utilización de dichas composiciones farmacéuticas y medicamentos en un método de prevención o supresión de una infección vírica o la prevención o supresión de un estado patológico y/o afección causada o relacionada con dicha infección vírica. En una exposición, la prevención o la supresión es el resultado de la inhibición de una ARN o ADN polimerasa vírica, tal como, aunque sin limitarse a ella, una RdRp. Dicha prevención, supresión o inhibición no es necesario que sea completa para resultar útil. El método de prevención o supresión comprende las etapas de: (i) identificar un paciente que necesita dicha prevención, (ii) proporcionar dicha composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de fórmula general (I), e (iii) administrar dicha composición farmacéutica en una cantidad farmacéuticamente efectiva para prevenir o suprimir la infección vírica en un paciente que necesita dicho tratamiento o para inhibir la actividad de una ARN o ADN polimerasa vírica en un paciente que necesita dicho tratamiento.

Los métodos de tratamiento y prevención de una infección vírica o un estado patológico y/o afección causada o relacionada con dicha infección vírica puede comprender además administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de otro agente antivírico que, en particular, puede ser activa contra el VHC. Entre los agentes activos contra el VHC se

incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ribavirina, levovirina, viramidina, timosina  $\alpha$ -1, un inhibidor de la NS3 serina proteasa del VHC, un inhibidor de inosina monofosfatodeshidrogenasa, interferón- $\alpha$ , interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ), una combinación de interferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de peginterferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de interferón- $\alpha$  y levovirina, y una combinación de peginterferón- $\alpha$  y levovirina. El interferón- $\alpha$  incluye, aunque sin limitación, interferón- $\alpha$ 2a recombinante, interferón- $\alpha$ 2b, un interferón de consenso y un producto purificado de interferón- $\alpha$ .

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente exposición pueden administrarse en pacientes para prevenir y/o tratar diversos cánceres. Entre los cánceres se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, leucemias y linfomas tales como la leucemia linfocítica aguda, las leucemias no linfocíticas agudas, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielógena crónica, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no de Hodgkin y el mieloma múltiple, los tumores sólidos pediátricos tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejido blando; tumores sólidos comunes de adultos tales como el cáncer de pulmón, el cáncer de colon y recto, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, los cánceres urinarios, los cánceres uterinos, los cánceres orales, el cáncer pancreático, el melanoma y otros cánceres de piel, el cáncer de estómago, el cáncer ovárico, los tumores cerebrales, el cáncer hepático, el cáncer laríngeo, el cáncer de tiroides, el cáncer esofágico y el cáncer testicular. El cáncer puede relacionarse con una infección vírica o con una actividad de una ADN o ARN polimerasa vírica.

Los métodos de tratamiento y prevención del cáncer también pueden comprender administrar adicionalmente un agente anticanceroso en combinación con cualesquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención. Con este fin puede utilizarse cualquier agente quimioterápico adecuado. El agente quimioterápico típicamente se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, agentes hormonales y agentes misceláneos.

Entre los ejemplos de agentes quimioterápicos alquilantes se incluyen la carmustina, el clorambucilo, el cisplatino, la lomustina, la ciclofosfamida, el melfalán, la mecloretamina, la procarbazona, la tiotepa, la mostaza uracilo, la trietilenmelamina, el busulfán, el pipobromán, la estreptozocina, la ifosfamida, la dacarbazina, el carboplatino y la hexametilmelamina.

Entre los ejemplos agentes quimioterápicos que son antimetabolitos se incluyen citosina arabinósido, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexato, azaserina, tioguanina, floxuridina, fludarabina, cladribina y L-asparaginasa.

Entre los ejemplos de agentes quimioterápicos que son productos naturales se incluyen actinomicina D, bleomicina, camptotecinas, daunomicina, doxorubicina, etopósido, mitomicina C, Taxol<sup>TM</sup> (paclitaxel), taxotere, tenipósido, vincristina, vinorelbina, mitramicina, idarubicina, Mithracin<sup>TM</sup> (plicamicina) y desoxicoformicina.

Un ejemplo de un agente quimioterápico hormonal incluye tamoxifeno. Entre los ejemplos de los agentes quimioterápicos misceláneos mencionados anteriormente se incluyen mitotano, mitoxantrona, vinblastina y levamisol.

La capacidad de un compuesto de inhibir las polimerasas víricas puede evaluarse utilizando ensayos conocidos. La capacidad de un compuesto de inhibir la polimerasa NS5B del VHC puede evaluarse utilizando el ensayo siguiente.

#### Ensayo de polimerasa NS5B del VHC

Se sometió a ensayo *in vivo* un profármaco representativo (ver el Ejemplo 1) de la invención e hidroliza *in vivo* proporcionando un compuesto activo.

La actividad antivírica de los compuestos puede evaluarse (Okuse *et al.*, Antiviral Res. 65:23-34, 2005) en la línea celular de replicación estable de ADN de VHC, AVA5, derivada mediante transfección de la línea celular de hepatoblastoma humano, Huh7 (Blight *et al.*, Sci. 290:1972, 2000). Se añadieron los compuestos a cultivos en división una vez al día durante tres días. Se modificó el medio con cada adición de compuesto. Los cultivos generalmente iniciaron el ensayo a una confluencia de 30% a 50% y alcanzaron la confluencia durante el último día del tratamiento. Los niveles intracelulares de ARN del VHC y la citotoxicidad se evaluaron 24 horas después de la última dosis de compuesto.

Se utilizaron cultivos por triplicado para los niveles de ARN de VHC (en placas de 48 pocillos y de 96 pocillos) y la citotoxicidad (en placas de 96 pocillos). Un total de seis cultivos de control no tratados y cultivos por triplicado se trataron con  $\alpha$ -interferón y ribavirina sirvieron como controles positivos antivíricos y de toxicidad.

Se midieron los niveles intracelulares de ARN de VHC utilizando un método convencional de hibridación en filtro en el que los niveles de ARN de VHC se normalizaron respecto a los niveles de ARN de B-actina en cada cultivo individual (Okuse *et al.*, Antivir. Res. 65:23-34, 2005). La citotoxicidad se midió utilizando un ensayo de incorporación

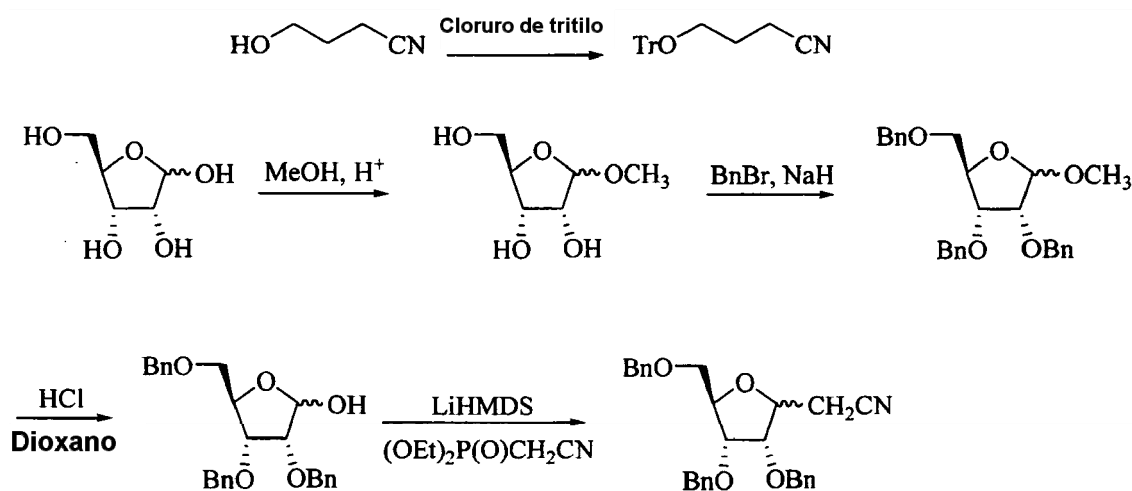
de pigmento rojo neutro (Korba y Gerin, Antivir. Res. 19:55, 1992). Los niveles de ARN de VHC en los cultivos tratados se expresan como porcentaje de los niveles medios de ARN detectados en los cultivos no tratados.

