

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 684**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009 E 09735162 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2280973**

54 Título: **Análogos de carbanucleósido para el tratamiento antiviral**

30 Prioridad:

23.04.2008 US 47263
19.12.2008 US 139449

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2013

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CHO, AESOP;
KIM, CHOUNG, U.;
PARRISH, JAY y
XU, JIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 398 684 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

Análogos de carbanucleósido para el tratamiento antiviral

Campo de la invención

5 La invención se refiere, en general, a compuestos con actividad antiviral; más particularmente, a nucleósidos activos contra infecciones causadas por *Flaviviridae*, y lo más particularmente, a inhibidores de la ARN polimerasa dependiente del ARN del virus de la hepatitis C.

Antecedentes de la invención

10 Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles que incluyen *Pestivirus*, *Flavivirus* y *Hepacivirus* (Calisher, *et al.*, *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Aunque el género *Pestivirus* causa numerosas enfermedades en animales importantes a nivel económico, tales como el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), el virus de la peste porcina clásica (VPPC, cólera porcino) y la enfermedad de la frontera (EF) en ovejas, su importancia en las enfermedades humanas no está tan bien caracterizada (Moennig, V., *et al.*, *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de importantes enfermedades humanas tales como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *Hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en seres humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, la encefalitis de Murray Valley, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika. Combinadas, las infecciones por la familia de virus *Flaviviridae* causan una mortalidad, una morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones provocadas por los virus *Flaviviridae*.

15 El virus de hepatitis C (VHC) es el causante principal de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. *et al.*, *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000), por lo que un enfoque importante de la investigación antiviral actual se dirige hacia el desarrollo de mejores procedimientos de tratamiento de infecciones crónicas causadas por el VHC en seres humanos (Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1-20; Maradpour, D.; *et al.*, *Nat. Rev. Micro.* **2007**, 5(6), 453-463). Bymock *et al.* en "Antiviral Chemistry & Chemotherapy", 11:2; 79-95 (2000), revisan una serie de tratamientos contra el VHC.

20 La ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp) es una de las dianas mejor estudiadas para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos contra el VHC. La polimerasa NS5B es una diana para los inhibidores en los primeros ensayos clínicos humanos (Sommadossi, J., documento WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas se han caracterizado ampliamente a nivel bioquímico y estructural, con ensayos de rastreo para identificar los inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Las dianas bioquímicas tales como NS5B son importantes en el desarrollo de terapias contra el VHC, pues el VHC no se replica en el laboratorio y hay dificultades en el desarrollo de ensayos basados en células y sistemas preclínicos en animales.

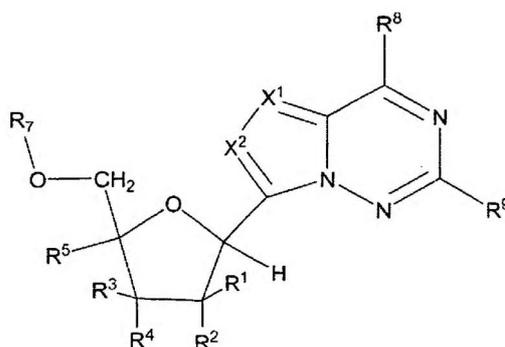
25 Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, la ribavirina, un análogo de nucleósido, y el interferón-alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en seres humanos. La ribavirina sola no es eficaz en la reducción de los niveles de ARN viral, tiene una toxicidad significativa y se sabe que provoca anemia. Se ha publicado que la combinación del IFN y la ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., *et al. Drugs* **2002**, 62, 507-556), pero menos de la mitad de los pacientes que recibieron este tratamiento mostraron un beneficio duradero. Otras solicitudes de patente que describen el uso de análogos de nucleósido para tratar el virus de la hepatitis C incluyen los documentos WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920 y WO 02/18404, pero todavía no se encuentran a disposición de los pacientes otros tratamientos adicionales para las infecciones por VHC. Por lo tanto, existe una necesidad urgente por fármacos que tengan mejores propiedades antivirales y farmacocinéticas con una mejor actividad contra el desarrollo de la resistencia hacia el VHC, una mejor biodisponibilidad oral, una mayor eficacia, un menor número de efectos secundarios no deseados y una semivida eficaz *in vivo* más larga (De Francesco, R. *et al.* (2003) *Antiviral Research* 58: 1 -16).

30 En *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; documento WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; y *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5, se han descrito ciertos ribósidos de las nucleobases [1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina. Sin embargo, estos compuestos no se han descrito como útiles para el tratamiento del VHC. Babu, Y. S., WO2008/089105 y WO2008/41079, describe ribósidos de nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina con actividad antiviral, anti-VHC y anti-RdRp. El documento WO 2008/005542 también describe nucleósidos modificados antivirales, en particular, contra el VHC.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que inhiben los virus de la familia *Flaviviridae*. La invención también comprende compuestos que inhiben polimerasas de ácidos nucleicos virales, particularmente, la ARN polimerasa dependiente del ARN del VHC (RdRp), en lugar de polimerasas de ácidos nucleicos celulares. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae* en seres humanos y otros animales.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

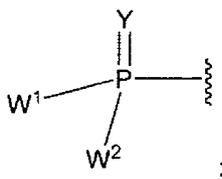
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

10 en la que:

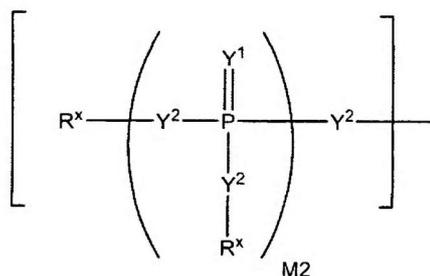
al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ es N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈), y cada R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ restante es, independientemente, H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈), o cuando se toman conjuntamente dos R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ cualquiera de átomos de carbono adyacentes son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos, forman un enlace doble; cada n es independientemente 0, 1 ó 2;

15 cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) o -SO₂NR¹¹R¹²;

20 R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹² o



25 cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;
W¹ y W², cuando se toman conjuntamente, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³⁻; o uno de W¹ o W² bien junto con R³ o R⁴ es -Y³⁻ y el otro W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

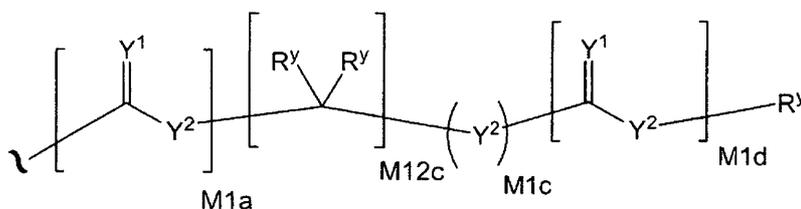
en la que:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(O)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;

cada Y^3 es independientemente O, S o NR;

5 M2 es 0, 1 ó 2;

cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en la que:

10 cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 ó 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$,

$-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(O)R$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$,

15 $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ o W^3 ; o cuando se toman conjuntamente, dos R^y del mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo (C_6-C_{20}), arilo (C_6-C_{20}) sustituido, heterociclilo (C_2-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

20 W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en el que W^5 está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y ;

cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N, en el que al menos uno de X^1 o X^2 es N;

cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(O)R^{11}$, $-CH(O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8),

25 alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ -alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

cada R^9 o R^{10} es, independientemente, H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(O)R^{11}$, $-CH(O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;

30 cada R^{11} o R^{12} es, independientemente, H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ -alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$;

35 en la que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) pueden estar opcionalmente reemplazados por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$.

40 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula I con actividad contra virus *Flaviviridae* infecciosos. Sin el deseo de quedar vinculados a la teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente del ARN viral y, por tanto, inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal como la hepatitis C.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 10 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I; o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos uno agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

- 15 En otra realización, la presente solicitud proporciona un procedimiento para inhibir la polimerasa del VHC que comprende poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otra realización, la presente solicitud proporciona un procedimiento para inhibir la polimerasa del VHC que comprende poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

- 25 En otra realización, la presente solicitud proporciona un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por una infección viral en la que la infección viral está causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, el virus de la encefalitis de Murray Valley, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C; mediante la administración a un sujeto en necesidad de ello de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En otra realización, la presente solicitud proporciona un procedimiento de tratamiento del VHC en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, un solvato, y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En otra realización, la presente solicitud proporciona un procedimiento de tratamiento del VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, un solvato, y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o la prevención de los síntomas o los efectos de una infección por VHC en un animal infectado, que comprende administrar a, es decir, tratar dicho animal con una composición de combinación o formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y un segundo compuesto que tiene propiedades contra el VHC.

- 40 En otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento para inhibir el VHC que comprende administrar a un mamífero infectado con el VHC una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I para inhibir la replicación del VHC en las células infectadas de dicho mamífero.

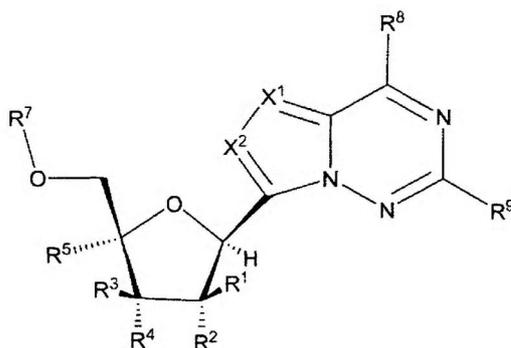
En otro aspecto, la invención también proporciona procedimientos y nuevos compuestos intermedios descritos en la presente memoria que son útiles para preparar los compuestos de Fórmula I de la invención.

- 45 En otros aspectos, se proporcionan procedimientos novedosos para la síntesis, el análisis, la separación, el aislamiento, la purificación, la caracterización y la prueba de los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

- 50 Ahora, se hará referencia detalladamente a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, las estructuras y las fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá en combinación con las realizaciones mencionadas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la presente invención.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I se representan por la Fórmula II:

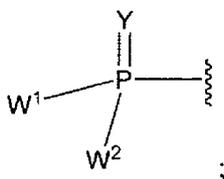


Fórmula II

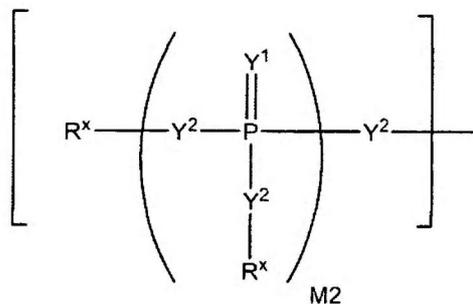
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que:

- 5 al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 es $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8), y cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 restante es, independientemente, H , OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8), o dos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 cualquiera de átomos de carbono de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos, forman un enlace doble;
- 10 cada n es 0, 1 ó 2;
- cada R^a es independientemente H , alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$;
- 15 R^7 es H , $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ o



- 20 cada Y o Y^1 es, independientemente, O , S , NR , $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;
- W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 bien junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:

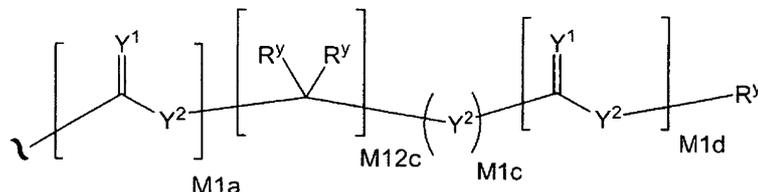


Fórmula Ia

en la que:

- 25 cada Y^2 es independientemente un enlace, O , CR_2 , NR , $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S , $S-S$, $S(O)$ o $S(O)_2$;
- cada Y^3 es independientemente O , S o NR ;
- M_2 es 0, 1 ó 2;

cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en la que:

- 5 cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 ó 1;
M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;
cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR,
-S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR,
-SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR ó W³; o cuando
10 se toman conjuntamente, dos R^y del mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;
cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈)
sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido o arilo (C₆-C₂₀), arilo (C₆-C₂₀) sustituido, heterocíclico (C₂-C₂₀),
heterocíclico (C₂-C₂₀) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;
15 W³ es W⁴ ó W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y ó -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo, en el que W⁵
está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y;
cada X¹ ó X² es independientemente C-R¹⁰ ó N, en el que al menos uno de X¹ ó X² es N;
cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN,
-CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈),
20 alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbocicliclalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo (C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ ó SR¹¹;
cada R⁹ ó R¹⁰ es, independientemente, H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN,
-CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ ó
SR¹¹;
25 cada R¹¹ ó R¹² es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbocicliclalquilo (C₄-
C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo (C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo (C₁-
C₈), arilalquilo (C₁-C₈); ó R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo
heterocíclico de 3 a 7 miembros, en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar
opcionalmente reemplazado por -O-, -S- ó -NR^a-;
30 en la que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) ó arilalquilo (C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹
ó R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ ó OR^a; y en
la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C₁-C₈) puede estar opcionalmente
reemplazado por -O-, -S- ó -NR^a-.
- 35 En una realización de la Fórmula II, R¹ es alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) ó alquino (C₂-C₈). En otra realización, R¹
es alquilo (C₁-C₈). En otra realización, R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo ó etinilo. En una realización preferida, R¹
es metilo. En otra realización preferida, R¹ es H.
- En una realización de la Fórmula II, R² es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo
(C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) ó alquino (C₂-C₈) sustituido. En
40 otro aspecto de la presente realización, R² es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a ó halógeno. En otro aspecto de la
presente realización, R² es H, OH, NH₂, N₃, CN ó halógeno. En otro aspecto de la presente realización, R² es OR^a ó
halógeno y R¹ es alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) ó alquino (C₂-C₈). En otro aspecto de la presente realización, R²
es OR^a ó F y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo ó etinilo. En un aspecto preferido de la presente realización, R² es
OH y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo ó etinilo. En otro aspecto preferido de la presente realización, R² es OH, R¹
es H y al menos uno de R³ ó R⁵ no es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R² es F y R¹ es metilo,
45 CH₂OH, CH₂F, etenilo ó etinilo. En otro aspecto preferido de la presente realización, R² es OR^a y R¹ es metilo. En un
aspecto particularmente preferido de la presente realización, R² es OH y R¹ es metilo.
- En una realización de la Fórmula II, R³ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) ó
alquino (C₂-C₈). En un aspecto de la presente realización, R³ es H ó F. En un aspecto preferido de la presente
realización, R³ es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R³ es H, R² es OR^a ó halógeno y R¹ es
50 alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) ó alquino (C₂-C₈). En otro aspecto de la presente realización, R³ es H, R² es OR^a ó
F y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo ó etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R³ es H, R² es OR^a y R¹
es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R³ es H, R² es OH y R¹ es metilo. En otro aspecto de la

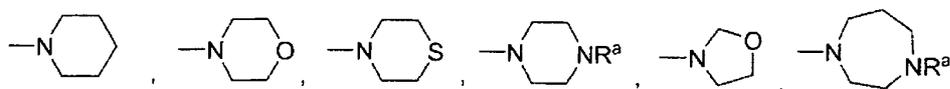
5 halógeno o CN. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es CR^{10} y R^{10} es H o F. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es CH. En otro aspecto de la presente realización, cada X^1 y X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} . En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} , en el que R^{10} es H, halógeno o CN. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N y X^2 es CR^{10} , en el que R^{10} es H o F. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N y X^2 es CH. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N; X^2 es CH; R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo; R^3 es H; y cada R^2 y R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N; X^2 es CH; R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo; cada R^3 y R^5 es H; y cada R^2 y R^4 es OR^a .

10 En otra realización de la Fórmula II, X^2 es N o CR^{10} . En otro aspecto de la presente realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de la presente realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} , en el que R^{10} es H, halógeno o CN. En otro aspecto de la presente realización, X^2 es N y X^1 es CR^{10} , en el que R^{10} es H o F. En otro aspecto de la presente realización, X^2 es N y X^1 es CH.

15 En otra realización de la Fórmula II, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ -alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de la presente realización, cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de la presente realización, cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto de la presente realización, cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} y R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} y R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^8 y R^9 son cada NH_2 . En otro aspecto preferido de la presente realización, R^8 y R^9 son cada NH_2 y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto preferido de la presente realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo.

30 En otra realización de la Fórmula II, cada R^{10} es, independientemente, H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de la presente realización, cada R^{10} es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido.

35 En una realización de la Fórmula II, R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ -alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8). En otra realización, R^{11} y R^{12} , tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, el resto $-NR^{11}R^{12}$ se puede representar por los heterociclos:

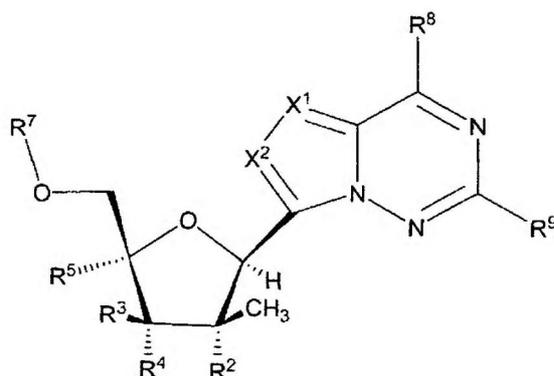


40 y similares.

45 En otra realización de Fórmula II, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), en la que dicho alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a . Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} podrían representar restos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

50 En otra realización de la Fórmula II, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es alquilo (C_1-C_8), en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) pueden estar opcionalmente reemplazados por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} podrían representar restos tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I se representan por la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que todas las variables se definen como en la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula III, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a o halógeno. En otro aspecto de la presente realización, R^2 es H, OH, NH_2 , N_3 , CN o halógeno. En otro aspecto de la presente realización, R^2 es OR^a o halógeno. En un aspecto preferido de la presente realización, R^2 es OH. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^2 es OH y al menos uno de R^3 o R^5 no es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^2 es F. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^2 es OR^a . En otro aspecto preferido de la presente realización, R^2 es OH.

En una realización de la Fórmula III, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En un aspecto de la presente realización, R^3 es H o F. En un aspecto preferido de la presente realización, R^3 es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^3 es H y R^2 es OR^a o halógeno. En otro aspecto de la presente realización, R^3 es H y R^2 es OR^a o F. En otro aspecto de la presente realización, R^3 es H y R^2 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^3 es H y R^2 es OH. En otro aspecto de la presente realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^5 no es H.

En una realización de la Fórmula III, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En un aspecto preferido de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 es OR^a y R^2 es OR^a o halógeno. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^5 no es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^3 es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 es OR^a y R^2 es OR^a o F. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^3 es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a . En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^3 es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a y el otro de R^4 o R^2 es OH. En otro aspecto preferido de la presente realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a , en el que R^a no es H y el otro de R^4 o R^2 es OH y R^3 es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 y R^2 son OH y R^3 es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 y R^2 , tomados conjuntamente, son $-O(CO)O-$ y R^3 es H.

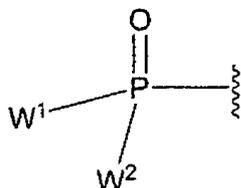
En una realización de la Fórmula III, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^5 es H, N_3 , CN, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^5 es H, N_3 , CN, metilo, CH_2OH , etenilo o etinilo, R^4 es OR^a y R^3 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H y R^2 es F o OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H y R^2 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^3 y R^5 son H y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^3 y R^5 son H y R^2 y R^4 son OH. En otro aspecto de la presente realización R^3 es H, R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a y R^5 es N_3 . En otro aspecto preferido de la presente realización, R^4 y R^2 , tomados conjuntamente, son $-O(CO)O-$ y R^3 es H.