Síntesis de compuestos

5 El compuesto de fórmula I puede prepararse utilizando productos intermedios sintéticos y procedimientos sintéticos que son conocidos (por ejemplo ver la solicitud de patente PCT n° US2005/039072 y n° US2006/030549) o pueden prepararse utilizando los productos intermedios sintéticos y procedimientos sintéticos identificados en los Esquemas A1-C2 y los Ejemplos adjuntos en la presente memoria.

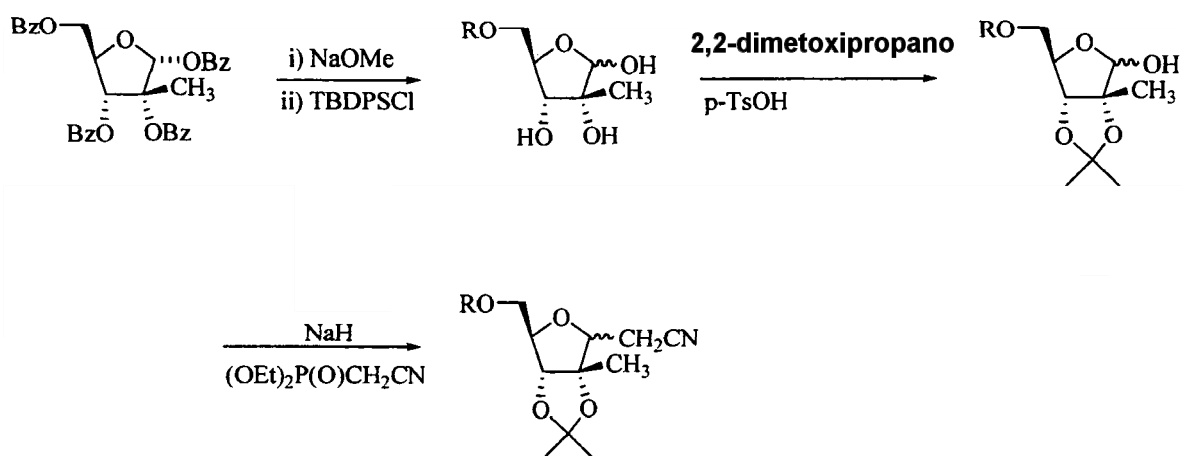
10 Preparación de compuestos R<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CN:

Esquema A-1



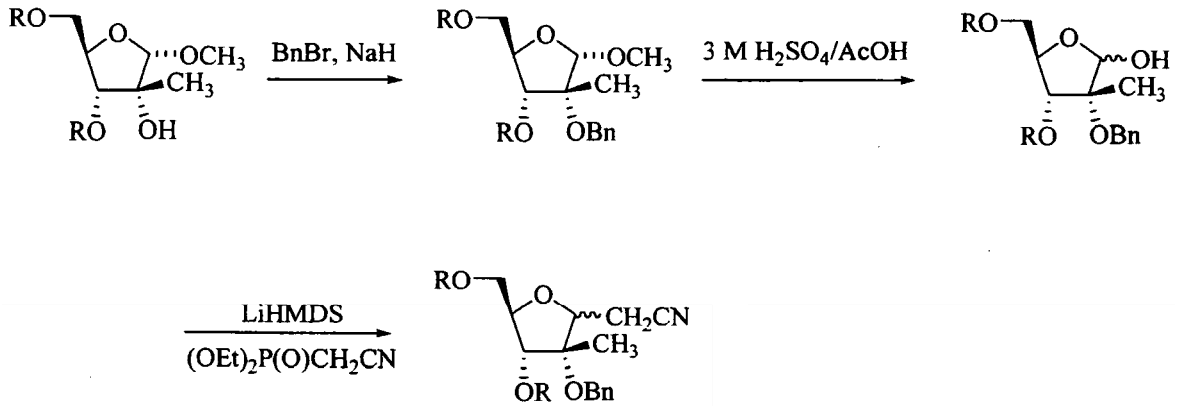
15

Esquema A-2



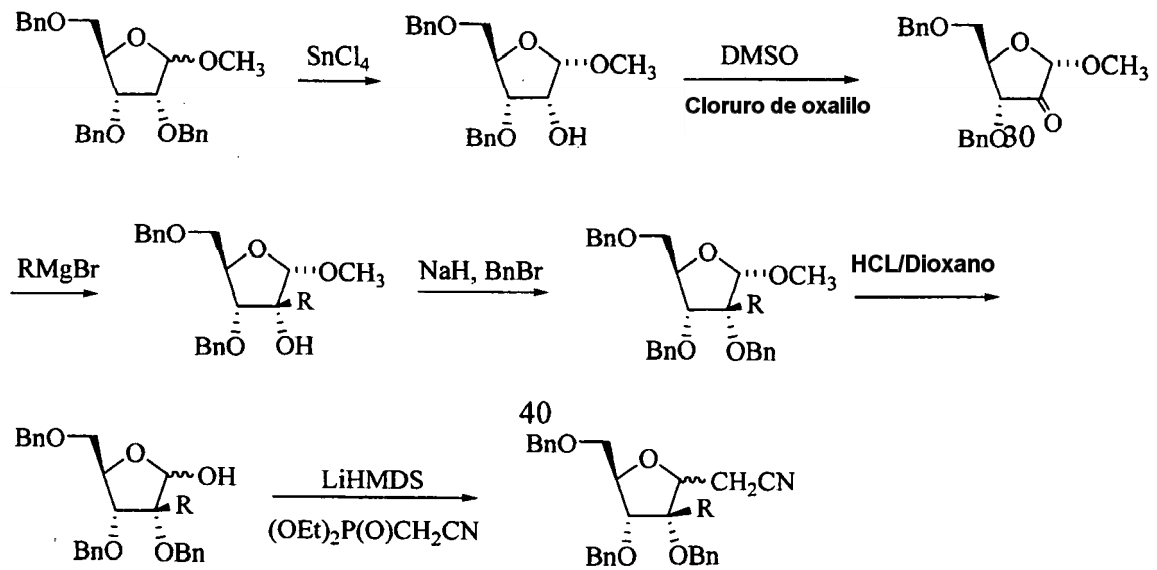
**R=terc-butildifenilsililo**

Esquema A-3



R=2,4-diclorobencilo

Esquema A-4



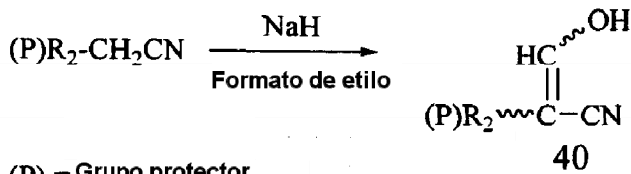
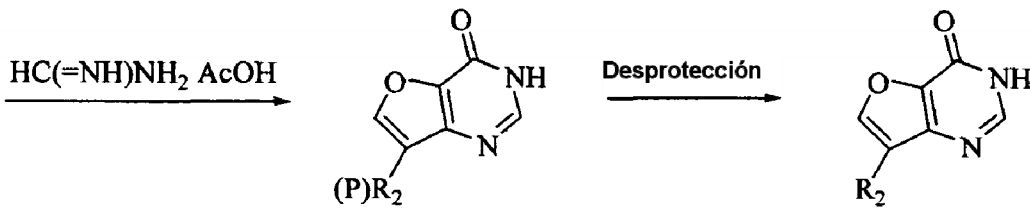
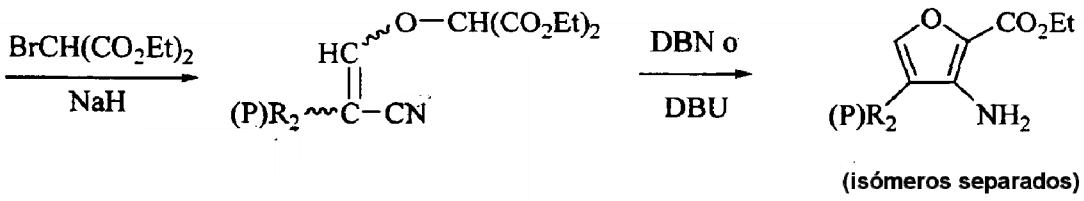
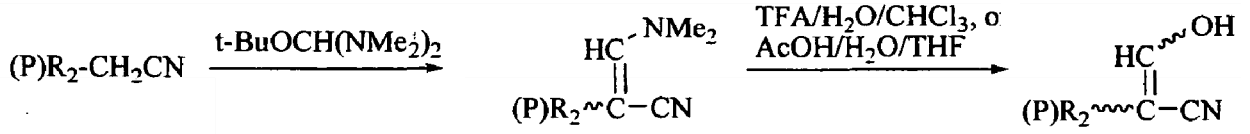
5

R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH=CH<sub>2</sub>

Preparación de compuestos a partir de productos intermedios R<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN

10 En los esquemas siguientes, R<sub>2</sub> es un grupo sacárido de nucleósido (por ejemplo un tetrahidrofuranilo sustituido). (P)R<sub>2</sub> es un grupo sacárido de nucleótido portador de uno o más grupos protectores.