En una realización de la Fórmula III, R^2 y R^4 son ambos OR^a y al menos uno de R^3 o R^5 no es H. En otro aspecto de la presente realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^3 es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^5 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8).

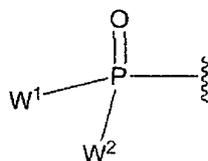
En otra realización de la Fórmula III, R^2 es H; uno de R^3 o R^4 es OR^a y el otro de R^3 o R^4 es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o

arilalquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de la presente realización, uno de R³ o R⁴ es OH. En otro aspecto de la presente realización, R⁵ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈).

En una realización de la Fórmula III, R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)SR¹¹ o



5 En un aspecto preferido de la presente realización, R⁷ es H. En otro aspecto preferido de la presente realización, R⁷ es -C(=O)R¹¹. En otro aspecto preferido de la presente realización, R⁷ es -C(=O)R¹¹, en el que R¹¹ es alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto preferido de la presente realización, R⁷ es



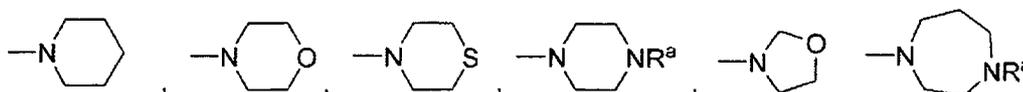
10 En una realización de la Fórmula III, X¹ es N o CR¹⁰. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es N. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es CR¹⁰. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es CR¹⁰ y R¹⁰ es H, halógeno o CN. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es CR¹⁰ y R¹⁰ es H o F. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es CH. En otro aspecto de la presente realización, cada X¹ y X² es N. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es N y X² es CR¹⁰. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es N y X² es CR¹⁰, en el que R¹⁰ es H, halógeno o CN. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es N y X² es CR¹⁰, en el que R¹⁰ es H o F. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es N y X² es CH. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es N; X² es CH; R³ es H; y cada R² y R⁴ es OR^a. En otro aspecto de la presente realización, X¹ es N; X² es CH; cada R³ y R⁵ es H; y cada R² y R⁴ es OR^a.

15 En otra realización de la Fórmula III, X² es N o CR¹⁰. En otro aspecto de la presente realización, X² es N y X¹ es CR¹⁰. En otro aspecto de la presente realización, X² es N y X¹ es CR¹⁰, en el que R¹⁰ es H, halógeno o CN. En otro aspecto de la presente realización, X² es N y X¹ es CR¹⁰, en el que R¹⁰ es H o F. En otro aspecto de la presente realización, X² es N y X¹ es CH.

20 En otra realización de la Fórmula III, cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo (C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de la presente realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹ y R⁹ es H, halógeno o NR¹¹R¹². En otro aspecto preferido de la presente realización, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H o halógeno. En otro aspecto preferido de la presente realización, R⁸ y R⁹ son cada uno NH₂. En otro aspecto preferido de la presente realización, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂.

25 En otra realización de la Fórmula III, cada R¹⁰ es, independientemente, H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹², NR¹¹NR¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de la presente realización, cada R¹⁰ es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido.

30 En una realización de la Fórmula III, R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo (C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo (C₁-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈). En otra realización, R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S- o -NR^a-. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, el resto -NR¹¹R¹² puede estar representado por los heterociclos:

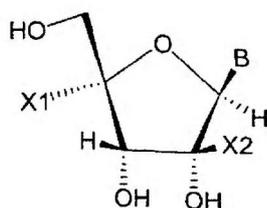


y similares.

5 En otra realización de la Fórmula III, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8), en la que dicho alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a . Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} podría representar restos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

10 En otra realización de la Fórmula III, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} es alquilo (C_1-C_8), en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} podrían representar restos tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

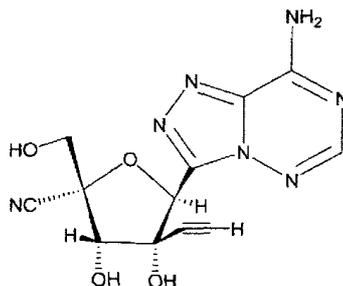
En otra realización más, los compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III se nombran a continuación en formato tabular (Tabla 6) como los compuestos de Fórmula general IV:



Fórmula IV

15 en la que X1 y X2 representan los sustituyentes unidos al anillo de tetrahidrofuranilo según lo definido en las Tablas 1-2 que figuran a continuación; B es una purina definida en la Tabla 4 que figura más adelante; y X3 representa un elemento del anillo de la base de purina B según lo descrito en la Tabla 3 que figura después.

20 El punto de unión de la ribosa de la estructura nuclear se indica en cada una de las estructuras X1, X2 y B. El punto de unión de la purina de la estructura nuclear se indica en cada una de las estructuras X3. Cada estructura de las Tablas 1-4 está representada por un "código" alfanumérico. Cada estructura de un compuesto de Fórmula IV se puede, por tanto, designar de forma tabular mediante la combinación del "código" que representa cada resto estructural, con el uso de la siguiente sintaxis: X1.X2.X3.B. Así pues, por ejemplo, X1a.X2c.X3a.B1 representa la siguiente estructura:



25 Tabla 1: Estructuras de X1

Código	Estructura
X1a	CN
X1b	H
X1c	N_3
X1d	CH_2OH

Tabla 2: Estructuras de X2

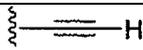
Código	Estructura
X2a	H
X2b	CH ₃
X2c	

Tabla 3: Estructuras de X3

Código	Estructura
X3a	-N=
X3b	-CH=
X3c	-CF=

5 Tabla 4: Estructuras de B

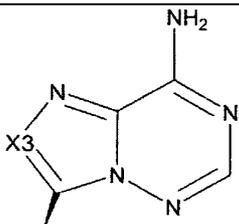
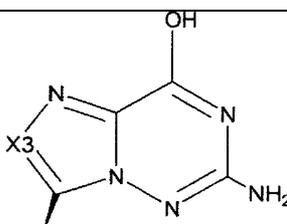
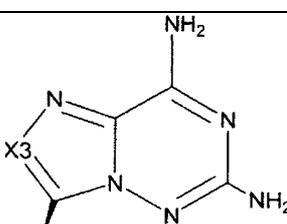
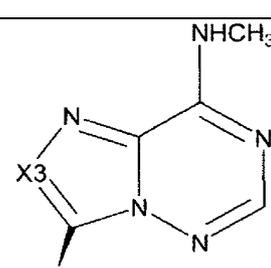
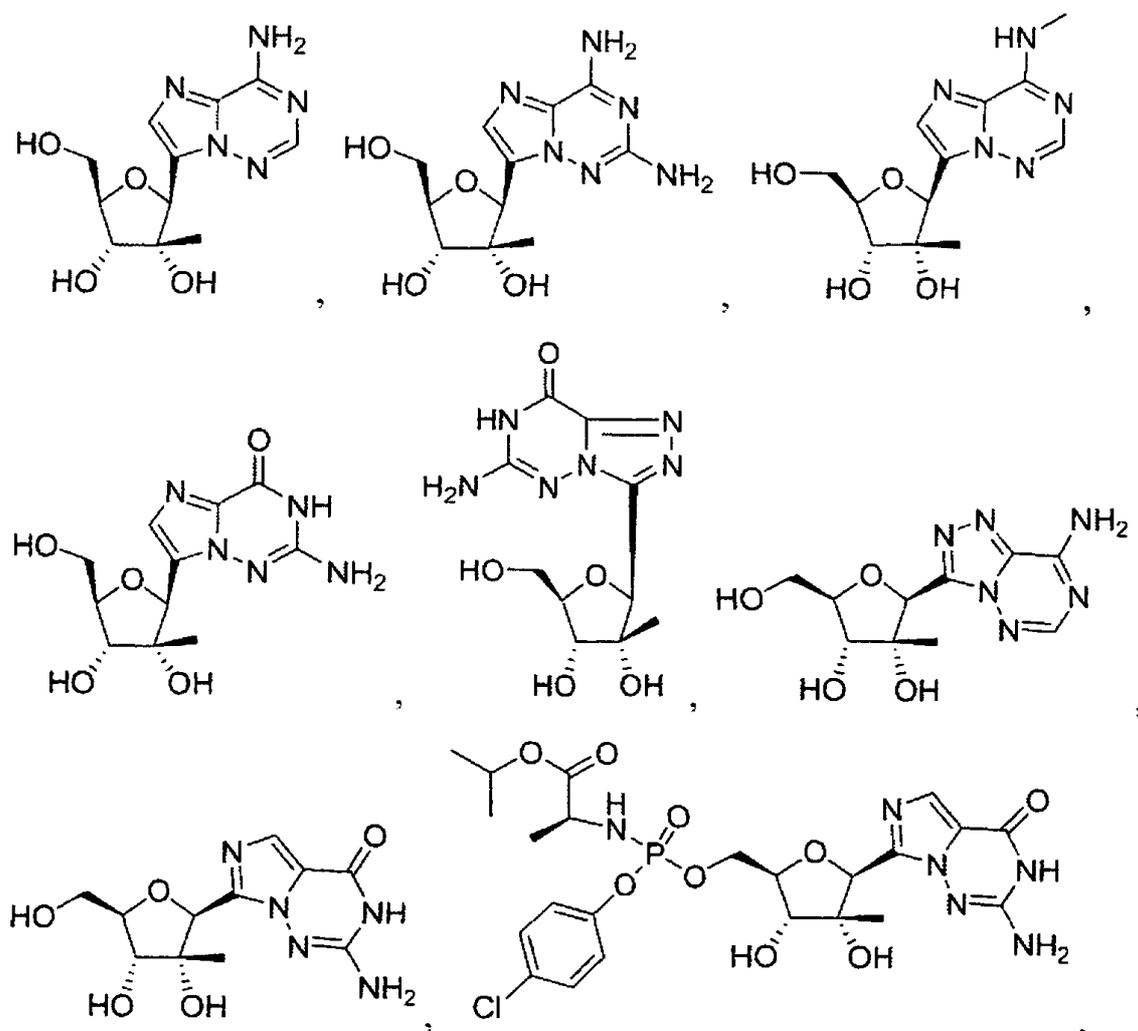
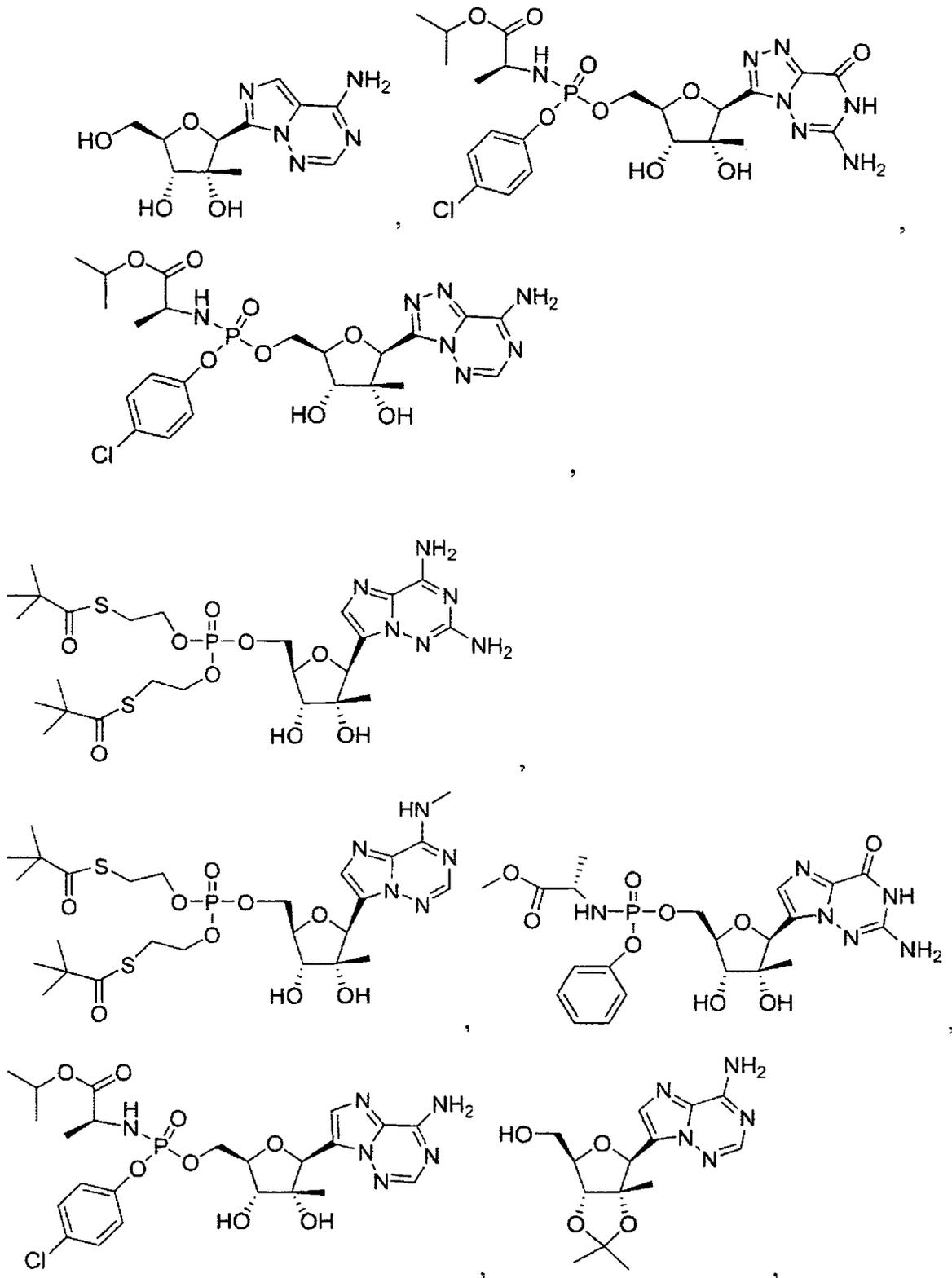
Código	Estructura
B1	
B2	
B3	
B4	

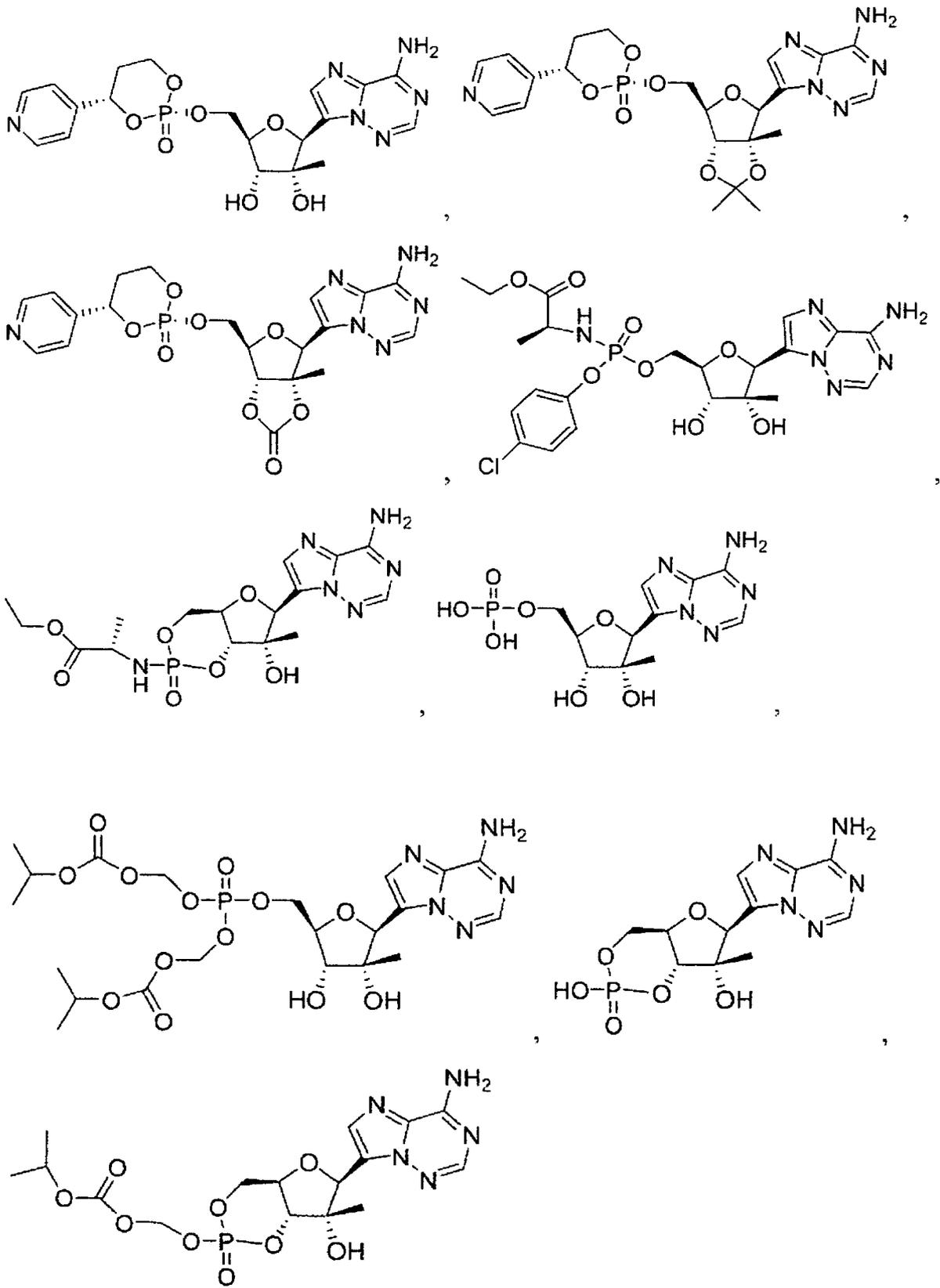
Tabla 6: Lista de compuestos de Fórmula IV

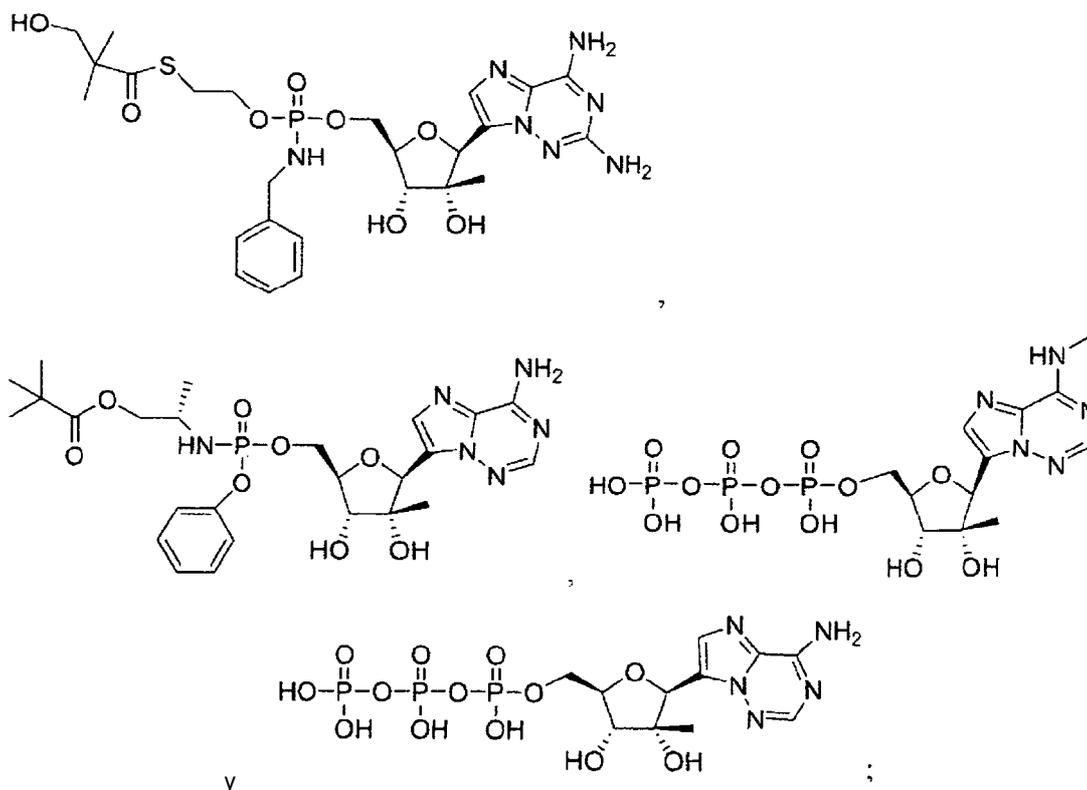
	X1a.X2b.X3a.B1,	X1a.X2b.X3a.B2,	X1a.X2b.X3a.B3,	X1a.X2b.X3a.B4,	X1a.X2b.X3b.B1,	X1a.X2b.X3b.B2,
	X1a.X2b.X3b.B3,	X1a.X2b.X3b.B4,	X1a.X2b.X3c.B1,	X1a.X2b.X3c.B2,	X1a.X2b.X3c.B3,	X1a.X2b.X3c.B4,
5	X1a.X2c.X3a.B1,	X1a.X2c.X3a.B2,	X1a.X2c.X3a.B3,	X1a.X2c.X3a.B4,	X1a.X2c.X3b.B1,	X1a.X2c.X3b.B2,
	X1a.X2c.X3b.B3,	X1a.X2c.X3b.B4,	X1a.X2c.X3c.B1,	X1a.X2c.X3c.B2,	X1a.X2c.X3c.B3,	X1a.X2c.X3c.B4,
	X1b.X2b.X3a.B1,	X1b.X2b.X3a.B2,	X1b.X2b.X3a.B3,	X1b.X2b.X3a.B4,	X1b.X2b.X3b.B1,	X1b.X2b.X3b.B2,
	X1b.X2b.X3b.B3,	X1b.X2b.X3b.B4,	X1b.X2b.X3c.B1,	X1b.X2b.X3c.B2,	X1b.X2b.X3c.B3,	X1b.X2b.X3c.B4,
	X1b.X2c.X3a.B1,	X1b.X2c.X3a.B2,	X1b.X2c.X3a.B3,	X1b.X2c.X3a.B4,	X1b.X2c.X3b.B1,	X1b.X2c.X3b.B2,
10	X1b.X2c.X3b.B3,	X1b.X2c.X3b.B4,	X1b.X2c.X3c.B1,	X1b.X2c.X3c.B2,	X1b.X2c.X3c.B3,	X1b.X2c.X3c.B4,
	X1c.X2a.X3a.B1,	X1c.X2a.X3a.B2,	X1c.X2a.X3a.B3,	X1c.X2a.X3a.B4,	X1c.X2a.X3b.B1,	X1c.X2a.X3b.B2,
	X1c.X2a.X3b.B3,	X1c.X2a.X3b.B4,	X1c.X2a.X3c.B1,	X1c.X2a.X3c.B2,	X1c.X2a.X3c.B3,	X1c.X2a.X3c.B4,
	X1c.X2b.X3a.B1,	X1c.X2b.X3a.B2,	X1c.X2b.X3a.B3,	X1c.X2b.X3a.B4,	X1c.X2b.X3b.B1,	X1c.X2b.X3b.B2,
	X1c.X2b.X3b.B3,	X1c.X2b.X3b.B4,	X1c.X2b.X3c.B1,	X1c.X2b.X3c.B2,	X1c.X2b.X3c.B3,	X1c.X2b.X3c.B4,
15	X1c.X2c.X3a.B1,	X1c.X2c.X3a.B2,	X1c.X2c.X3a.B3,	X1c.X2c.X3a.B4,	X1c.X2c.X3b.B1,	X1c.X2c.X3b.B2,
	X1c.X2c.X3b.B3,	X1c.X2c.X3b.B4,	X1c.X2c.X3c.B1,	X1c.X2c.X3c.B2,	X1c.X2c.X3c.B3,	X1c.X2c.X3c.B4,
	X1d.X2a.X3a.B1,	X1d.X2a.X3a.B2,	X1d.X2a.X3a.B3,	X1d.X2a.X3a.B4,	X1d.X2a.X3b.B1,	X1d.X2a.X3b.B2,
	X1d.X2a.X3b.B3,	X1d.X2a.X3b.B4,	X1d.X2a.X3c.B1,	X1d.X2a.X3c.B2,	X1d.X2a.X3c.B3,	X1d.X2a.X3c.B4.

En otra realización, la Fórmula I-III es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:









o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Definiciones

- 5 A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y expresiones usados en la presente memoria tengan los siguientes significados:

Cuando, en la presente memoria, se usan nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente el producto del nombre comercial y el/los ingrediente/s farmacéutico/s activo/s del producto del nombre comercial.

- 10 Como se usan en la presente memoria, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" significan un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De igual manera, con respecto a los compuestos intermedios aislables, la expresión "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁-C₂₀)), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁-C₈)) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁-C₆)). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-C(CH₂)₇CH₃).

- 30 "Alcoxilo" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, está unido a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxilo (C₁-C₂₀)), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxilo (C₁-C₁₂)) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxilo (C₁-C₆)). Los ejemplos de grupos alcoxilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxilo (-O-CH₃ o -OMe), etoxilo (-OCH₂CH₃ o -OEt), *t*-butoxilo (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están reemplazados por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo (C₁-C₂₀)), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo (C₁-C₁₂)) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, haloalquilo (C₁-C₆)). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble *sp*² de carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo (C₂-C₂₀)), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo (C₂-C₈)) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo (C₂-C₆)). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple *sp* de carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo (C₂-C₂₀)), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo (C₂-C₈)) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo (C₂-C₆)). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

"Alquilenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un mismo átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquilenilo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-) y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Amino" se refiere en general a un radical de nitrógeno que se puede considerar un derivado de amoniaco que tiene la fórmula -N(X)₂, en la que cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente *sp*³. Los tipos no restrictivos de amino incluyen -NH₂, -N(alquilo)₂, -NH(alquilo), -N(carbociclilo)₂, -NH(carbociclilo), -N(heterociclilo)₂, -NH(heterociclilo), -N(arilo)₂, -NH(arilo), -N(alquil)(arilo), -N(alquil)(heterociclilo), -N(carbociclil)(heterociclilo), -N(aril)(heteroarilo), -N(alquil)(heteroarilo), etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos no restrictivos de grupos amino incluyen -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -NH(bencilo), -N(bencilo)₂, etc. Alquilamino sustituido se refiere generalmente a grupos alquilamino, según lo definido anteriormente, en los que al menos un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, está unido al átomo de nitrógeno amino. Los ejemplos no restrictivos de alquilamino sustituido incluyen -NH(alquilen-C(O)-OH), -NH(alquilen-C(O)-O-alquilo), -N(alquilen-C(O)-OH)₂, -N(alquilen-C(O)-O-alquilo)₂, etc.

"Ariilo" significa un radical de hidrocarburo aromático obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos precursor. Por ejemplo, un grupo ariilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

"Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente, un átomo de carbono terminal o *sp*³, está reemplazado por un radical ariilo. Los grupos ariilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo ariilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto ariilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Ariilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente, un átomo de carbono terminal o *sp*³, pero también un átomo de carbono *sp*², está reemplazado por un radical ariilo. La porción ariilo del ariilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los

grupos arilo descritos en la presente memoria, y la porción alqueno de los arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alqueno descritos en la presente memoria. El grupo arilalqueno puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueno es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

5 "Aralquinilo" se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente, un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , está reemplazado por un radical arilo. La porción arilo del arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en la presente memoria, y la porción alqueno de los arilalqueno pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alqueno descritos en la presente memoria. El grupo arilalqueno puede comprender de 6 a 10 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueno es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

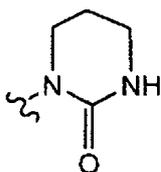
El término "sustituido", en referencia a grupos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, alcoxilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por un sustituyente distinto del hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación -X, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o resto de profármaco. Los grupos alqueno, alqueno y alqueno también se pueden sustituir de igual manera. A menos que se indique lo contrario, cuando se usa el término "sustituido" en combinación con grupos tales como arilalquilo, que tienen dos o más restos capaces de ser sustituidos, los sustituyentes pueden estar unidos al resto arilo, al resto alquilo o a ambos.

El término "profármaco", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una o varias reacciones químicas espontáneas, una o varias reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o una o varias reacciones químicas metabólicas. Un profármaco es, por tanto, un análogo modificado covalentemente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

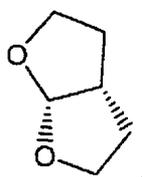
El experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I-III se deberían seleccionar con el fin de proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I-III que tienen dicha estabilidad se contemplan en el alcance de la presente invención.

35 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que se han reemplazado uno o más átomos de carbono por un heteroátomo tal como O, N o S. Por ejemplo, si se reemplaza el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula precursora por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxilo (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si se reemplaza un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquiléter (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquilamina (por ejemplo, CH_2NHCH_3 , $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.) o un tioalquiléter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si se reemplaza un átomo de carbono terminal del grupo alquilo por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos resultantes de heteroalquilo son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$) o un grupo alquiltiol (por ejemplo, $-CH_2CH_2-SH$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo (C_1-C_6) significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo", como se usan en la presente memoria, incluyen a modo de ejemplo, pero no de limitación, aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A., "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente, los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds. A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la actualidad), en concreto, los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" según lo definido en la presente memoria, en el que se han reemplazado uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no restrictivo de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2*H*-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, 1*H*-indazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4*aH*-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a carbonos están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofuranilo, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 ó 3 de una aziridina, posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 de una isoquinolina. Incluso más normalmente, los heterociclos unidos a carbonos incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolona, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1*H*-indazol, posición 2 de un isoindol o una isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol o una β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente, un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilalquilenilo). Los grupos heterociclilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo y similares, en los que la parte "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo los descritos en "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry". Los expertos en la técnica también comprenderán que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclilalquilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros tales como tiazoliletilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, heterociclos que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno de 6 miembros tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo etilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente, un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , está reemplazado por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilalquenilenilo). La parte "heterociclilo" del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente memoria, incluyendo los descritos en "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" y la parte alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo descritos en la presente memoria. Los expertos en la técnica también comprenderán que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo mediante

un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

5 "Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente, un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , está reemplazado por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilalquinileno). La parte "heterociclilo" del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente memoria, incluyendo los descritos en "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" y la parte alquinilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo descritos en la presente memoria. Los expertos en la técnica también comprenderán que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilo del heterociclilalquinilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no restrictivos de heteroátomos adecuados que se pueden incluir en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no restrictivos de anillos de heteroarilo incluyen todos aquéllos mostrados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloaquinilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como una biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos por anillo, todavía más normalmente, 5 ó 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos en forma de un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 ó 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema bicíclico [5,6] o [6,6] o anillos condensados con espiro. Los ejemplos no restrictivos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Los ejemplos no restrictivos de carbociclos bicíclicos incluyen naftilo.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono está reemplazado por un radical carbocíclico como se describe en la presente memoria. Los ejemplos típicos, pero no restrictivos, de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

35 "Arlheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en la presente memoria, en el que se ha reemplazado un átomo de hidrógeno (que puede estar unido bien a un átomo de carbono o a un heteroátomo) por un grupo arilo como se define en la presente memoria. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, con la condición de que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo pueden tener las fórmulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos de alquilen de las fórmulas generales anteriores se puede sustituir además con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en la presente memoria.

45 "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que se ha reemplazado un átomo de hidrógeno por un grupo heteroarilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos no restrictivos de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

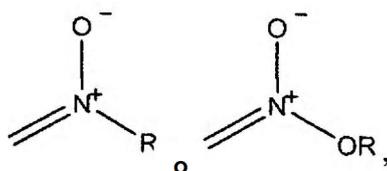
55 La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un determinado resto del compuesto de Fórmula I-III (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto pueden estar reemplazados por sustituyentes tales como los enumerados en la definición de "sustituido".

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un determinado resto del compuesto de fórmula I-III (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo (C₁-C₈) pueden estar opcionalmente reemplazados por -O-, -S- o -

NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C₁-C₈) puede estar reemplazado por 0, 1, 2 o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S- o NR^a-).

La expresión "átomo/s de carbono no terminal/es" en referencia a un resto alquilo, alqueno, alquino, alquileo, alqueniilo o alquiniilo se refiere a los átomos de carbono del resto que se intercalan entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono del resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, en el resto alquilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ o en el resto alquileo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂-, los átomos de carbono se considerarían átomos de carbono no terminales.

Ciertas alternativas de Y e Y¹ son óxidos de nitrógeno tales como ⁺N(O)(R) o ⁺N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestran en la presente memoria unidos a un átomo de carbono, también se pueden representar mediante grupos separados de carga tales como

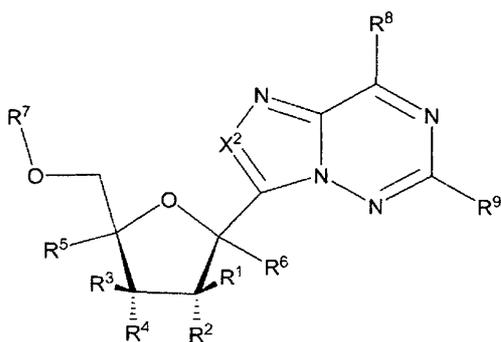


respectivamente, y se pretende que sean equivalente a las representaciones anteriormente mencionadas a efectos de describir la presente invención.

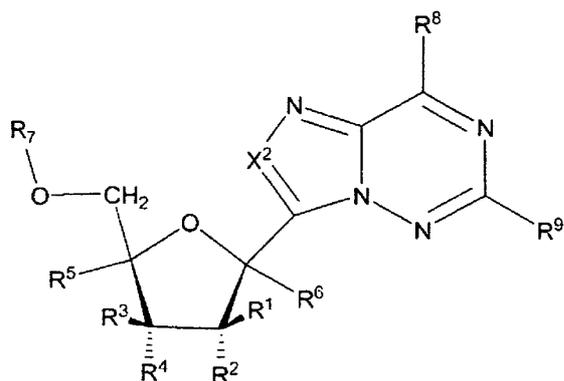
"Ligador" o "enlace" se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los ligadores incluyen unidades de repetición de alquioxilo (por ejemplo, polietileno, PEG, polimetileno) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamino, Jeffamine™), y éster de diácido y amidas, incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

Las expresiones tales como "ligado a oxígeno", "ligado a nitrógeno", "ligado a carbono", "ligado a azufre" o "ligado a fósforo" significan que si se puede formar un enlace entre dos restos mediante el uso de más de un tipo de átomo en un resto, entonces, el enlace formado entre los restos se produce a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido ligado a un nitrógeno a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o de un átomo de carbono del aminoácido.

A menos que se especifique lo contrario, los átomos de carbono de la presente invención pretenden tener una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas en las que los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, se ha de suponer que los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo,



tiene el mismo significado que



"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es la de servir como compuesto intermedio en la síntesis de la sustancia farmacológica precursora. Los grupos químicos protectores y las estrategias de protección/desprotección son ampliamente conocidos en la técnica. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W, Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores habitualmente se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para potenciar la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, formar y romper enlaces químicos de una forma ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido tales como la polaridad, la lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que se pueden medir con herramientas analíticas comunes. Los propios compuestos intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden presentar propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia al secuestro o a la degradación enzimática. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos deseados se pueden denominar profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco precursor en un profármaco, mediante lo cual el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos se pueden absorber más eficazmente que el fármaco precursor, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco precursor. Los grupos protectores se eliminan bien *in vitro*, en el caso de los compuestos químicos intermedios, o *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los compuestos químicos intermedios, no es particularmente importante que los productos resultantes de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

"Resto de profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula mediante hidrólisis, escisión enzimática o mediante algún otro procedimiento (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profarmacológicos de fosfonato de la invención incluyen, pero sin limitación, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofilicidad para optimizar el suministro, la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco.

Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

Los ejemplos de restos de profármaco incluyen aciloximetilésteres $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y aciloximetilcarbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ hidrolíticamente sensibles o lábiles, en los que R^{30} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido, arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) o arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) sustituido. El aciloxialquiléster se usó como una estrategia de profármacos para ácidos carboxílicos, y luego se aplicó a fosfatos y fosfonatos por parte de Farquhar *et al.*, (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; también las patentes estadounidenses n.º 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, un resto de profármaco forma parte de un grupo fosfato. El aciloxialquiléster se puede usar para suministrar ácidos fosfóricos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquiléster, el alcocarboniloxialquiléster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetiléster ejemplar es pivaloioximetoxilo, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de aciloximetilcarbonato ejemplar es pivaloioximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo fosfato puede ser un resto de profármaco de fosfato. El resto de profármaco puede ser sensible a la hidrólisis tales como, pero sin limitación, aquellos que comprenden un pivaloioximetilcarbonato (POC) o un grupo POM. Alternativamente, el resto de profármaco puede ser sensible a la escisión potenciada por enzimas tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamidato.

Se ha publicado que los arilésteres de los grupos de fósforo, especialmente, los fenilésteres, mejoran la biodisponibilidad oral (DeLambert *et al.*, (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). También se han descrito los fenilésteres que contienen un éster carboxílico *orto* con respecto al fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se ha publicado que los bencilésteres generan el ácido fosfónico precursor. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterasas, oxidasas, etc., que a su vez sufren la escisión en el enlace C-O bencilico para generar el ácido fosfórico y el compuesto intermedio de metanuro de quinona. Los ejemplos de esta clase de profármacos han sido descritos por Mitchell *et al.*, (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345; Brook *et al.*, WO 91/19721. Se han descrito otros profármacos bencilicos más que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencilico (Glazier *et al.*, WO 91/19721). Se ha publicado que los profármacos que contienen tio son útiles para el suministro intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etilto en el que el grupo tiol bien está esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o la reducción del disulfuro genera el compuesto intermedio tio libre que posteriormente se descompone en el ácido fosfórico y el episulfuro (Puech *et al.*, (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria *et al.*, (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). También se han descrito ésteres de fosfonato cíclicos como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion *et al.*, patente estadounidense n.º 6.312.662).

Cabe señalar que todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de los compuestos del alcance de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa en la presente memoria, el polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino para existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en la presente memoria, el pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o un solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a las diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo del empaquetamiento), o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en la presente memoria, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay ningún orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño de los cristales es de dos nanómetros o inferior. Se pueden usar aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

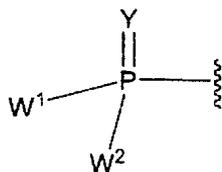
Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-III están presentes en un grado recursivo. En el presente contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede enumerar otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente, puede haber un gran número de compuestos en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R . R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprender sustituyentes que comprenden R^y . El experto habitual en la técnica de la química medicinal entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto final. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como el peso molecular, la solubilidad o el log P, propiedades de aplicación tales como la actividad contra la diana deseada y propiedades prácticas tales como la facilidad de síntesis.