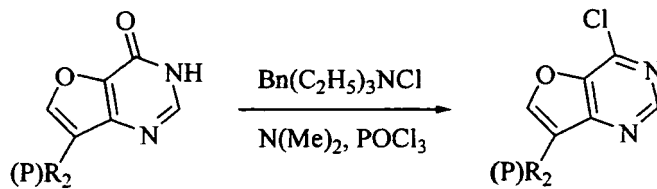
Esquema B-1



(P) = Grupo protector

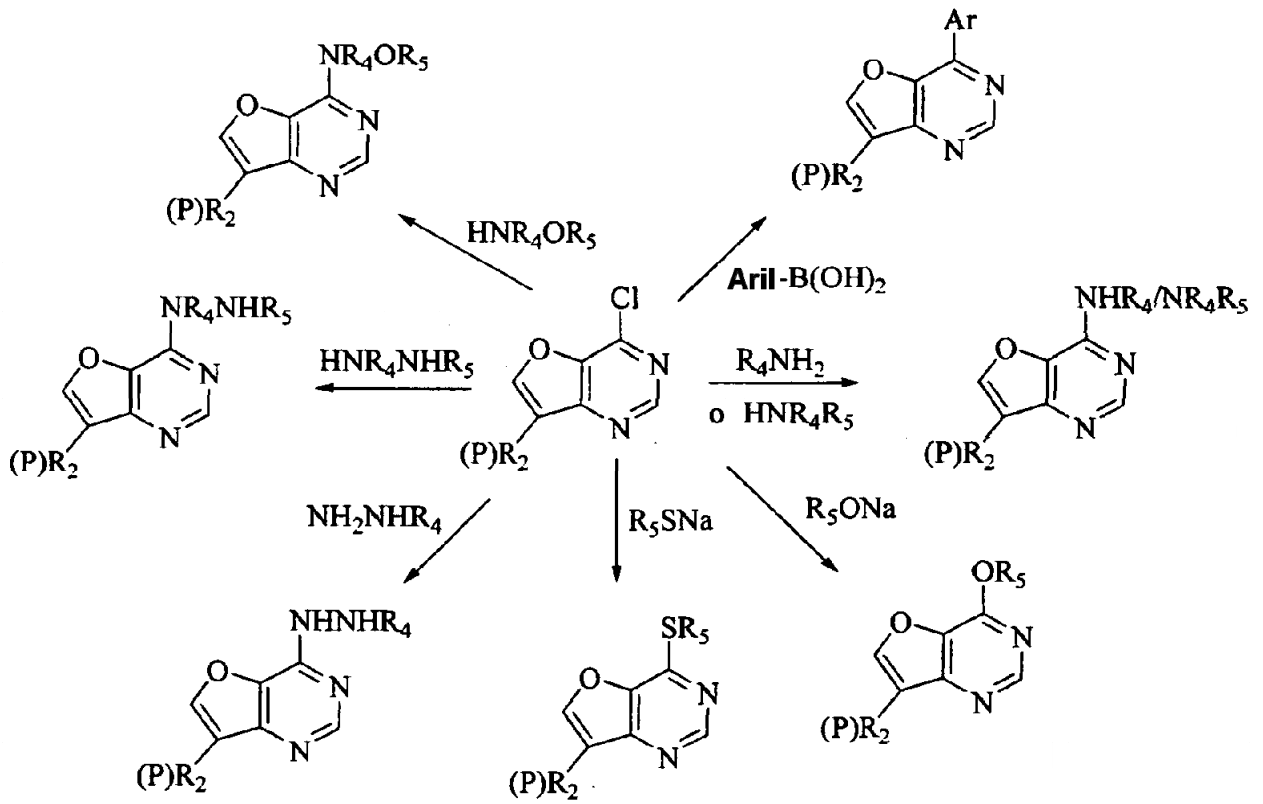
5

Esquema B-2





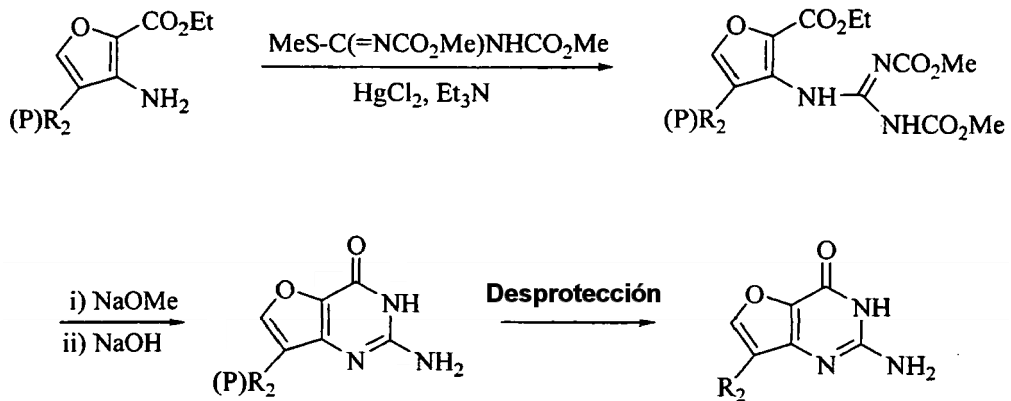
Esquema B-3



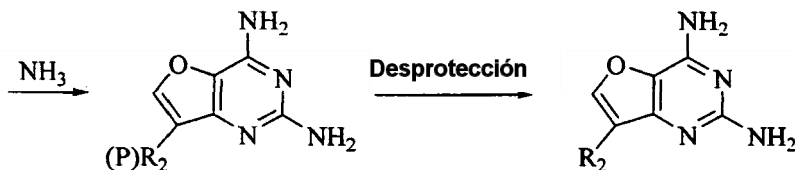
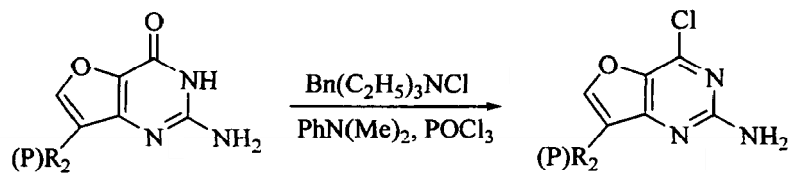
5 Desprotección de grupos protectores en R<sub>2</sub> proporciona las moléculas diana  
 NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>=azetidina, pirrolidina