A modo de ejemplo y no de limitación, W^3 y R^y son sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Normalmente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0 veces en una realización dada. Más normalmente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Incluso más normalmente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 3 o menos veces en una realización dada. Por ejemplo, W^3 ocurrirá de 0 a 8 veces, R^y ocurrirá de 0 a 6 veces en una realización dada. Incluso más normalmente, W^3 ocurrirá de 0 a 6 veces y R^y ocurrirá de 0 a 4 veces en una realización dada.

Los sustituyentes recursivos son un aspecto deseado de la invención. El experto habitual en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos están presentes en una realización de la invención, el número total se determinará como se ha expuesto anteriormente.

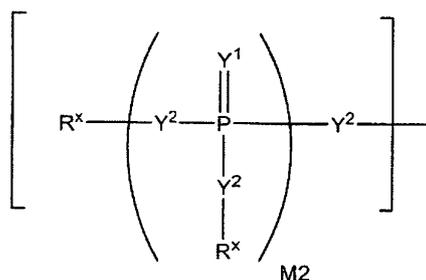
El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad incluye el valor citado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad concreta).

Los compuestos de Fórmula I-III pueden comprender un grupo fosfato como R⁷, que puede ser un resto de



profármaco en el que cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂; W¹ y W², cuando se toman conjuntamente, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³⁻; o uno de W¹ o W² bien junto con R³ o R⁴ es -Y³⁻, y el otro de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:

5



en la que

cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) o S(O)₂;

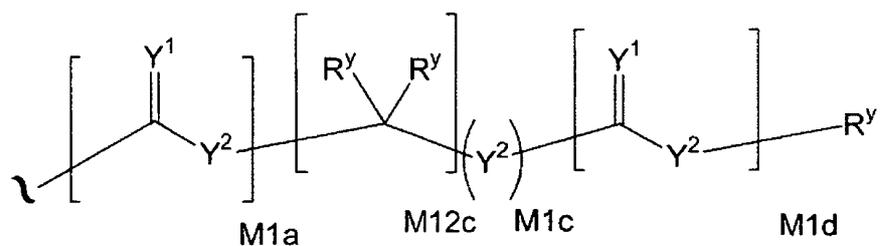
cada Y³ es independientemente O, S o NR;

10 M2 es 0, 1 ó 2;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(-Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR o -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, un grupo protector o W³; o cuando se toman conjuntamente, dos R^y del mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

15 de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R^x es independientemente R^y, un grupo protector o la fórmula:



en la que:

M1a, M1c y M1d son independientemente 0 ó 1;

20 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

cada R es H, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido, arilo (C₆-C₂₀), arilo (C₆-C₂₀) sustituido, heterociclo (C₂-C₂₀), heterocicilo (C₂-C₂₀) sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

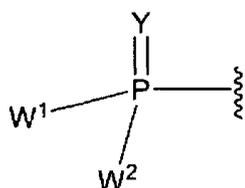
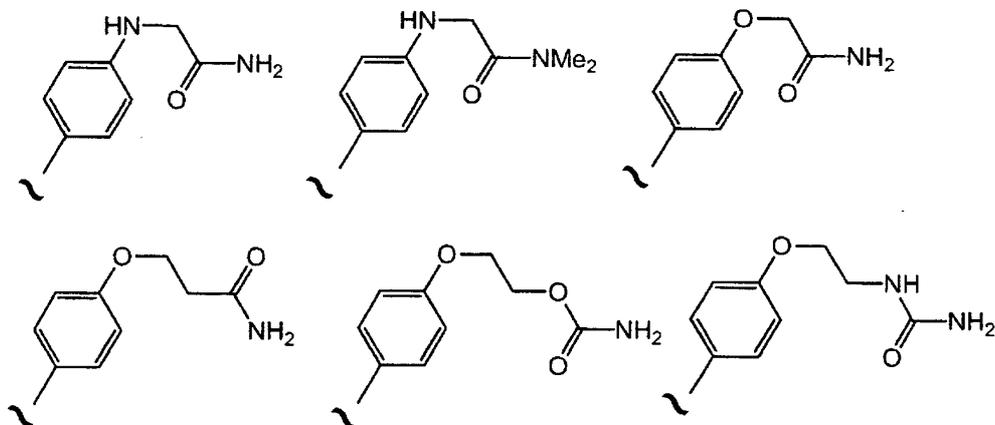
25 W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo, en el que W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y.

Los W⁵ carbociclos y los W⁵ heterociclos pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R^y. W⁵ puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo monocíclico o bicíclico. W⁵ puede tener de 3 a 10 átomos por anillo, por ejemplo, de 3 a 7 átomos por anillo. Los anillos W⁵ están saturados cuando contienen 3 átomos por anillo, saturados o mono-insaturados cuando contienen 4 átomos por anillo, saturados o mono- o di-insaturados cuando contienen 5 átomos por anillo y saturados, mono- o di-insaturados o aromáticos cuando contienen 6 átomos por anillo.

30

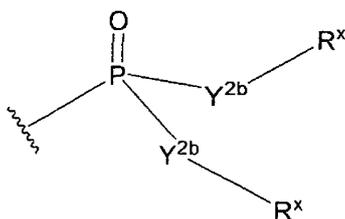
Un W⁵ heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros por anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros por anillo (de 4 a 9

Los ejemplos de carbociclos de fenilo sustituidos incluyen:



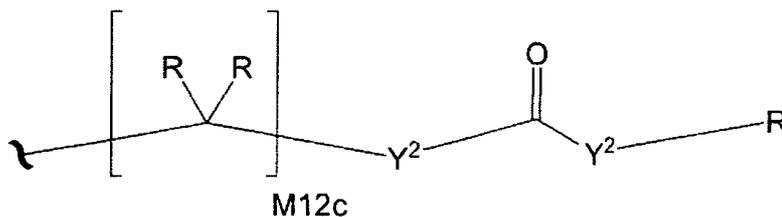
Las realizaciones de como:

de los compuestos de Fórmula I-III incluyen subestructuras tales



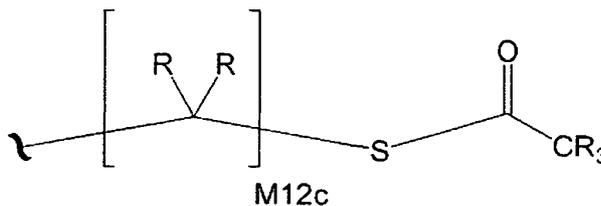
5

en la que cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En un aspecto preferido de la presente realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

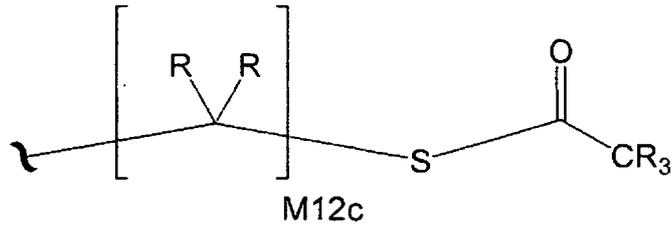


10

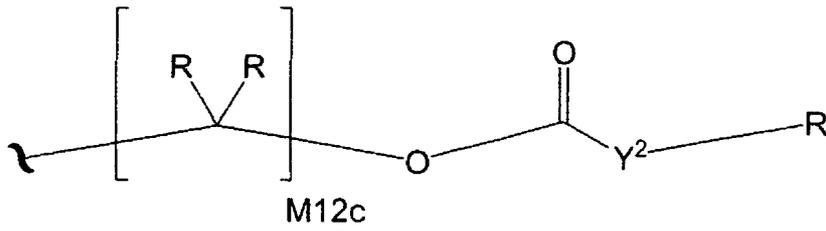
en la que M12c es 1, 2 ó 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S. En otro aspecto preferido de la presente realización, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x , en el que R^x es:



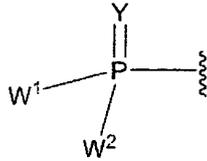
en la que M12c es 2. En otro aspecto preferido de la presente realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



en la que M12c es 2. En otro aspecto preferido de la presente realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

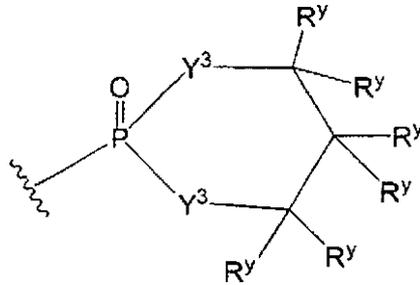


5 en la que M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O o CR_2 .

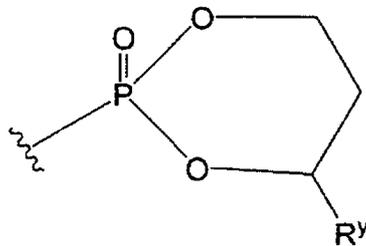


Otras realizaciones de

de los compuestos de Fórmulas I-III incluyen subestructuras tales como:

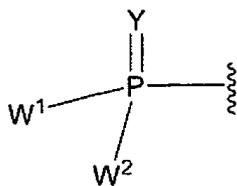


en la que cada Y^3 es, independientemente, O o N(R). En un aspecto preferido de la presente realización, cada Y^3 es O. En otro aspecto preferido de la presente realización, la subestructura es:

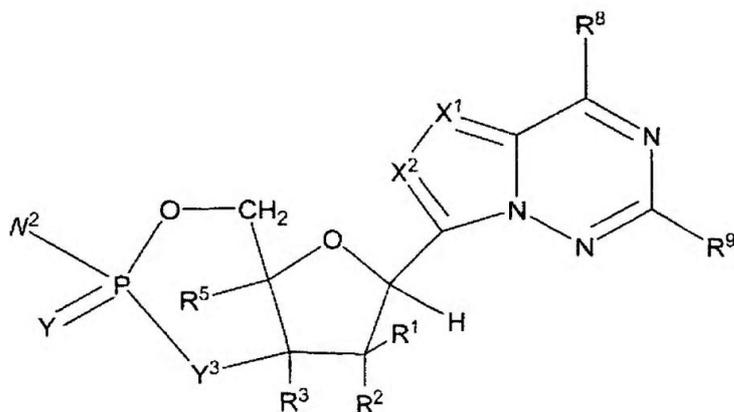
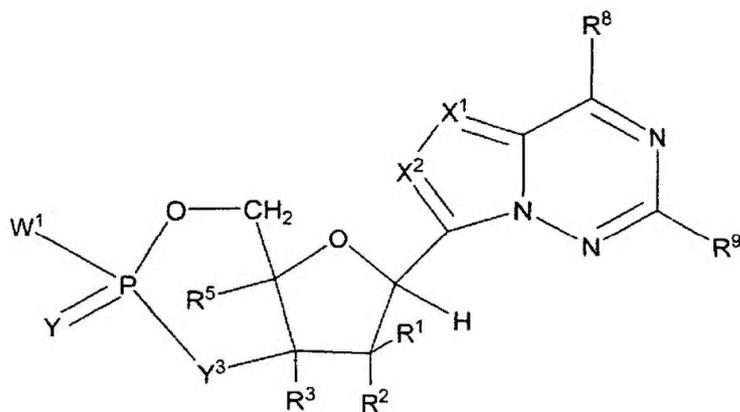
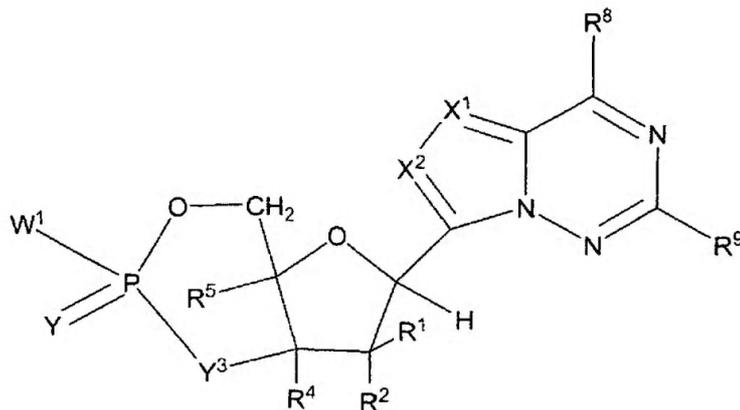


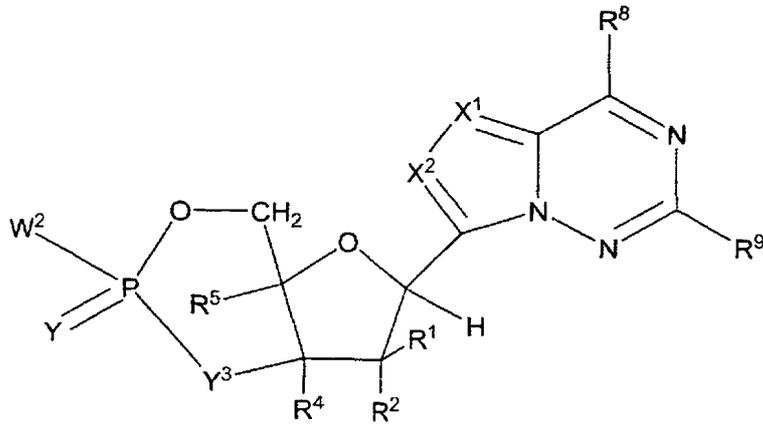
10

en la que R^y es W^5 según lo definido en la presente memoria.



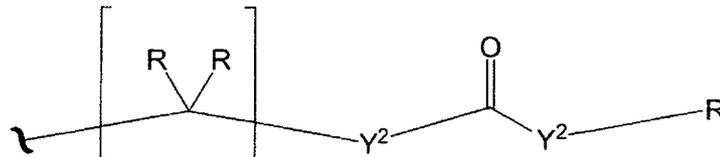
Otra realización de los compuestos de Fórmula I-III incluye las subestructuras en las que uno de W^1 o W^2 bien junto con R^3 o con R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia. Dicha realización se representa por un compuesto de Fórmula Ib seleccionado entre:





Fórmula Ib

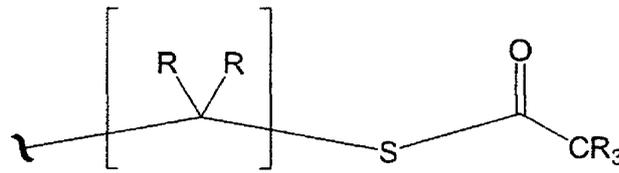
En un aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, cada Y e Y³ es O. En otro aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:



M12c

5

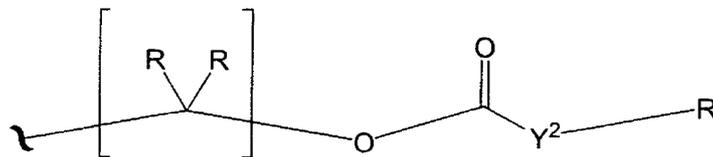
en la que M12c es 1, 2 ó 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S. En otro aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:



M12c

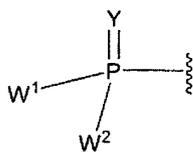
10

en la que M12c es 2. En otro aspecto preferido de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:



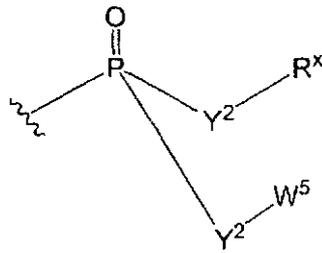
M12c

en la que M12c es 1 y Y² es un enlace, O o CR₂.

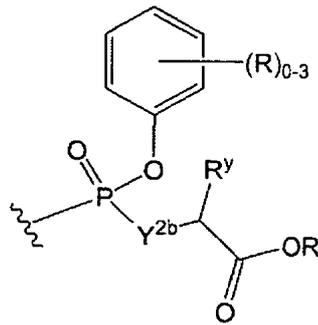


Otra realización de

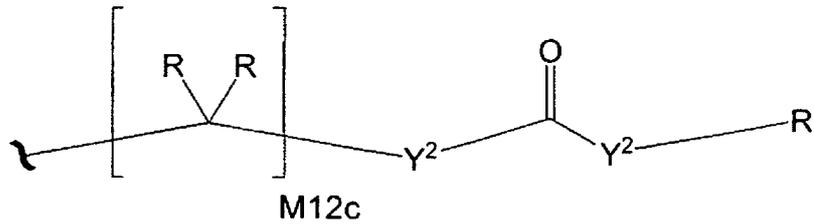
de los compuestos de Fórmula I-III incluye una subestructura:



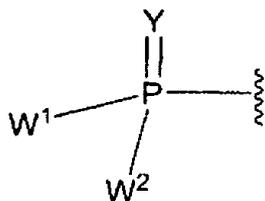
en la que W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otro aspecto de la presente realización, la subestructura es:



5 en la que Y^{2b} es O o N(R) y el carbociclo de fenilo está sustituido con 0 a 3 grupos R. En otro aspecto de la presente realización de la subestructura, R^x es:

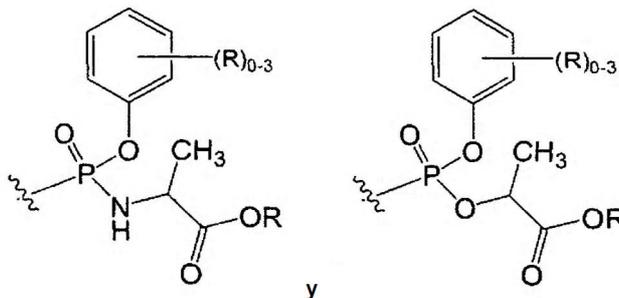


en la que M12c es 1, 2 ó 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S.



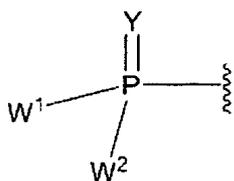
Otra realización de

de la Fórmula I-III incluye las subestructuras:



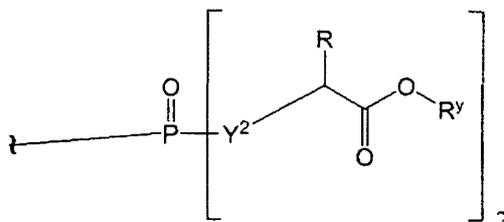
10

El carbono quiral de los restos de aminoácido y lactato puede ser bien la configuración *R* o *S*, o la mezcla racémica.

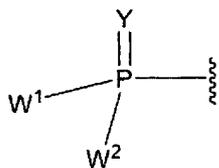


Otra realización de

de la Fórmula I-III es la subestructura

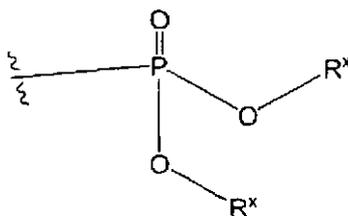


- 5 en la que cada Y^2 es, independientemente, $-O-$ o $-NH-$. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto preferido de la presente realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido; y R es CH_3 . En otro aspecto preferido de la presente realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido; R es CH_3 ; y cada Y^2 es $-NH-$. En un aspecto preferido de la presente realización, W^1 y W^2 son, independientemente, aminoácidos naturales o ésteres de aminoácidos naturales ligados a nitrógeno. En otro aspecto de la presente realización, W^1 y W^2 son, independientemente, ácidos 2-hidroxicarboxílicos naturales o ésteres de ácidos 2-hidroxicarboxílicos naturales, en los que el ácido o el éster está ligado a P a través de un grupo 2-hidroxilo.
- 10

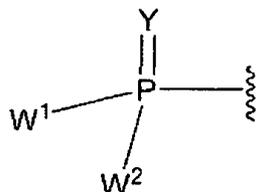


Otra realización de

de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III es la subestructura:

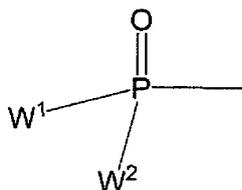


- 15 En un aspecto preferido de la presente realización, cada R^x es, independientemente, alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto preferido de la presente realización, cada R^x es, independientemente, arilo (C_6-C_{20}) o arilo (C_6-C_{20}) sustituido.



Otra realización de

de las Fórmula I-III es



en la que W^1 y W^2 se seleccionan independientemente entre una de la fórmulas de las siguientes Tablas 20.1-20.37 y Tabla 30.1. Las variables usadas en las Tablas 20.1-20.37 (por ejemplo, W^{23} , R^{21} , etc.) sólo pertenecen a las Tablas 20.1-20.37, a no ser que se indique lo contrario.

5 Las variables usadas en las Tablas 20.1 a 20.37 tienen las siguientes definiciones:

cada R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_8);

cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} , en el que cada R^{24} está independientemente sustituido con 0 a 3 R^{23} ;

10 cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} , con la condición de que cuando R^{23} está unido a un heteroátomo, entonces R^{23} es R^{23c} o R^{23d} ;

cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o -NO₂;

cada R^{23b} es independientemente Y^{21} ;

15 cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

cada R^{23d} es independientemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

20 cada R^{2x} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_1-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S- o -NR²¹-; y en el que uno o más de átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S- o -NR²¹-;

cada R^{24} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_1-C_8), alquino (C_2-C_8);

cada R^{25} es independientemente R^{24} , en el que cada R^{24} está sustituido con 0 a 3 grupos R^{23} ;

25 cada R^{25a} es independientemente alqueno (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8), estando uno cualquiera de dichos alqueno (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido con 0-3 grupos R^{23} ;

cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} ;

cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ o $-SO_2W^{25}$;

cada W^{25} es independientemente carbociclo o heterociclo, en el que W^{25} está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^{22} ; y

30 cada Y^{21} es independientemente O o S.

Tabla 20.1

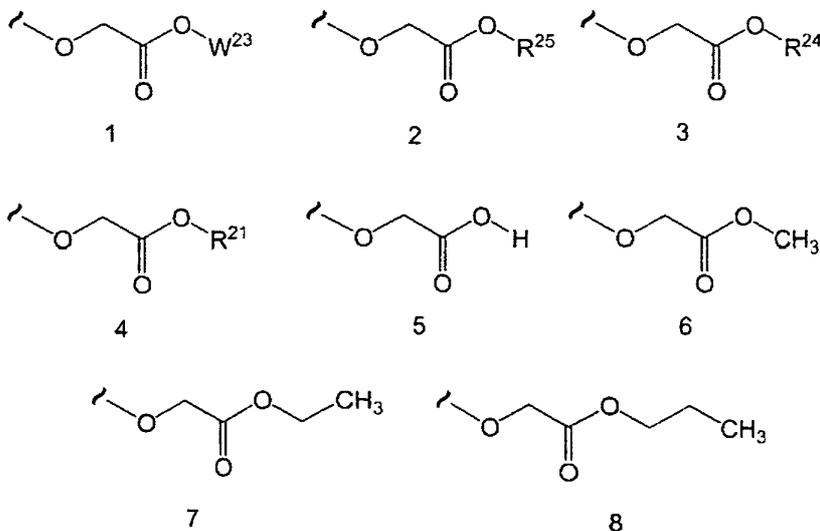


Tabla 20.2

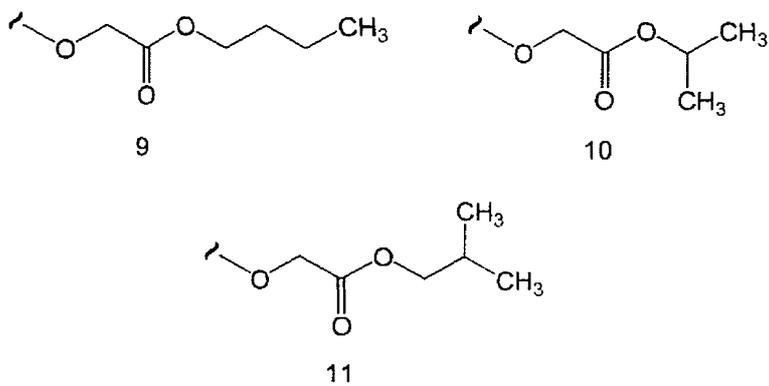
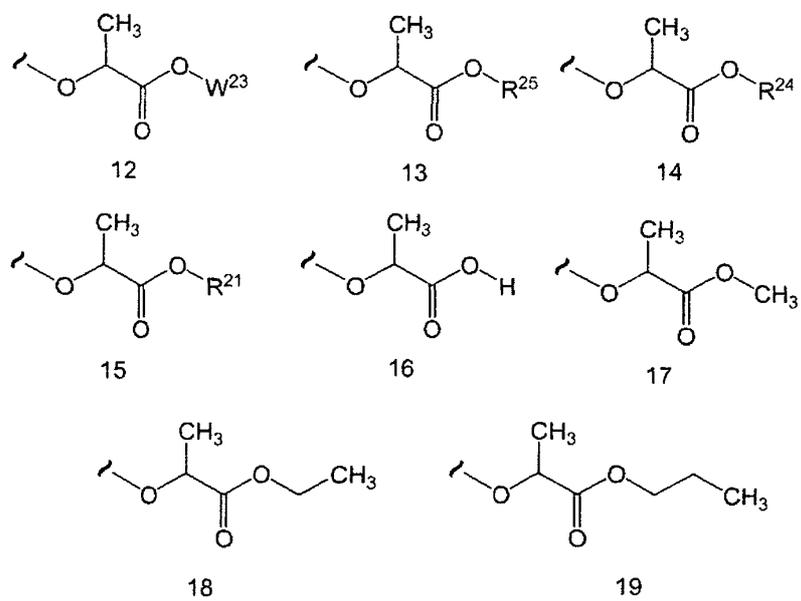


Tabla 20.3



5 Tabla 20.4

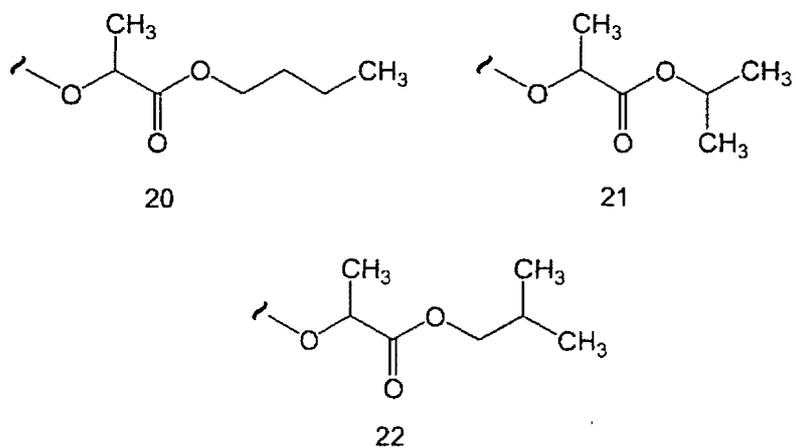


Tabla 20.5

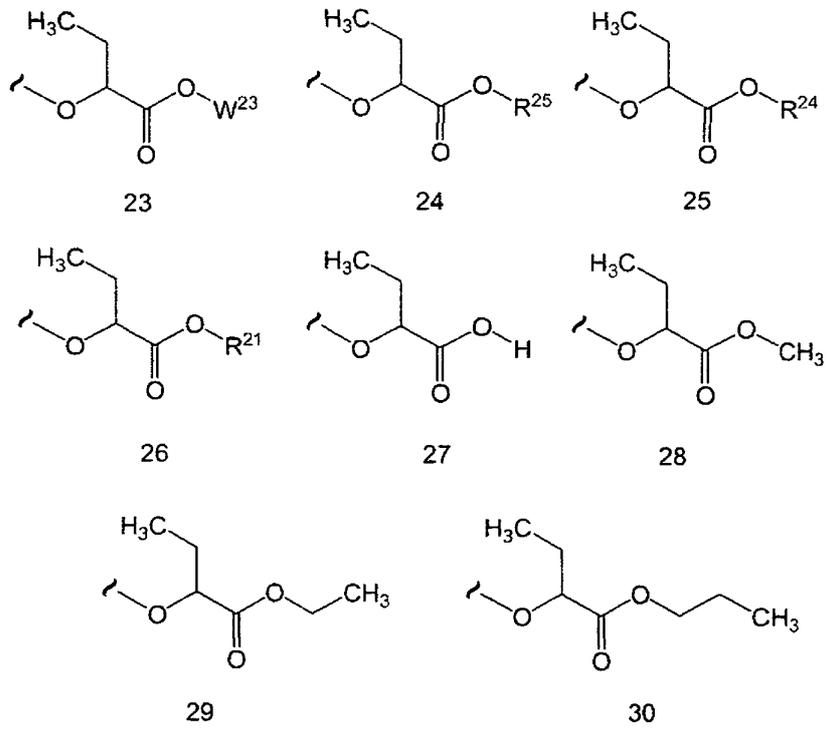


Tabla 20.6

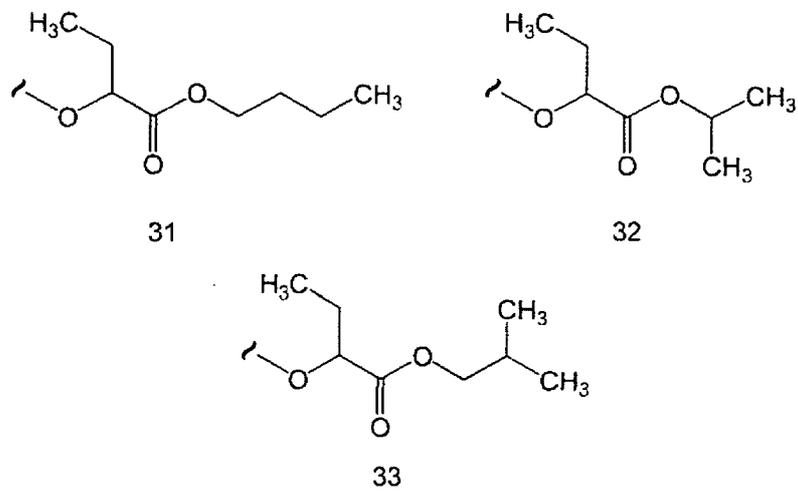


Tabla 20.7

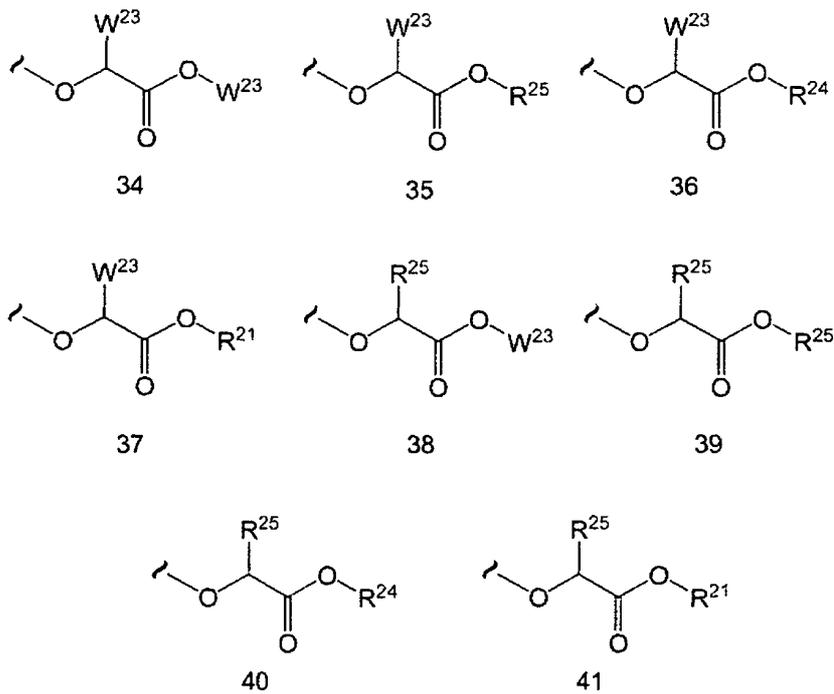


Tabla 20.8

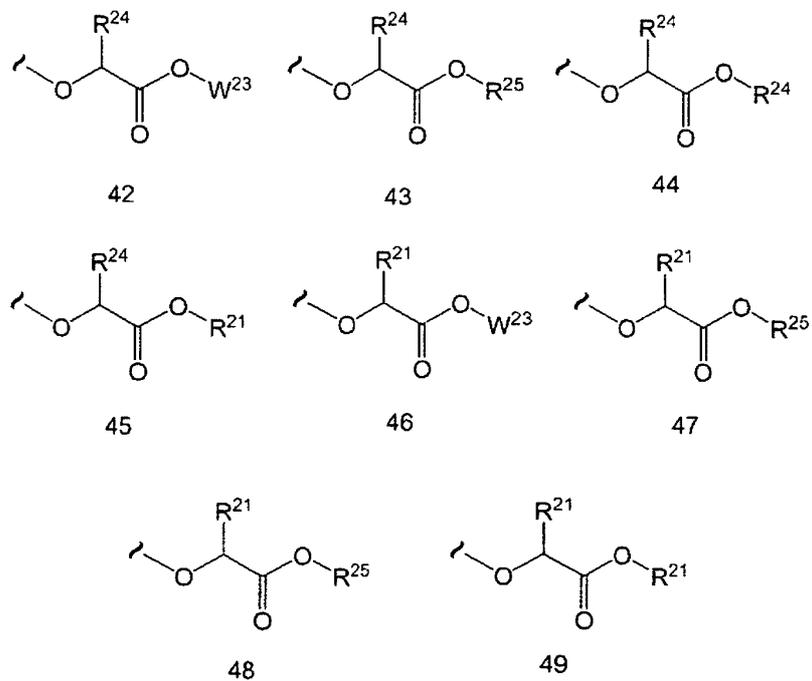


Tabla 20.9

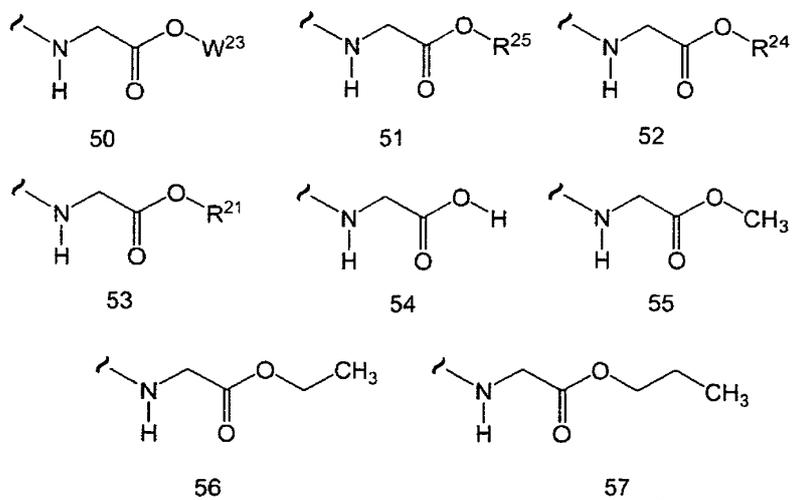
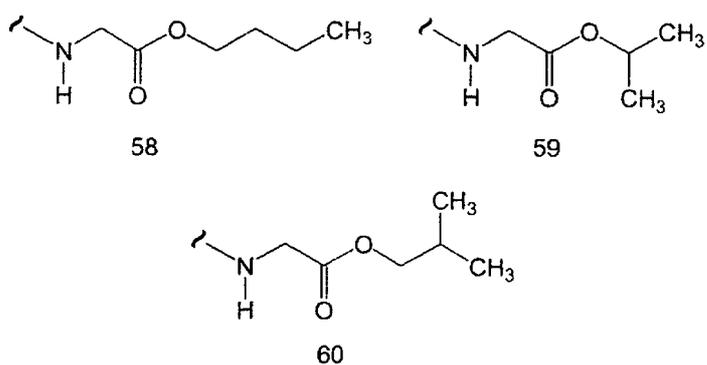