R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>

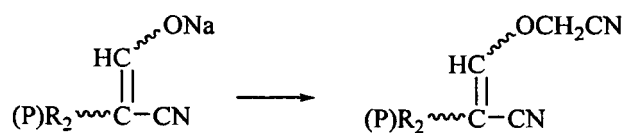
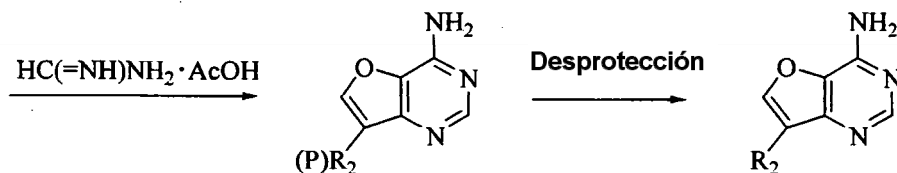
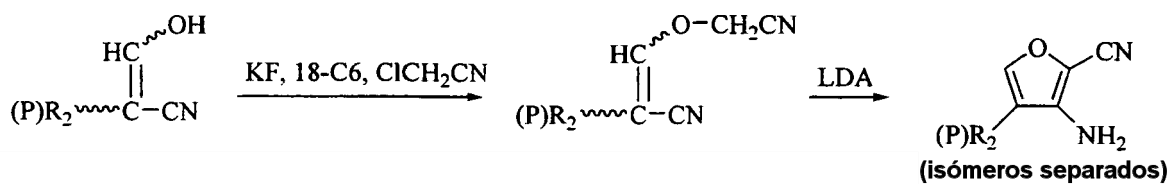
Esquema B-4



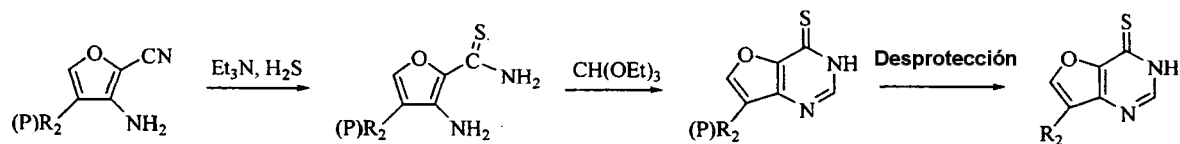
Esquema B-5



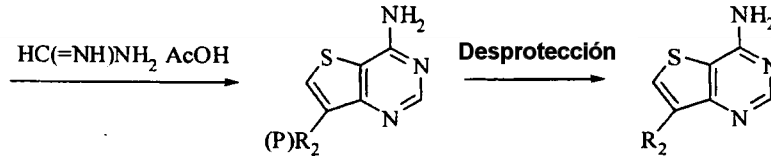
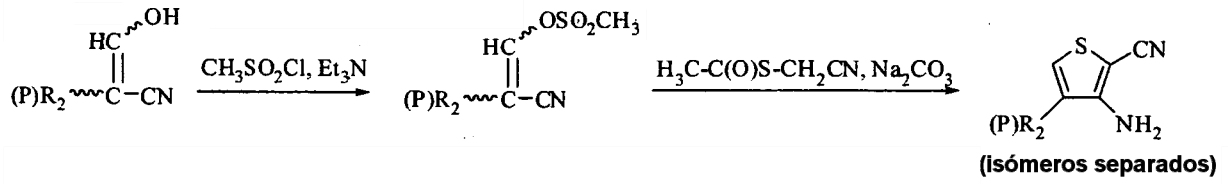
Esquema B-6



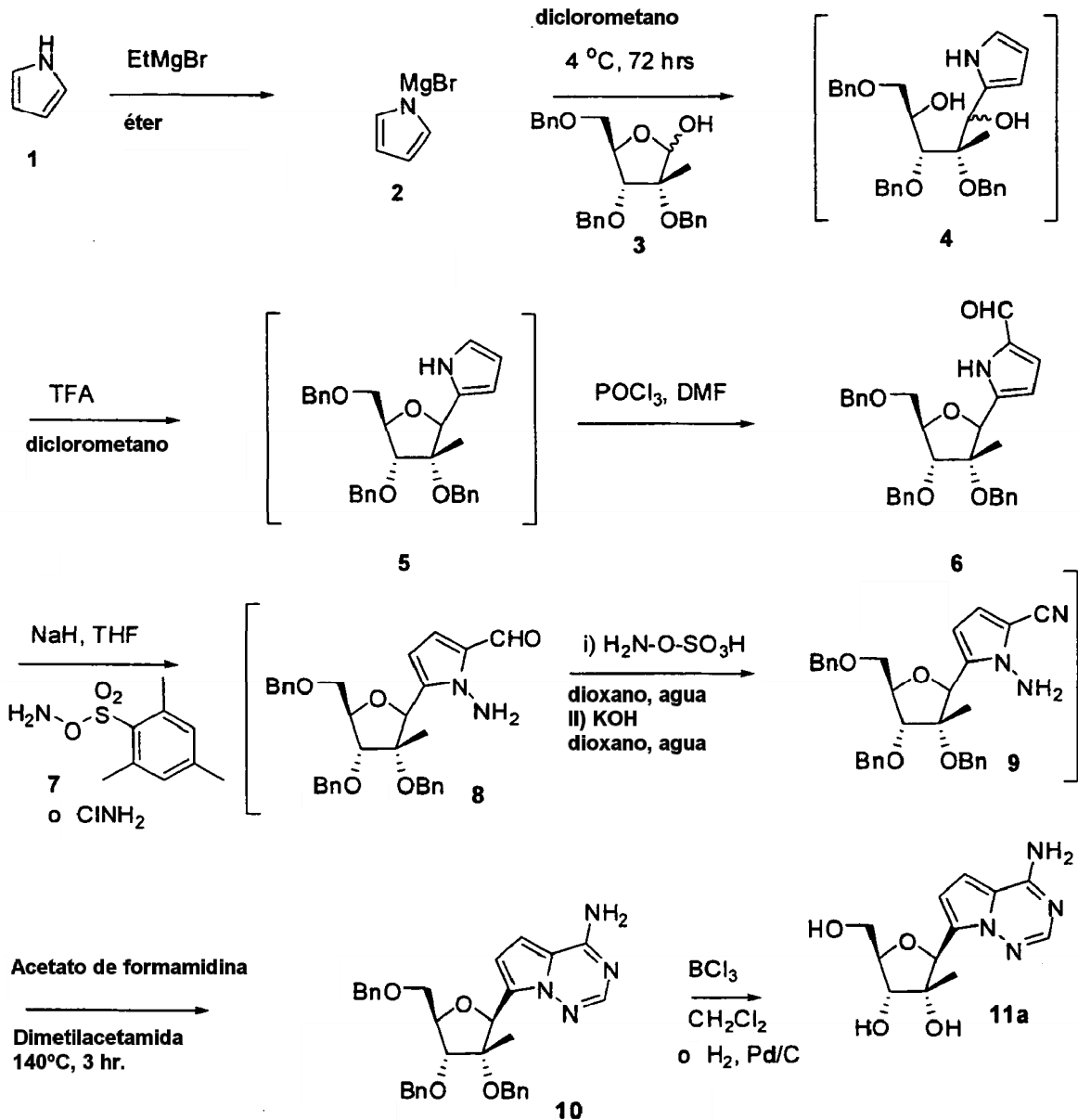
Esquema B-7



Esquema B-8



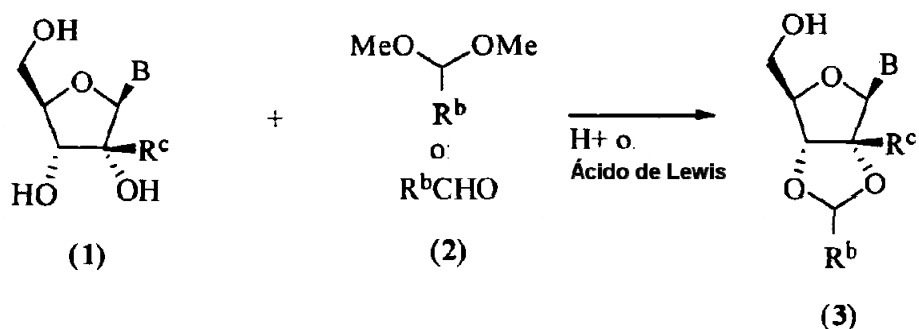
Esquema B-9



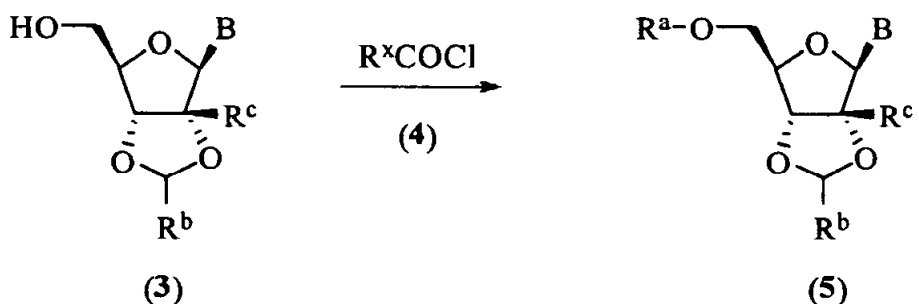
Esquema B-9

5 Se convirtió el grupo nitrilo del compuesto 9 en el Esquema B-9 en la amida correspondiente y después se ciclizó con ortoformato de trietilo, proporcionando el derivado hipoxantina correspondiente. El derivado hipoxantina se convirtió en el derivado 6-cloro y seguidamente en diversos derivados sustituidos en posición 6, tal como se ilustra en el Esquema B-3.