Tabla 20.10



T

5 Tabla 20.11

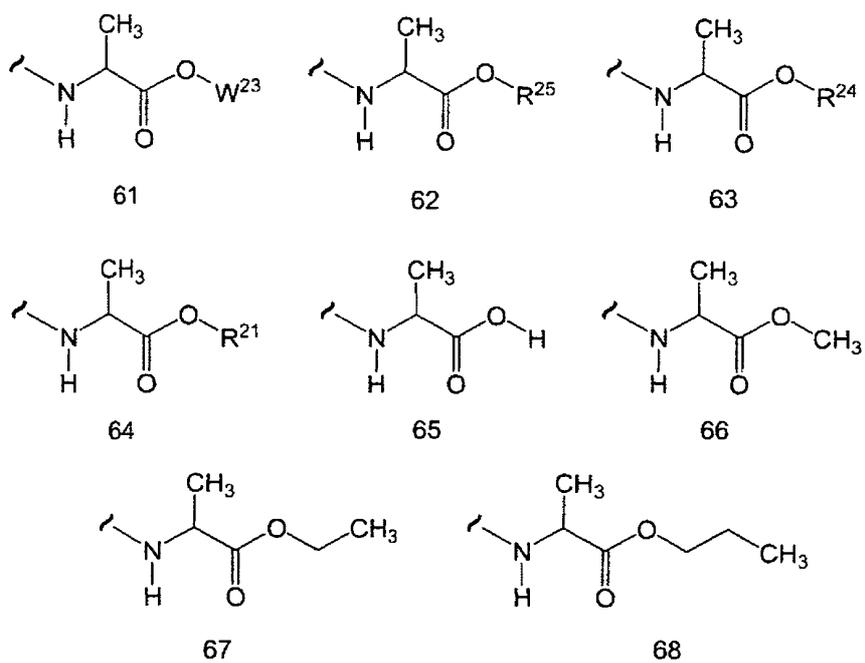


Tabla 20.12

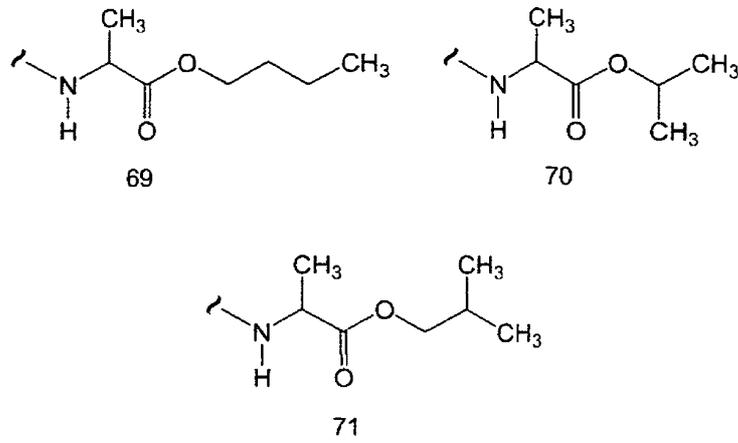


Tabla 20.13

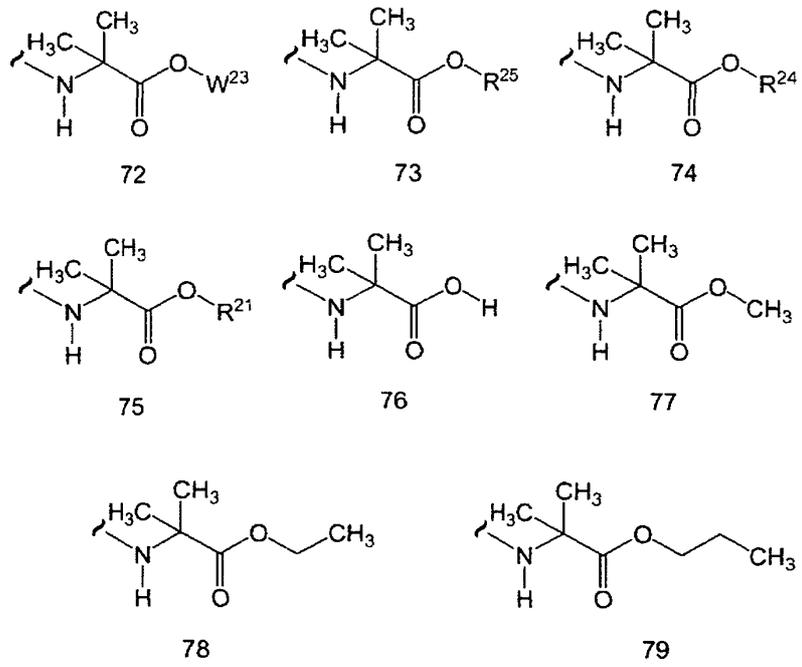


Tabla 20.14

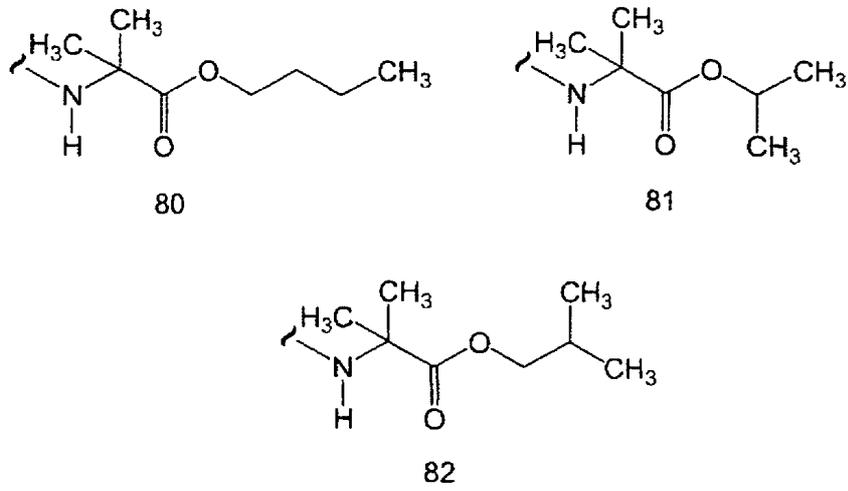


Tabla 20.15

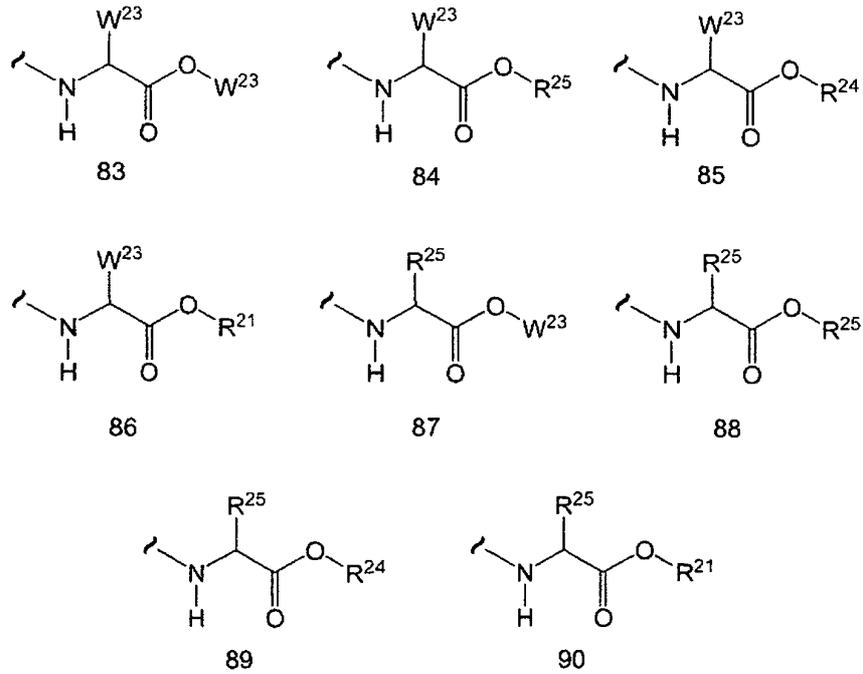


Tabla 20.16

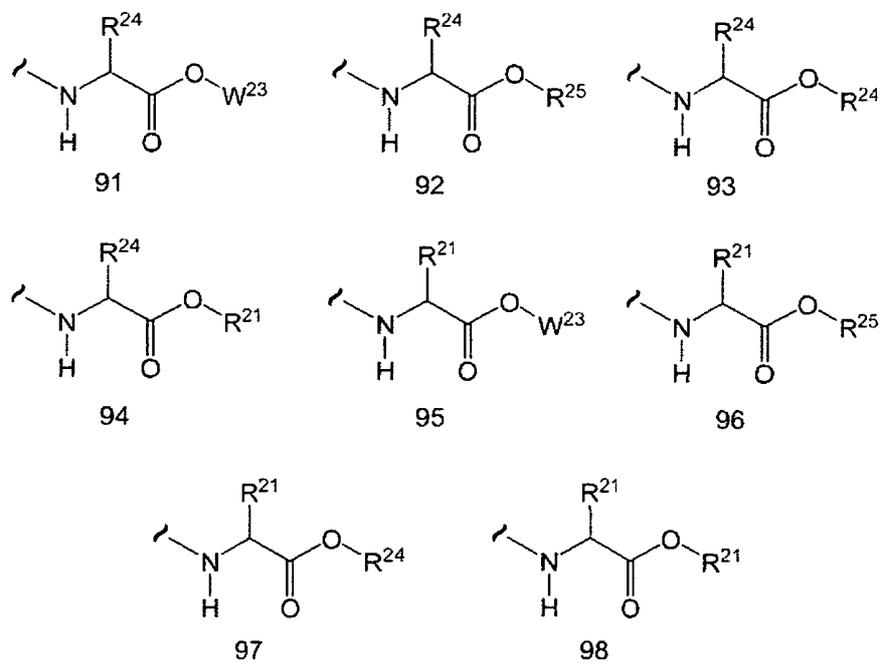


Tabla 20.17

5

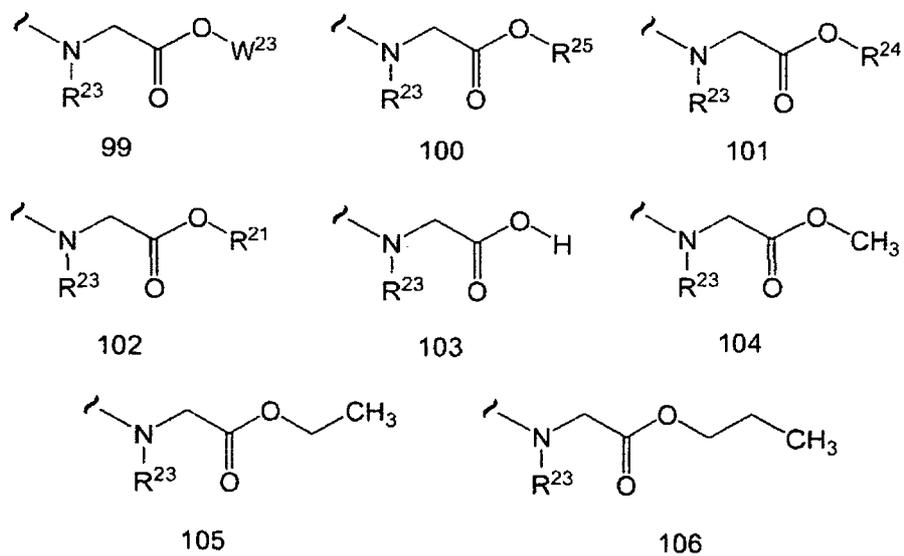


Tabla 20.18

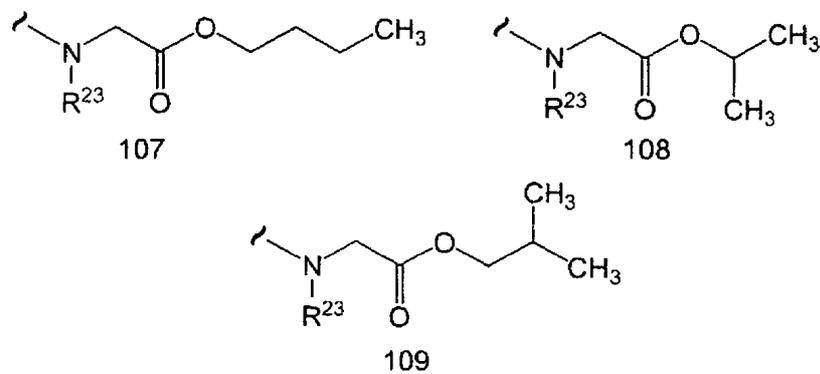
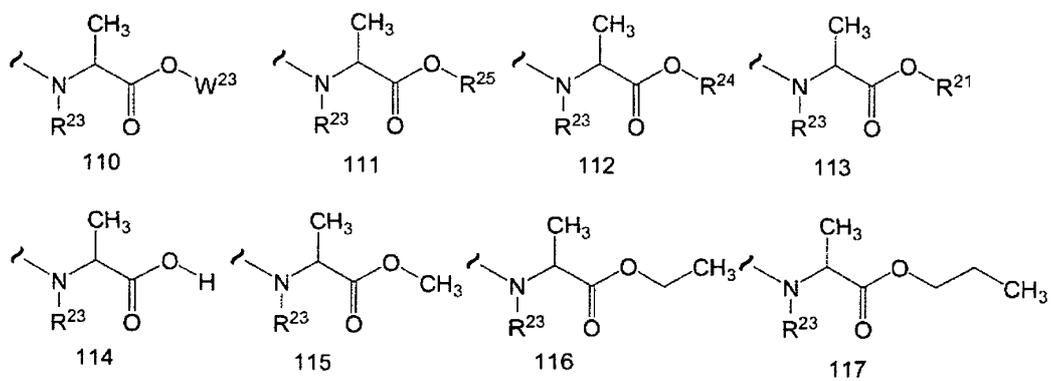
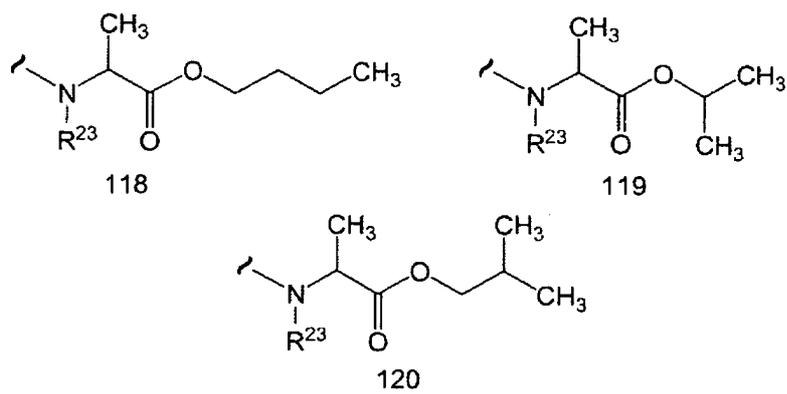


Tabla 20.19



5

Tabla 20.20



10

Tabla 20.21

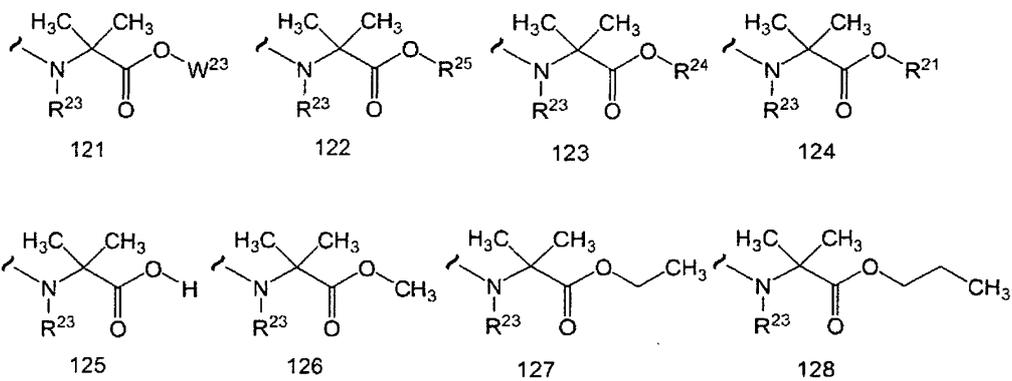
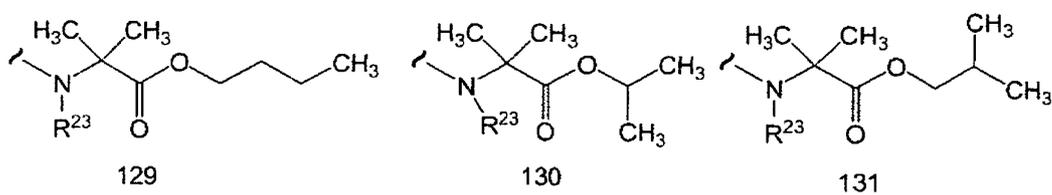


Tabla 20.22



5 Tabla 20.23

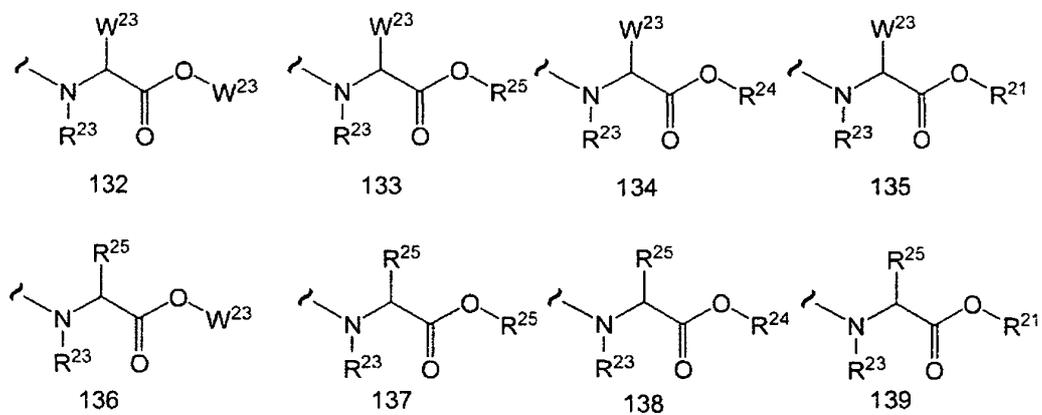


Tabla 20.24

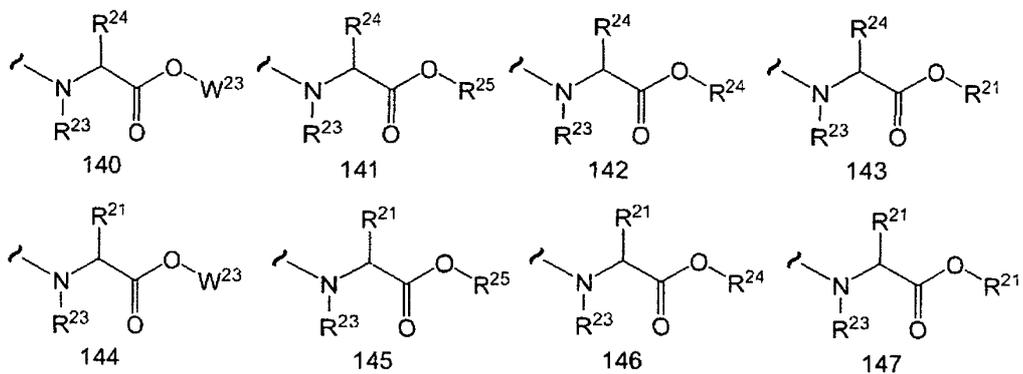
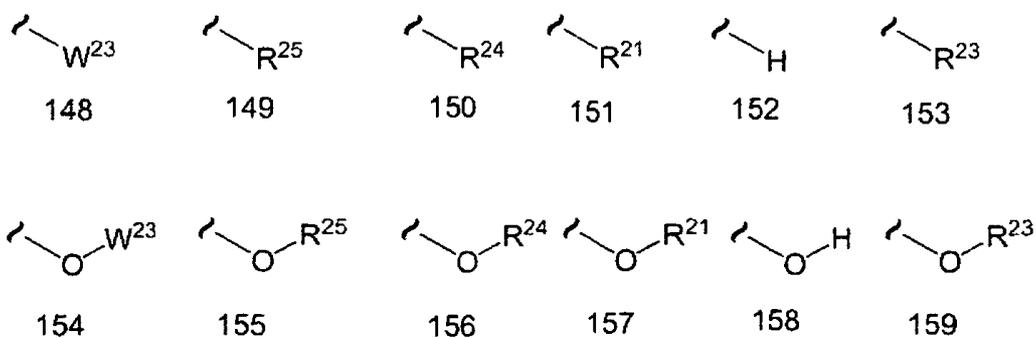


Tabla 20.25



5 Tabla 20.26

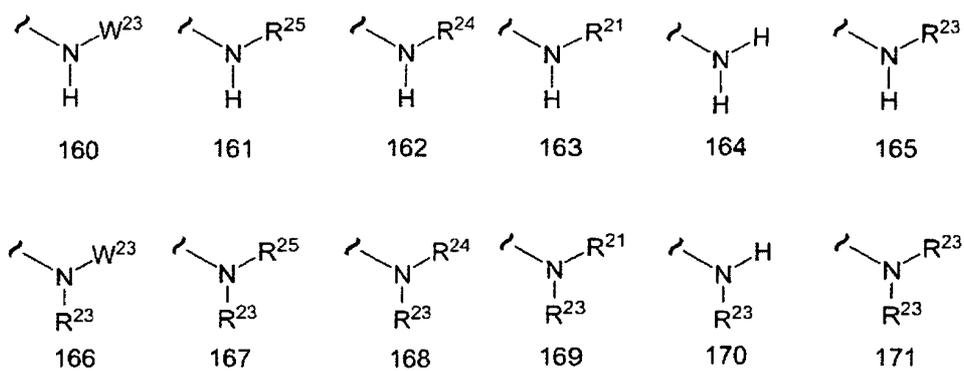
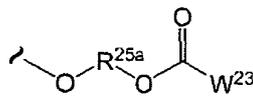
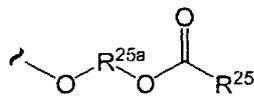


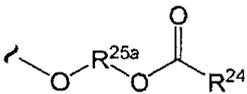
Tabla 20.27



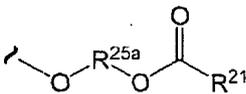
172



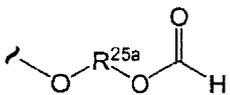
173



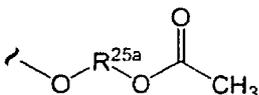
174



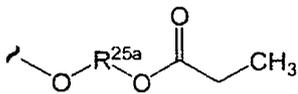
175



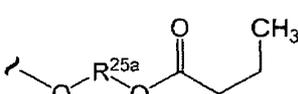
176



177

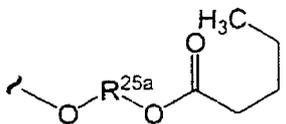


178

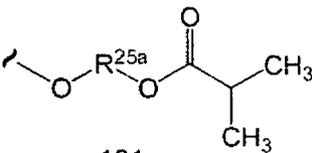


179

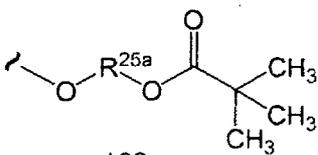
Tabla 20.28



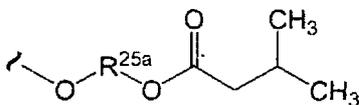
180



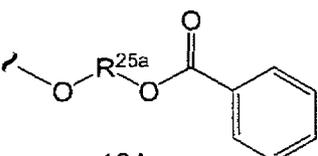
181



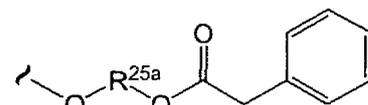
182



183

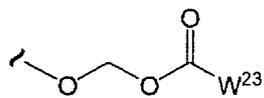


184

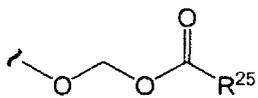


185

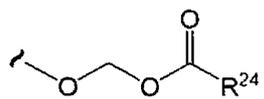
Tabla 20.29



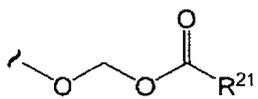
186



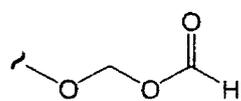
187



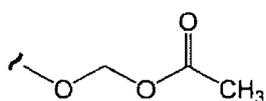
188



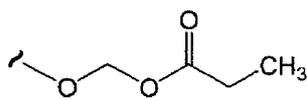
189



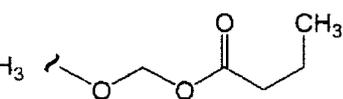
190



191

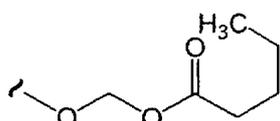


192

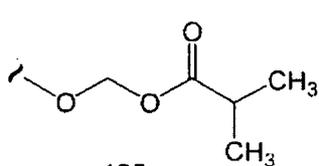


193

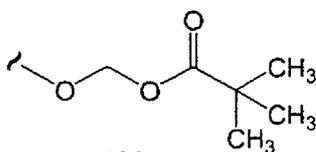
Tabla 20.30



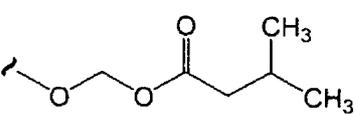
194



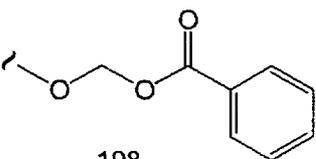
195



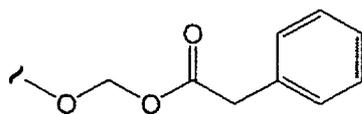
196



197



198



199

Tabla 20.31

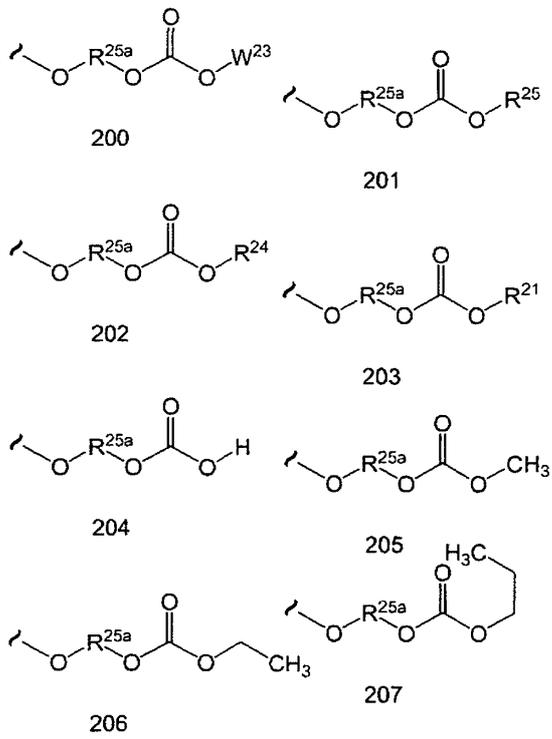


Tabla 20.32

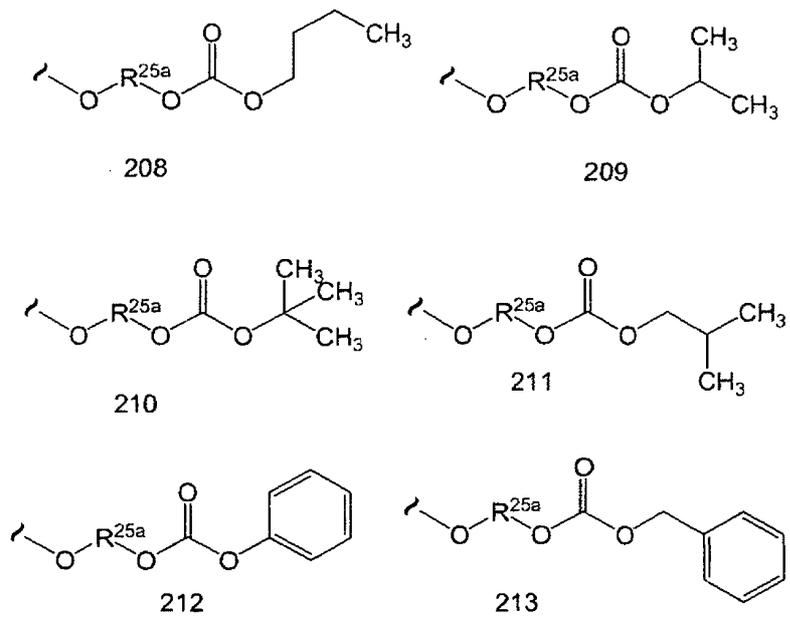


Tabla 20.33

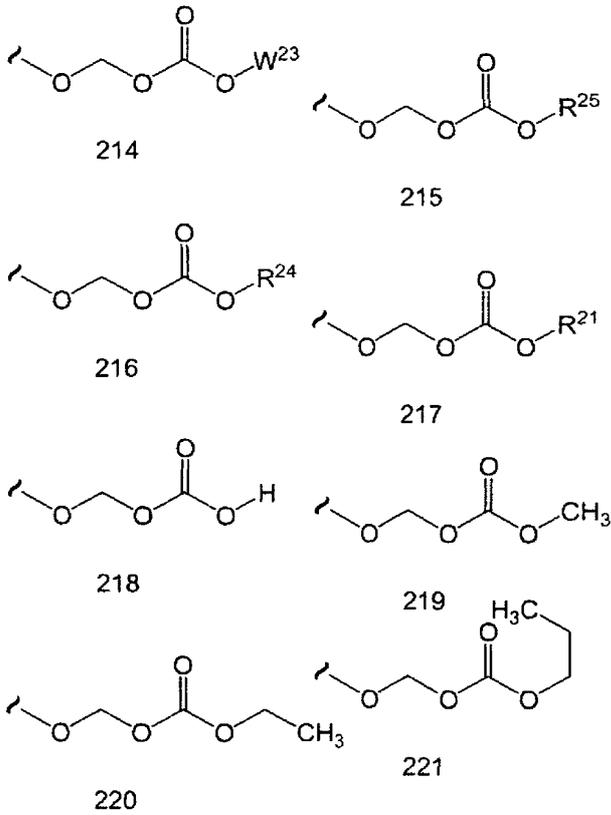


Tabla 20.34

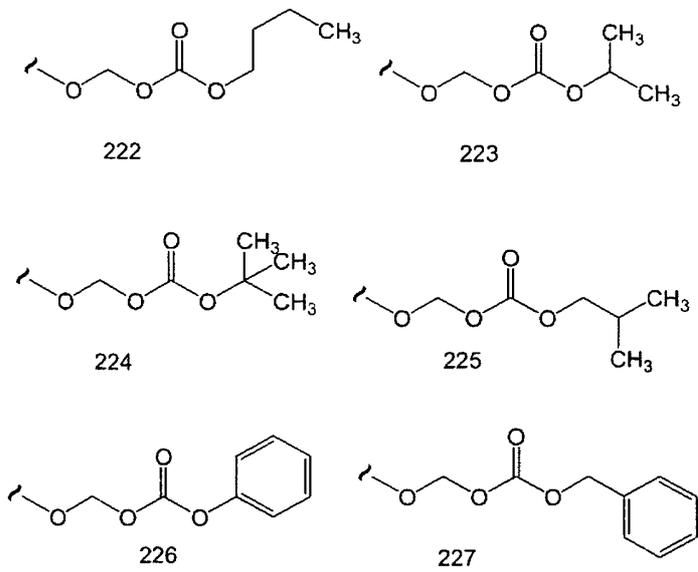


Tabla 20.35

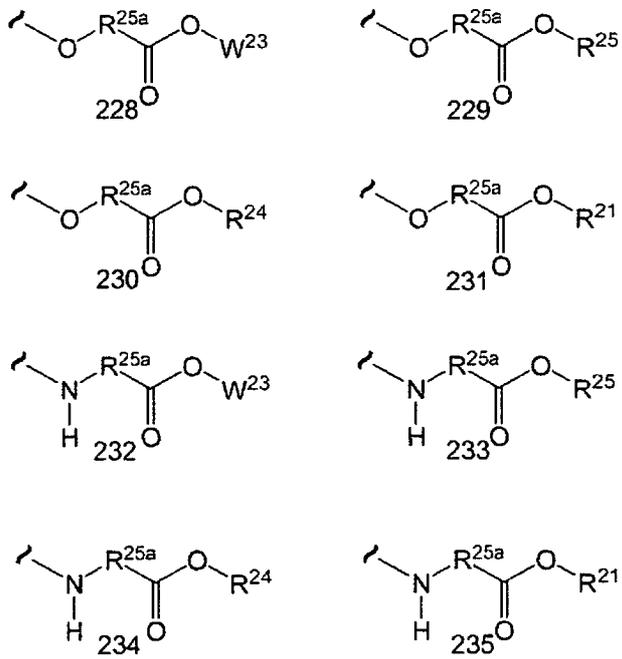


Tabla 20.36

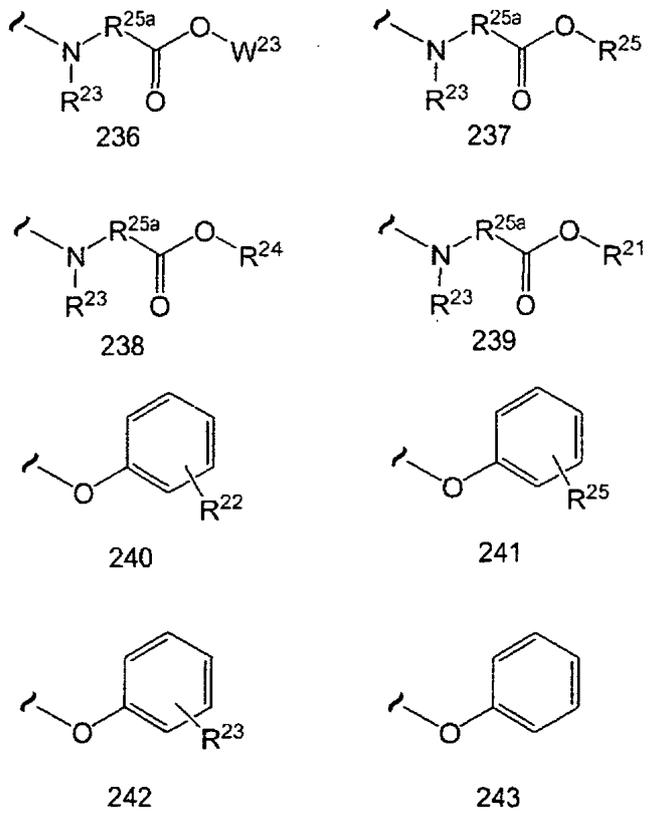


Tabla 20.37

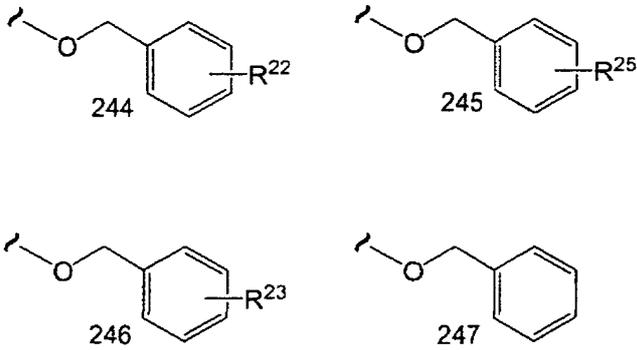
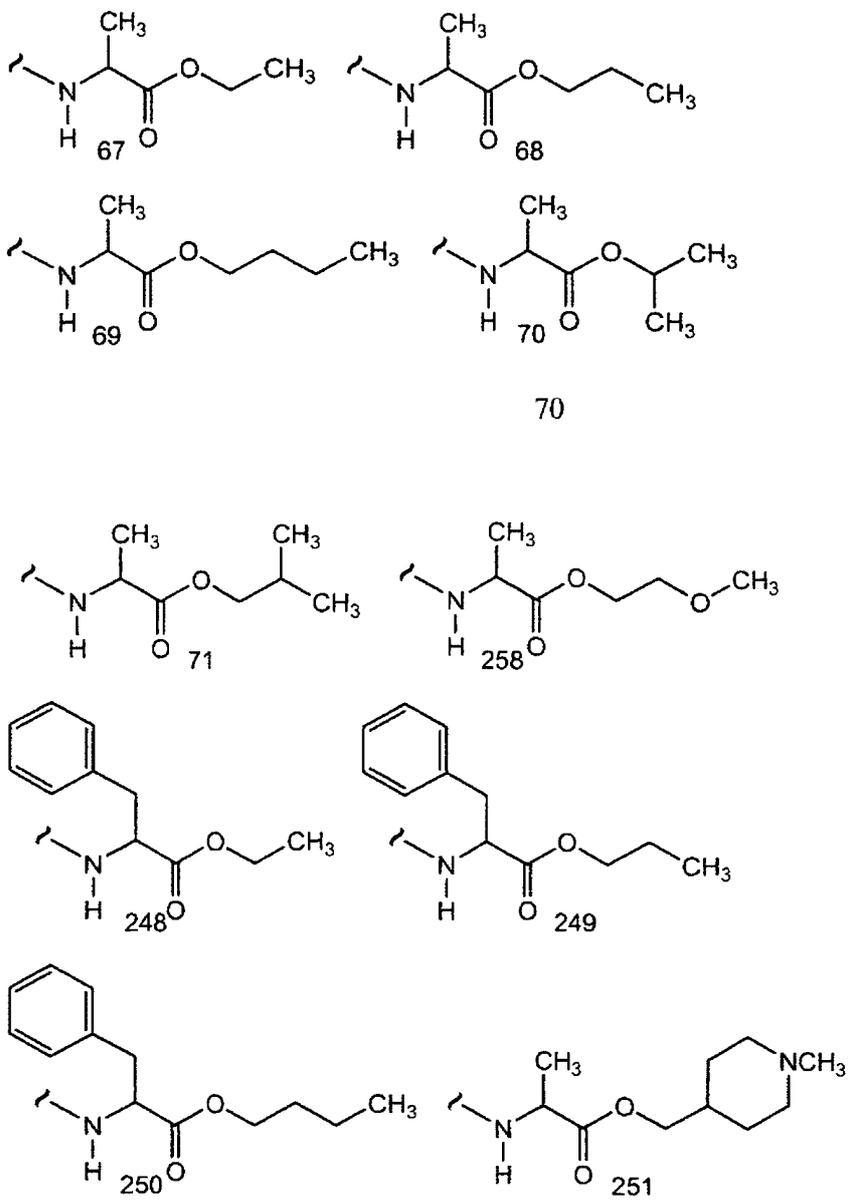
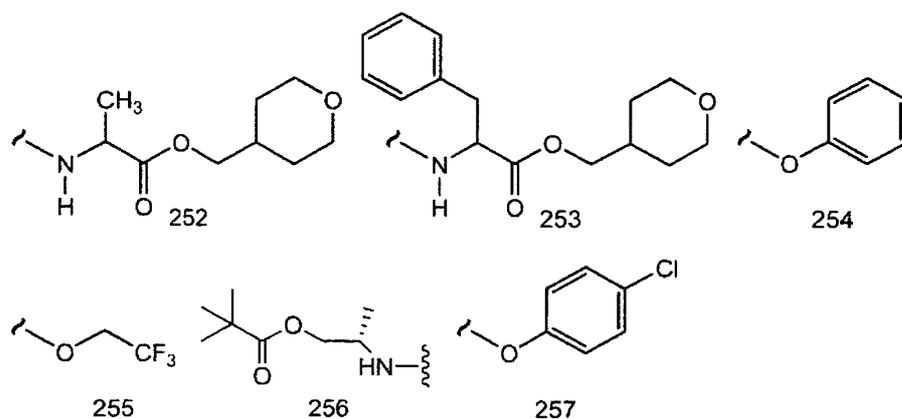


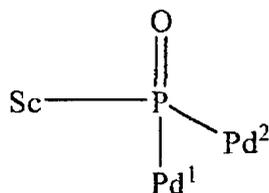
Tabla 30.1





Realizaciones de fosfato de los compuestos de Fórmula I-III

A modo de ejemplo y no de limitación, las realizaciones de fosfato de Fórmula I-III pueden estar representadas por la fórmula general "MBF":

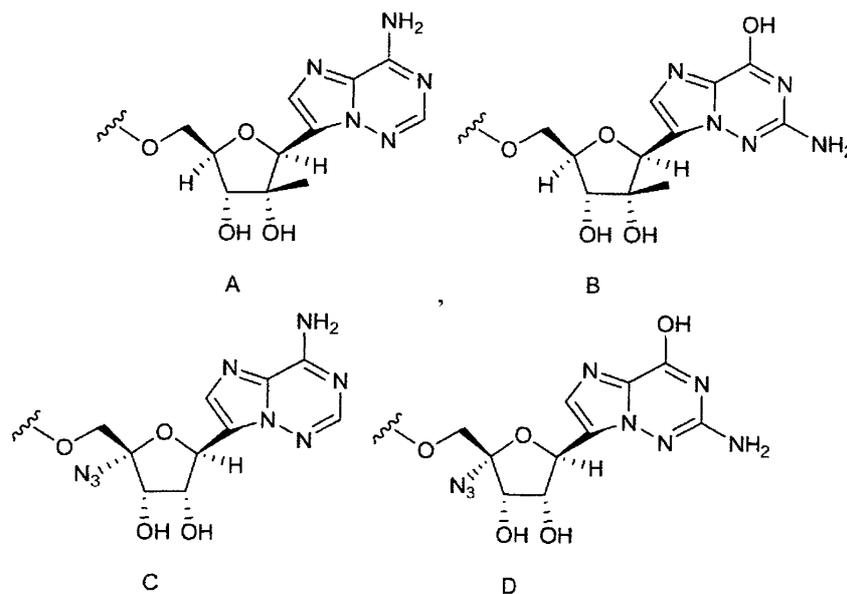


MBF

5

Cada realización de MBF se representa como un núcleo sustituido (Sc). Sc se describe en las Fórmulas **A-G** de la siguiente Tabla 1.1, en la que Sc es una fórmula genérica para un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, y el punto de unión con $-P(O)Pd^1Pd^2$ se indica con una línea ondulada.