10 El grupo nitrilo del compuesto 9 en el Esquema B-9 también se convirtió en un éster y posteriormente en el análogo guanina correspondiente, tal como se ilustra en el Esquema B-4.

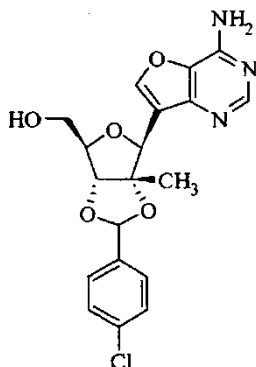
Esquema C-1

15 La reacción del nucleósido (1) con el aldehído correspondiente o diacetal del aldehído (2) en presencia de un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido de Lewis, tal como cloruro de cinc, genera el compuesto deseado (3).

20 Esquema C-2

Después, el compuesto (3) reacciona con un cloruro de ácido o anhídrido ácido en presencia de DMAP, generando la diana (5), en la que Ra se encuentra unido mediante un grupo carbonilo.

25 A continuación se ilustra la invención mediante los Ejemplos no limitativos siguientes.

**Ejemplo 1**

((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-Aminofuro[3,2-d]pirimidín-7-il)-2-(4-clorofenil)-6a-metil-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol

5 Se trató una suspensión de (2S,3R,4R,5R)-2-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidín-7-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahydrofurán-3,4-diol (281 mg, 1,0 mmol) en THF (4 ml) con ZnCl<sub>2</sub> (695 mg, al 98%, 5,0 mmoles) y 4-clorobenzaldehído (1,43 g, 10,0 mmoles) seguido de la agitación a 60°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se refrescó con solución acuosa de NaOH 2 N (6,5 ml) seguido de la dilución con agua (80 ml) y la extracción con CHCl<sub>3</sub> (2x100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice utilizando cloroformo/MeOH (1:0 a 20:1, R<sub>f</sub>=0,31, CHCl<sub>3</sub>/MeOH=20:1) como eluyente, proporcionando 224 mg (55%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>, una mezcla de diastereoisómeros): δ 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72-7,50 (m, 4H), 7,44 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,47-5,41 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,53 (d, J=3,1 Hz, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 1,25 (s, 3H); EM (ES<sup>+</sup>): 404,3 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Dicho compuesto se hidroliza *in vivo*, proporcionando un compuesto activo.

Otros compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de las materias primas apropiadas utilizando métodos similares a los indicados en la presente memoria.

### 20 Ejemplo 2

Las formas de dosificación farmacéutica representativas siguientes, que contienen un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ("Compuesto X"), para la utilización terapéutica o profiláctica en seres humanos.

| <u>(i) Comprimido 1</u>  | <u>mg/comprimido</u> |
|--------------------------|----------------------|
| Compuesto X=             | 100,00               |
| Lactosa                  | 77,5                 |
| Povidona                 | 15,0                 |
| Croscarmelosa sódica     | 12,0                 |
| Celulosa microcristalina | 92,5                 |
| Estearato de magnesio    | <u>3,0</u>           |
|                          | 300,0                |

| <u>(ii) Comprimido 2</u>    | <u>mg/comprimido</u> |
|-----------------------------|----------------------|
| Compuesto X=                | 20,0                 |
| Celulosa microcristalina    | 410,0                |
| Almidón                     | 50,0                 |
| Glicolato de almidón sódico | 15,0                 |
| Estearato de magnesio       | <u>5,0</u>           |
|                             | 500,0                |

| <u>(iii) Cápsula</u>        | <u>mg/comprimido</u> |
|-----------------------------|----------------------|
| Compuesto X=                | 10,0                 |
| Dióxido de silicio coloidal | 1,5                  |
| Lactosa                     | 465,5                |
| Almidón pregelatinizado     | 120,0                |
| Estearato de magnesio       | <u>3,0</u>           |
|                             | 600,0                |

| <u>(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)</u>  | <u>mg/ml</u>   |
|--|----------------|
| Compuesto X=(forma de ácido libre)   | 1,0            |
| Fosfato sódico dibásico  | 12,0           |
| Fosfato sódico monobásico  | 0,7            |
| Cloruro sódico   | 4,5            |
| Solución de hidróxido sódico 1,0 N<br>(ajuste del pH a un valor entre 7,0 y 7,5) | c.s.           |
| Agua para inyección  | c.s. para 1 ml |

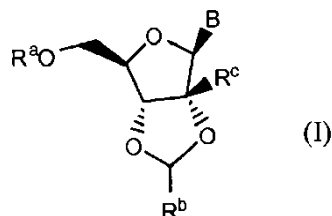
| <u>(v) Inyección 2 (10 mg/ml)</u>   | <u>mg/ml</u>   |
|---|----------------|
| Compuesto X=(forma de ácido libre)  | 10,0           |
| Fosfato sódico monobásico   | 0,3            |
| Fosfato sódico dibásico   | 1,1            |
| Polietilenglicol 400  | 200,0          |
| Solución de hidróxido sódico 0,1 N<br>(ajuste del pH a un valor de entre 7,0 y 7,5) | c.s.           |
| Agua para inyección   | c.s. para 1 ml |

| <u>(vi) Aerosol</u>      | <u>mg/lata</u> |
|--------------------------|----------------|
| Compuesto X=             | 20,0           |
| Ácido oleico             | 10,0           |
| Tricloromonofluorometano | 5.000,0        |
| Diclorodifluorometano    | 10.000,0       |
| Diclorotetrafluoroetano  | 5.000,0        |

Las formulaciones mencionadas anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

## REIVINDICACIONES

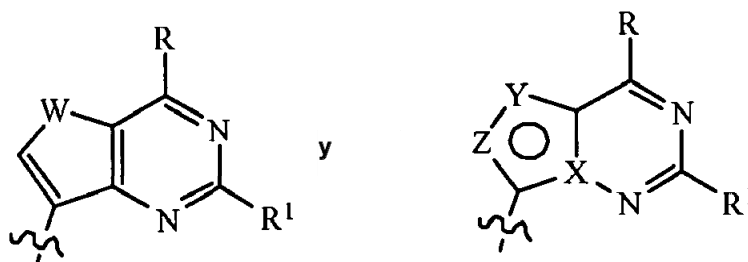
1. Compuesto de fórmula I:



5

en la que:

B se selecciona de entre:



10

W es O, S o NH;

X es N, Y es N y Z es CH; o es X es N, Y es CR<sup>23</sup> y Z es CH; o X es C, Y es CR<sup>23</sup> y Z es O;

15

R es OR<sub>3</sub>, SR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(NHR<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-arilo, Cl, F, Br, I, CN, COOR<sub>3</sub>, CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NHC(=NR<sub>3</sub>)NHR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>OR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>NO, NHCONHR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>N=NR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>N=CHR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NR<sub>3</sub>C(S)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NR<sub>3</sub>C(O)OR<sub>4</sub>, CH=N-OR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, O-C(O)R<sub>3</sub>, OC(O)-OR<sub>3</sub>, ONH-C(O)O-alquilo, ONHC(O)O-arilo, ONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, SNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, S-ONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

20

y R<sup>23</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, CH=CF<sub>2</sub>, CH(=NR<sub>3</sub>)OR<sub>4</sub>, CHO, CH=CH-OCH<sub>3</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NHCSNH<sub>2</sub>, CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub>, alquilamino, dialquilamino, halógeno, (1,3-oxazol-2-ilo), (1,3-oxazol-5-ilo), (1,3-tiazol-2-ilo), (imidazol-2-ilo), (2-oxo[1,3]ditiol-4-ilo), (furán-2-ilo), (2H[1,2,3]triazol-4-ilo), C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, C(=NOH)NH<sub>2</sub>, acilo, acilo sustituido, OR<sub>3</sub>, C(=NR<sub>3</sub>)R<sub>4</sub>, CH=NNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, CH=NOR<sub>3</sub>, B(OR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C≡C-C(=O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, o N(=NHNH<sub>2</sub>)NHNH<sub>2</sub>; o R y R<sup>23</sup> conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

25

30

n es 0 a 5,

R<sup>1</sup> es H, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, Cl, F, OR<sub>3</sub>, SR<sub>3</sub>, NHCOR<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NHCONHR<sub>3</sub>, CN, alquilo, arilo, ONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o NR<sub>3</sub>C(O)OR<sub>4</sub>,

35

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilo sustituido, acilo, acilo sustituido, SO<sub>2</sub>-alquilo y NO<sub>2</sub>; o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino o tiomorfolino; o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino o tiomorfolino;

40

R<sup>a</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C<sub>1-16</sub>, alquenilcarbonilo C<sub>2-18</sub>, alquiloilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquiloilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, arilcarbonilo, ariloilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloilcarbonilo, un residuo aminoacilo de fórmula estructural -C(=O)CH(R<sup>11</sup>)NH-R<sup>12</sup>, o un residuo de fórmula estructural: -P(=O)(O-Ar)-NHCH(R<sup>13</sup>)-C(=O)OR<sup>14</sup>, en el que alquilcarbonilo, alquiloilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y cicloalquiloilcarbonilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub> y di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino y en el que arilcarbonilo,

45

ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo y heteroariloxicarbonilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>9</sup>;

5 Ar es fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, amino, carboxi, trifluorometilo, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub> y alquilocarbonilo C<sub>1-4</sub>;

10 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, amino, fenilo, carboxi, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub>, y alquilocarbonilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub>, o fenilalquilo C<sub>0-2</sub>;

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, benzoilo, alquilocarbonilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilocarbonilo C<sub>0-2</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilaminocarbonilo C<sub>0-2</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, o fenilalquilsulfonilo C<sub>0-2</sub>;

20 R<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub>, fenilo o bencilo; en el que alquilo se encuentra no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, amino, carboxi, carbamilo, guanidino, mercapto, metiltio, 1H-imidazolilo, y 1H-indol-3-ilo; y en el que fenilo y bencilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y metoxi;

25 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, o bencilo; en el que alquilo y cicloalquilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>; y en el que fenilo y bencilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo;

30 R<sup>b</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo y heteroarilo; en el alquilo y cicloalquilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, carboxi y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y arilo y heteroarilo se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>9</sup>; y

35 R<sup>c</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno y alquino, en el que cada alquilo, alqueno y alquino se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, amino, hidroxilo y alcoxi;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es O.

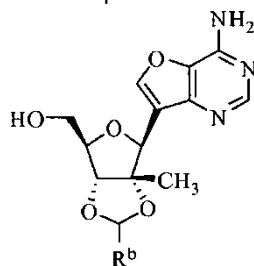
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es S.

45 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R es OR<sub>3</sub>, Cl, SR<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o NR<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R es hidroxilo, cloro, metoxi, mercapto, amino, metilamino, isopropilamino, propilamino, etilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, 2-aminoetilamino, 1-(2-hidroxietil)hidrazino, hidrazino, 1-metilhidrazino, azetidino o pirrolidino.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>1</sup> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

7. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Ia:

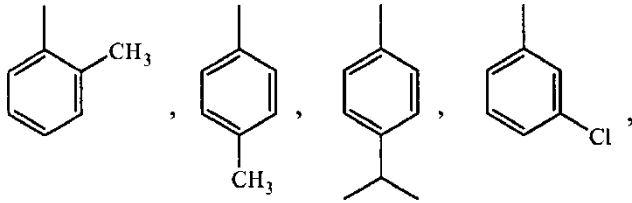
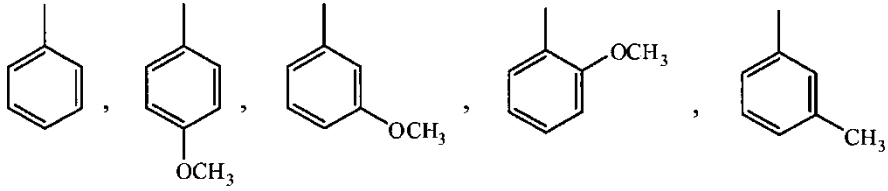


(Ia)

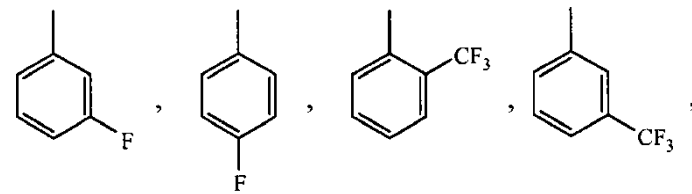
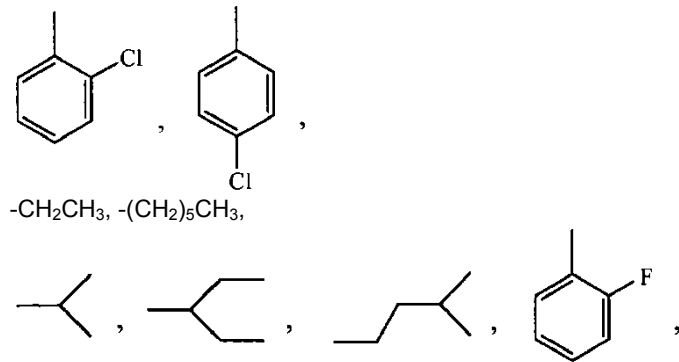


en la que R<sup>b</sup> se selecciona de entre:

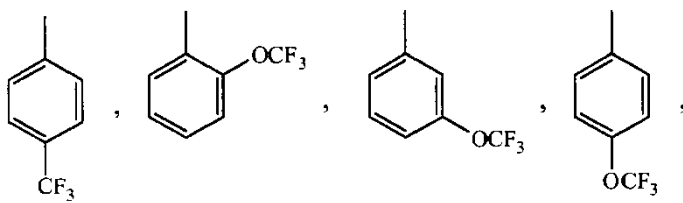
5



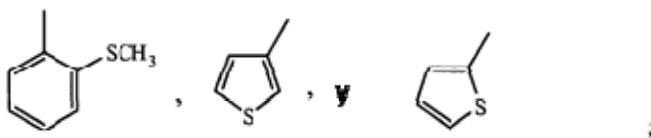
10



15

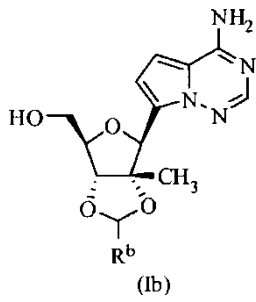


20

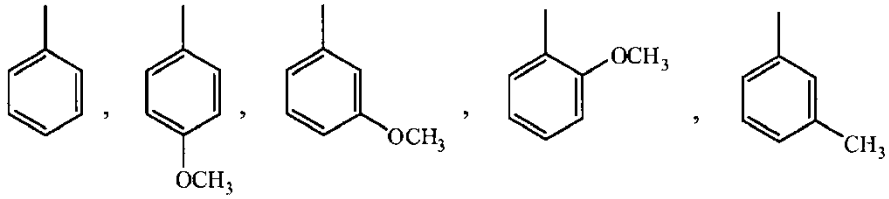


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

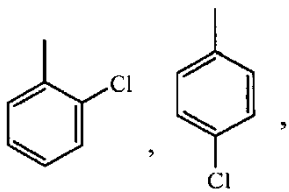
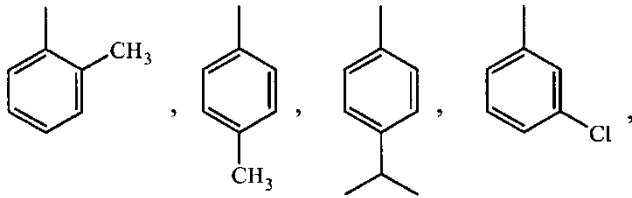
8. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Ib:



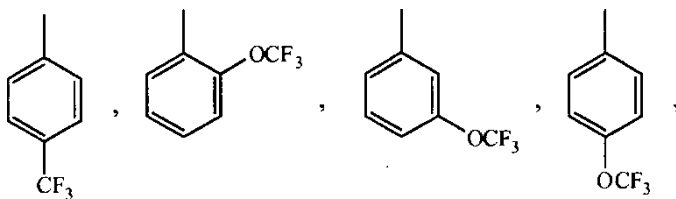
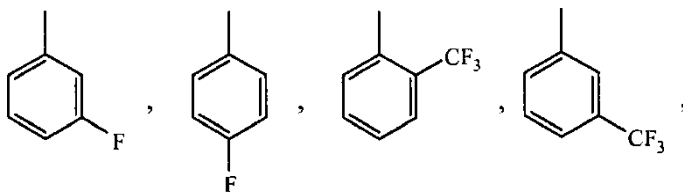
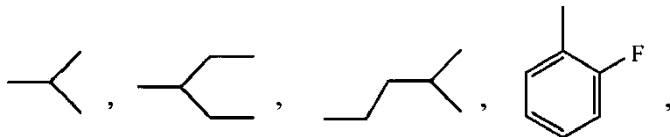
en la que  $R^b$  se selecciona de entre:



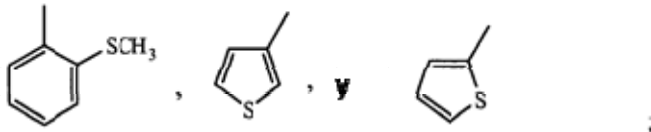
5



10  $-\text{CH}_2\text{CH}_3, -(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3,$

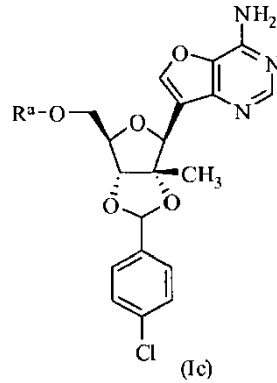


15

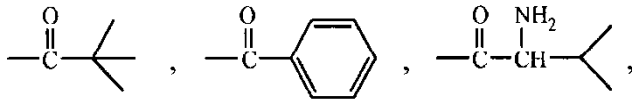


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

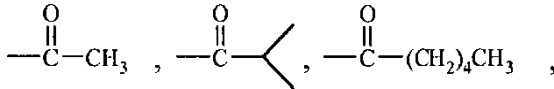
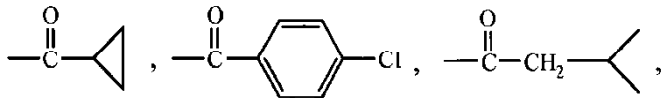
5 9. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Ic):



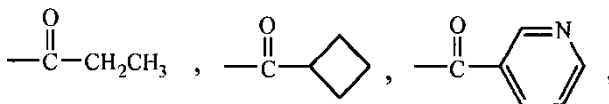
en la que R<sup>a</sup> se selecciona de entre:



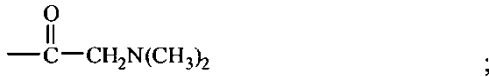
10



15



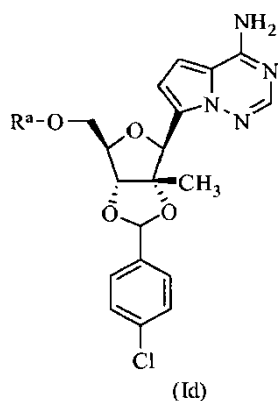
y



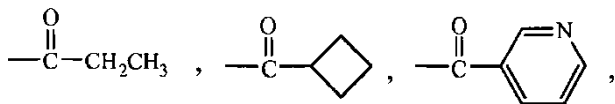
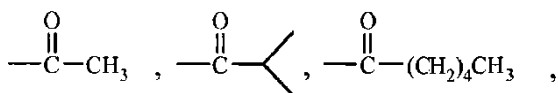
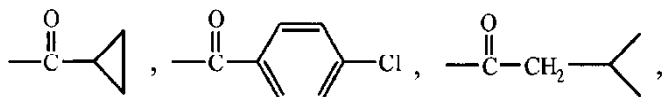
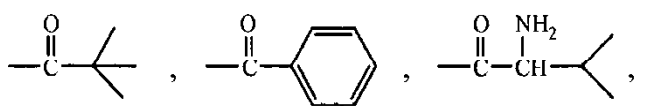
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

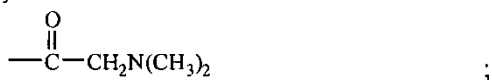
10. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Id):



en la que R<sup>a</sup> se selecciona de entre:

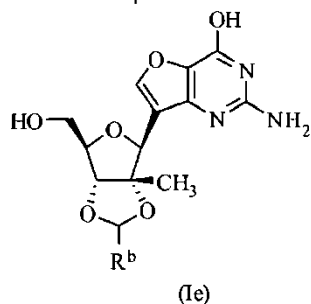


y

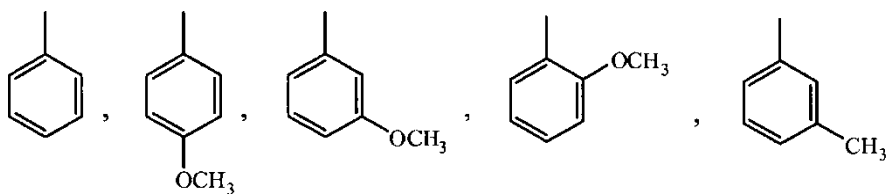


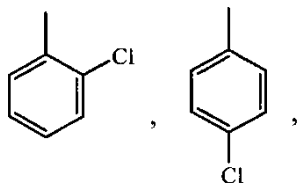
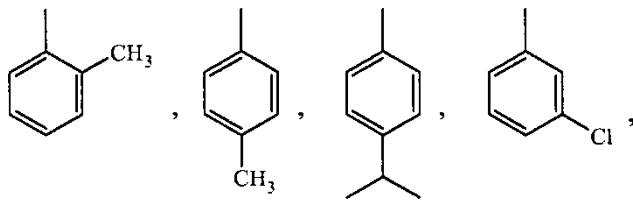
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Ie):

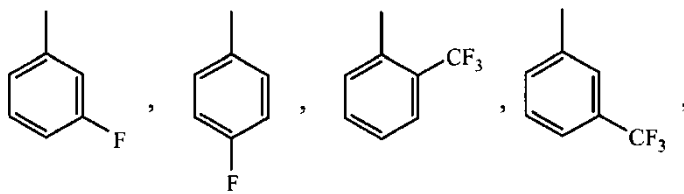
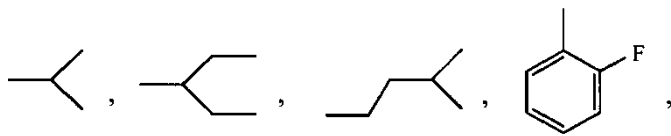


20 en la que R<sup>b</sup> se selecciona de entre:

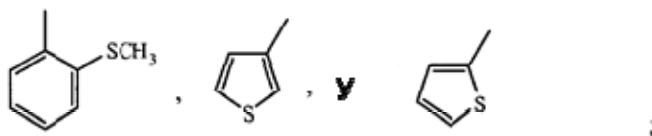
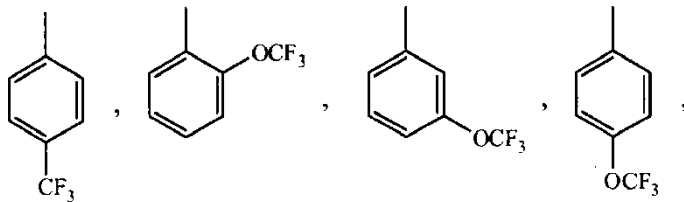




5 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>,

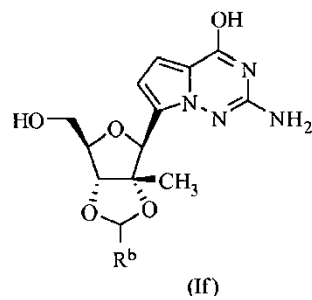


10



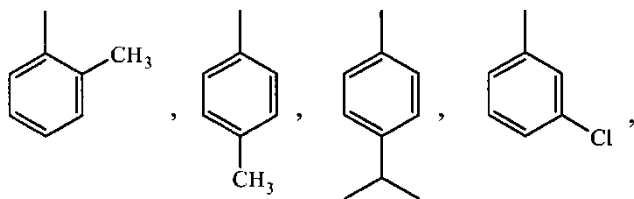
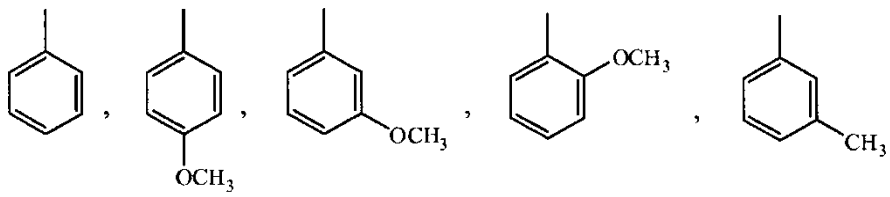
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (If):

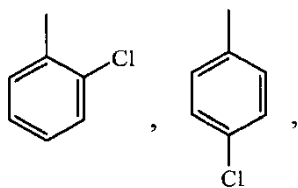


20

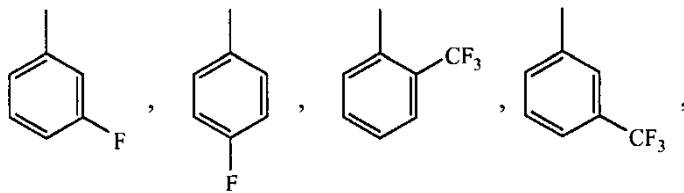
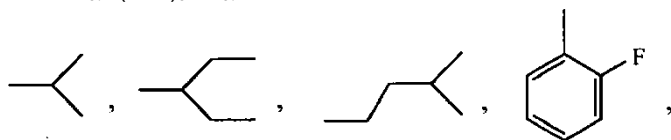
en la que R<sup>b</sup> se selecciona de entre:



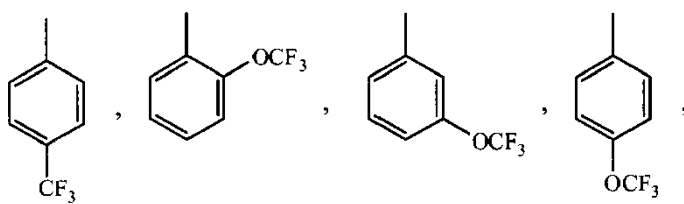
5



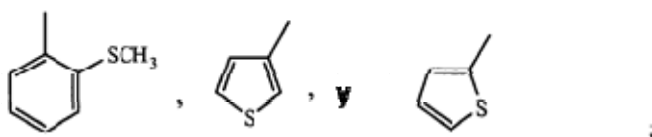
-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>,



10

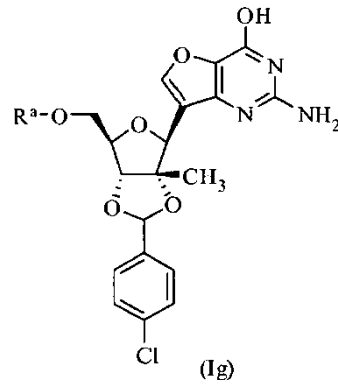


15

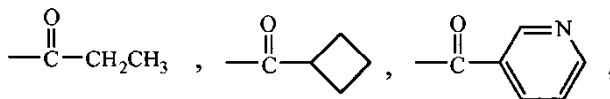
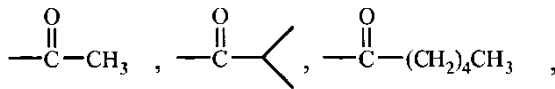
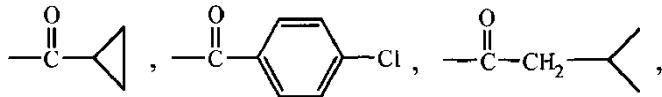
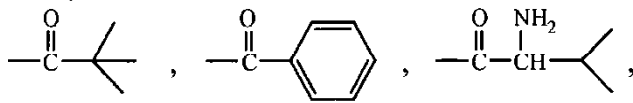


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

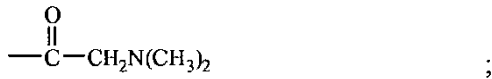
20 13. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Ig):



en la que R<sup>a</sup> se selecciona de entre:

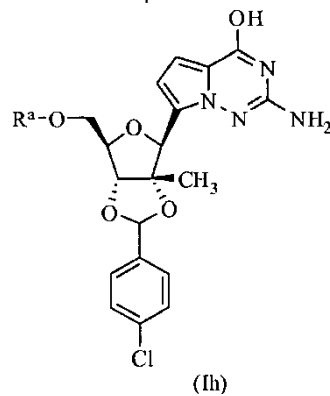


y

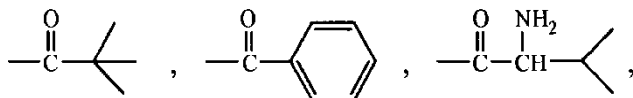


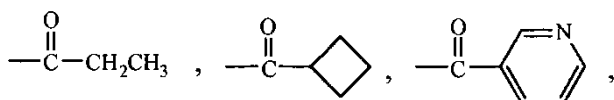
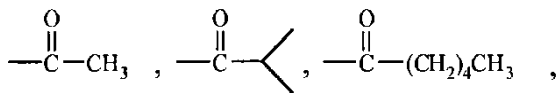
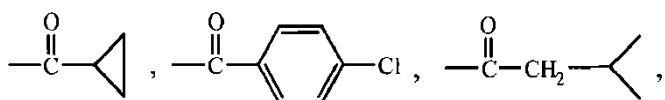
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Ih):



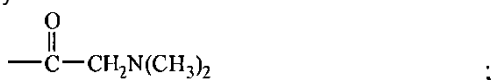
en la que R<sup>a</sup> se selecciona de entre:





5

y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

16. Composición según la reivindicación 15, que comprende además uno o más agentes antivíricos adicionales.

17. Composición según la reivindicación 15 o 16, que comprende además uno o más inhibidores de la polimerasa de VHC adicionales.

20

18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 que comprende además uno o más inhibidores de la proteasa.

19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 que comprende además uno o más agentes anticancerosos.

25

20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la utilización en terapia.

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la utilización en el tratamiento de una infección vírica en un animal.

30

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la utilización en el tratamiento de cáncer en un animal.

35

23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que la infección vírica se selecciona de entre el grupo que consiste en: la hepatitis B, la hepatitis C, virus la inmunodeficiencia humana, virus de la poliomieltis, virus de Coxsackie A y B, virus Rhino, virus Echo, virus de la viruela, virus de Ébola y virus del Nilo Occidental.

24. Compuesto según la reivindicación 21, en el que la infección vírica es el VHC.