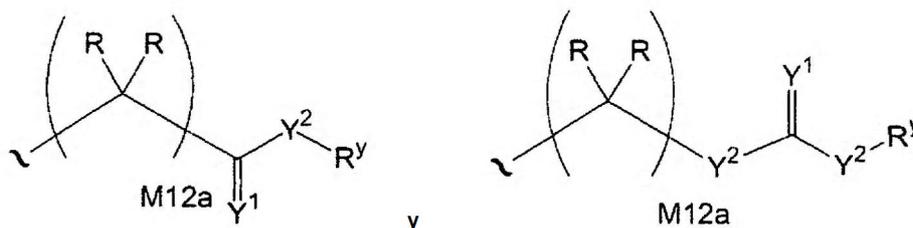
Tabla 1.1



10

B.255.253, C.255.67, C.255.68, C.255.69, C.255.70, C.255.71, C.255.258, C.255.248,
 C.255.249, C.255.250, C.255.251, C.255.252, C.255.253, D.255.67, D.255.68,
 D.255.69, D.255.70, D.255.71, D.255.258, D.255.248, D.255.249, D.255.250,
 D.255.251, D.255.252, D.255.253, E.255.67, E.255.68, E.255.69, E.255.70, E.255.71,
 5 E.255.258, E.255.248, E.255.249, E.255.250, E.255.251, E.255.252, E.255.253,
 F.255.67, F.255.68, F.255.69, F.255.70, F.255.71, F.255.258, F.255.248, F.255.249,
 F.255.250, F.255.251, F.255.252, F.255.253, G.255.67, G.255.68, G.255.69,
 G.255.70, G.255.71, G.255.25S, G.255.248, G.255.249, G.255.250, G.255.251,
 10 G.255.252, G.255.253, A.67.67, A.68.68, A.69.69, A.70.70, A.71.71, A.258.258,
 A.248.248, A.249.249, A.250.250, A.251.251, A252.252, A.253.253, B.67.67,
 B.68.68, B.69.69, B.70.70, B.71.71, B.258.258, B.248.248, B.249.249, B.250.250,
 B.251.251, B252.252, B.253.253, C.67.67, C.68.68, C.69.69, C.70.70, C.71.71,
 C.258.258, C.248.248, C.249.249, C.250.250, C.251.251, C252.252, C.253.253,
 15 D.67.67, D.68.68, D.69.69, D.70.70, D.71.71, D.258.258, D.248.248, D.249.249,
 D.250.250, D.251.251, D252.252, D.253.253, E.67.67, E.68.68, E.69.69, E.70.70,
 E.71.71, E.258.258, E.248.248, E.249.249, E.250.250, E.251.251, E252.252,
 E.253.253, F.67.67, F.68.68, F.69.69, F.70.70, F.71.71, F.258.258, F.248.248,
 F.249.249, F.250.250, F.251.251, F252.252, F.253.253, G.67.67, G.68.68, G.69.69,
 G.70.70, G.71.71, G.258.258, G.248.248, G.249.249, G.250.250, G.251.251,
 20 G.252.252, G.253.253, A.256.257, B.256.257, C.256.257, D.256.257, E.256.257,
 F.256.257, G.256.257, A.256.254, B.256.254, C.256.254, D.256.254, E.256.254,
 F.256.254, G.256.254, A.256.250, B.256.250, C.256.250, D.256.250, E.256.250,
 F.256.250, G.256.250, A.256.69, B.256.69, C.256.69, D.256.69, E.256.69, F.256.69,
 G.256.69, A.256.71, B.256.71, C.256.71, D.256.71, E.256.71, F.256.71, G.256.71,
 25 A.256.255, B.256.255, C.256.255, D.256.255, E.256.255, F.256.255, G.256.255.

Las realizaciones de R^x incluyen ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas y grupos urea:



Cualquier referencia a los compuestos de la invención descritos en la presente memoria también incluye una
 referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de
 30 los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino o
 alcalinotérreo (por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺²), amonio y NX₄⁺ (en el que X es alquilo (C₁-C₄)). Las sales
 fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen: (a) sales de adición de ácido
 35 formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos
 sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por
 ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico,
 ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido
 40 palmítico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-
 toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido
 sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido
 45 mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina,
 isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo y
 yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho
 compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na⁺ y NX₄⁺ (en el que X se selecciona
 independientemente entre H o un grupo alquilo (C₁-C₄)).

45 Para un uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán
 fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o de una base fisiológicamente aceptable.
 Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar un uso,
 por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales,
 50 derivadas o no de un ácido o una base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente
 invención.

Finalmente, se ha de entender que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como en su forma bipolar, y combinaciones con cantidades estequiométricas

de agua como en los hidratos.

Los compuestos de la invención, ejemplificados por la Fórmula I-III, pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen, por tanto, mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropoisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereómeras, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus pares enantiómeros o diastereómeros, pertenecen al alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros sustancialmente ópticamente puros individuales mediante técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereómeras formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguida de la conversión de nuevo en las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, partiendo del estereoisómero apropiado del material inicial deseado.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se superponen con su imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que se diferencian en la disposición de los átomos o los grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como la electroforesis y la cromatografía.

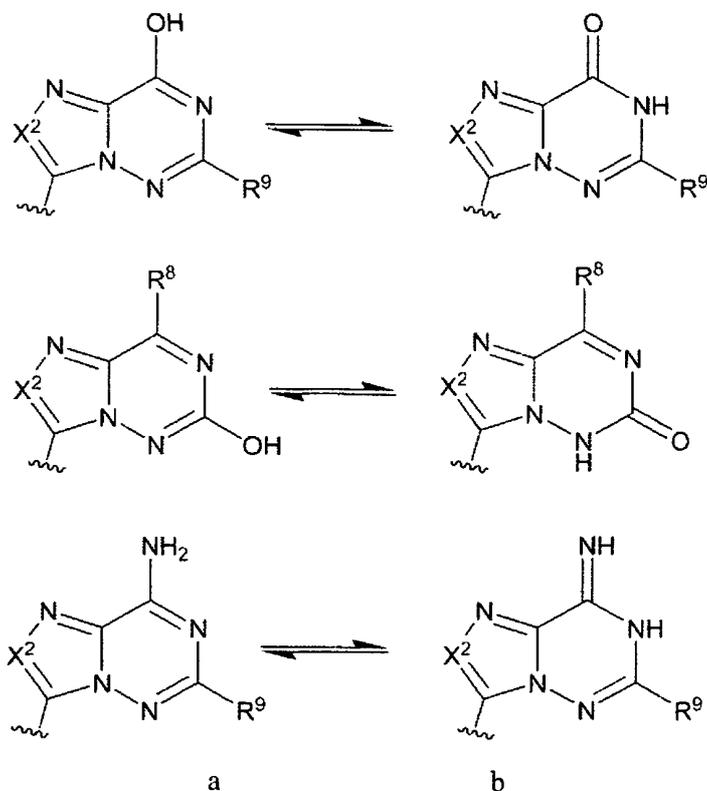
"Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y las convenciones estereoquímicas usadas en la presente memoria generalmente son según S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos *D* y *L* o *R* y *S* se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su/s centro/s quiral/es. Los prefijos *d* y *l*, *D* y *L* o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana del compuesto, significando *S*, (-) o *l* que el compuesto es levógiro, mientras que un compuesto con el prefijo *R*, (+) o *d* es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, a menos que sean imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y la mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina mezcla enantiómera. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere a una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no se produzca estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o procedimiento químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras desprovistas de actividad óptica.

Siempre que un compuesto descrito en la presente memoria está sustituido con más de un mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, que cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas, , indican el sitio de las uniones mediante enlace covalente con las subestructuras, grupos, restos o átomos contiguos.

En ciertos casos, los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautómeros. Aunque sólo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, se contempla la totalidad de dichas formas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol, pueden existir tautómeros de eno-amina, estando todas sus posibles formas tautómeras dentro del alcance de la invención.

El experto en la técnica reconocerá que los heterociclos de imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina e imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina pueden existir en formas tautómeras. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautómeras equivalentes como las mostradas a continuación:



Todas las formas tautómeras posibles de los heterociclos de todas las realizaciones están dentro del alcance de la invención.

Procedimientos de inhibición de la polimerasa del VHC

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos para inhibir la actividad de la polimerasa del VHC que comprenden la etapa de tratar una muestra sospechosa de contener el VHC con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la polimerasa del VHC, como compuestos intermedios para dichos inhibidores o tener otras utilidades según lo descrito a continuación. Los inhibidores se unirán a posiciones situadas sobre la superficie o en una cavidad de la polimerasa del VHC que tienen una geometría única de la polimerasa del VHC. Las composiciones que se unen a la polimerasa del VHC se pueden unir con diferentes grados de reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen de una manera sustancialmente irreversible son candidatos ideales para su uso en el presente procedimiento de la invención. Una vez marcadas, las composiciones de unión sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de la polimerasa del VHC. Por consiguiente, la invención se refiere a procedimientos de detección de la polimerasa del VHC en una muestra sospechosa de contener la polimerasa del VHC, que comprenden las etapas de: tratar una muestra sospechosa de contener la polimerasa del VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidos en el campo del diagnóstico, e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente memoria se marcan de una manera convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener la polimerasa del VHC incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o de células; muestras biológicas tales como muestras de materia biológica (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente, células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que produzca la polimerasa del VHC, frecuentemente, un organismo patógeno tal como el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento de la invención comprende la adición de la composición de la invención a la muestra o comprende la adición de un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier procedimiento de administración según lo descrito anteriormente.

5 Si se desea, la actividad de la polimerasa del VHC tras la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier procedimiento, incluyendo procedimientos directos e indirectos de detección de la actividad de la polimerasa del VHC. Se contemplan todos los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de la actividad de la polimerasa del VHC. Normalmente, se aplica uno de los procedimientos de rastreo descritos anteriormente; sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro procedimiento, tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

10 Los organismos que contienen la polimerasa del VHC incluyen el virus VHC. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por VHC en animales o en seres humanos.

Sin embargo, en los compuestos de rastreo capaces de inhibir los virus de la inmunodeficiencia humana, se debe tener en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no coincidir con los ensayos de cultivos celulares. Por lo tanto, la herramienta de rastreo principal debería ser un ensayo basado en células.

15 Rastreo de los inhibidores de la polimerasa del VHC

Las composiciones de la invención se rastrean para detectar la actividad inhibidora frente a la polimerasa del VHC mediante cualquiera de las técnicas convencionales de evaluación de la actividad enzimática. En el contexto de la invención, normalmente, primero se rastrean las composiciones en cuanto a la inhibición de la polimerasa del VHC *in vitro*, y luego se rastrea la actividad *in vivo* de las composiciones que muestran actividad inhibidora. Para un uso *in vivo*, se prefieren las composiciones que tienen K_i (Constantes de inhibición) *in vitro* de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, normalmente, de menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y, preferentemente, de menos de aproximadamente 5×10^{-8} M.

Ya se han descrito detalladamente rastreos *in vitro* útiles y, en la presente memoria, no se profundizará en ellos. No obstante, los ejemplos describen ensayos *in vitro* adecuados.

25 Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales que se seleccionarán según la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se destinen a una administración por una vía distinta de la oral, en general, serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

35 Si bien es posible administrar los ingredientes activos solos, puede ser preferible presentarlos en forma de formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para un uso veterinario como para un uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El/los vehículo/s debe/n ser "aceptable/s" en el sentido de ser compatible/s con el resto de ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo/s para el receptor del/de los mismo/s.

40 Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para las anteriores vías de administración. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y las formulaciones generalmente se encuentran en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. 45 En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para una administración oral se pueden presentar en forma de unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión 50 en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar en forma de un bolo, un electuario o una pasta.

Los comprimidos se preparan mediante compresión o moldeo, opcionalmente, con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma suelta tal como un polvo o gránulos, y opcionalmente, mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente 55 inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando

en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos, opcionalmente, se pueden recubrir o ranurar y, opcionalmente, se formulan de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

5 Para las infecciones oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópica que contiene el/los ingrediente/s activo/s en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20 % p/p (incluyendo el/los ingrediente/s activo/s en un intervalo de entre el 0,1 % y 20 % en incrementos del 0,1 % p/p, tales como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente, del 0,2 al 15 % p/p y, más preferentemente, del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formulan en forma de pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o hidromiscible. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

10 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400), y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

15 La fase oleaginoso de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), deseablemente, comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el/los emulsionante/s con o sin estabilizador/es componen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleaginoso dispersada de las formulaciones en crema.

20 Los emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

25 La elección de las grasas o los aceites adecuados para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser, preferentemente, un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas desde los tubos u otros recipientes. Se pueden usar alquilésteres mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos se pueden usar solos o combinados dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

30 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden una combinación según la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración deseado. Cuando se usan para un uso oral, se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, entre los que se incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de un sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal, y proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

55 Las formulaciones para un uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, con fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleaginoso tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etil- o *n*-propil-*p*-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleaginosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican con aquéllos descritos anteriormente. También puede haber excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural tales como goma arábica y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o prepararse en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear aceites fijos estériles convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Asimismo, en la preparación de inyectables, también se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el vehículo para producir una forma en monodosis variará en función del huésped tratado y del modo concreto de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo destinada a una administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1.000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de vehículo que puede variar del aproximadamente 5 al aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de permitir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para una administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente, un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferentemente presente en dichas formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente, del 0,5 al 10 % y, particularmente, del aproximadamente 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para una administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base aromatizada, habitualmente, sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para una administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

5 Las formulaciones adecuadas para una administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros, tal como 0,5, 1, 30, 35, etc., que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca con el fin de llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar según procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por VHC como se describe a continuación.

10 Las formulaciones adecuadas para una administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizados que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como los conocidos en la técnica como apropiados.

15 Las formulaciones adecuadas para una administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor final; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

20 Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de monodosis o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado de criocongelación (lío-filización) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, según lo citado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

25 Debería entenderse que, además de los ingredientes mencionados anteriormente en particular, las formulaciones de la presente invención también pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquéllas adecuadas para una administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención proporciona además composiciones de uso veterinario que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo de uso veterinario para el mismo.

30 Los vehículos de uso veterinario son materiales útiles para el propósito de administrar la composición, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que sean de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y sean compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar oralmente, parenteralmente o por cualquier otra vía deseada.

35 Los compuestos de la invención se usan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada"), en las que la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir una menor frecuencia de dosificación o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

40 La dosis eficaz de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se esté tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis menores) o contra una infección viral activa, del procedimiento de administración y de la formulación farmacéutica, y será determinada por el profesional clínico mediante estudios convencionales de escalado de dosis. Cabe esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; más normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día; más normalmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis diaria posible para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará en el intervalo de 1 mg a 1.000 mg, preferentemente, de entre 5 mg y 500 mg, y puede adoptar la forma de una o varias dosis.

Vías de administración

50 Uno o más compuestos de la invención (denominados en la presente memoria ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección que se vaya a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, según la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles oralmente y se pueden dosificar oralmente.

55

Terapia de combinación

Las composiciones de la invención también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Preferentemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos son interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III se seleccionan normalmente en base a la afección que se vaya a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacocinéticas de la combinación. Por ejemplo, en el tratamiento de una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la invención se combinan con otros agentes terapéuticos activos (tales como los descritos en la presente memoria).

Los agentes o ingredientes terapéuticos activos adecuados que se pueden combinar con los compuestos de Fórmula I-III pueden incluir interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferón; análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina); inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052; inhibidores de la polimerasa NS5B, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125; inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065; inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B; hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451; inhibidores no nucleósidos de VHC, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina; y otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX -410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811.

En otra realización más, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se use en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC y otros fármacos para tratar el VHC.

En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, rebetol, copegus, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VH, y combinaciones de los mismos.

Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III y los agentes terapéuticos activos adicionales se pueden seleccionar para el tratamiento de pacientes infectados por el VHC y otras afecciones tales como infecciones por

VIH. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I-III se pueden combinar con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo, compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de 1) inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100; 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806; 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovedina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina; 4) un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz + adefovir; 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetiléster de ácido cafeico, derivados de fenetiléster de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C; 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9; 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070; 8) un inhibidor de la entrada, por ejemplo, SPO1A, TNX-355; 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR; 10) un inhibidor de G6PD y NADH oxidasa, por ejemplo, inmunitin; 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc; 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferón; 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina); 13) inhibidores de la NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052; 14) inhibidores de la polimerasa NS5B, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125; 15) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065; 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B; 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451; 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo 1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina; 19) otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, baviximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811; 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452; 20) inhibidores de la ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112; 21) otros agentes contra el VIH, por ejemplo, VGV-I, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar en un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos se refiere, en general, a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de modo que estén presentes en el cuerpo del paciente ambas cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más de otros agentes terapéuticos activos.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, se puede administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida en cuestión de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, se pueden administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en cuestión de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención seguida, tras un período de horas (por ejemplo, de 1 a

12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos seguida, tras un período de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

- 5 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y un "efecto sinérgico", es decir, el efecto alcanzado al usar los ingredientes activos conjuntamente es mayor que la suma de los efectos resultantes al usar los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se administran por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta de dosificación. Cuando se administran en
10 terapia de alternancia, se puede alcanzar un efecto sinérgico administrando o suministrando los compuestos de forma secuencial, por ejemplo, en diferentes comprimidos, píldoras o cápsulas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosis eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran conjuntamente las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos. Un efecto antiviral sinérgico indica un efecto antiviral que es mayor que los efectos puramente aditivos predichos de los compuestos individuales de la combinación.
15

En otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

- 20 En otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, mediante lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

- 25 En otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para tratar el VHC.

- 30 En otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo, mediante lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

- 40 En otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para tratar el VHC.

- 45 En otra realización más, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar la infección por VHC en un paciente.

Metabolitos de los compuestos de la invención

- También pertenecen al alcance de la presente invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente memoria, en la medida en que dichos productos sean nuevos y no evidentes con respecto a la técnica anterior. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación,
50 esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente, debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos nuevos y no evidentes producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para generar un producto metabólico a partir del mismo. Dichos productos, normalmente, se identifican mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de la invención; la
55 administración parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca su metabolismo (normalmente, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y el aislamiento de los productos de la conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, ya que están marcados (otros se

5 aísan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace de la misma manera que los estudios convencionales del metabolismo de fármacos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de la conversión, siempre y cuando no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad inhibitoria de la polimerasa del VHC por sí mismos.

10 Las fórmulas y los procedimientos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas son conocidos. En la presente memoria, los compuestos se definen como estables en el tracto gastrointestinal, en el que se desprotege menos del aproximadamente 50 por ciento molar de los grupos protegidos en el jugo intestinal o gástrico sustituto tras la incubación durante 1 hora a 37 °C. Que los compuestos sean estables en el tracto gastrointestinal no significa que no se puedan hidrolizar *in vivo*. Los profármacos de la invención, normalmente, serán estables en el sistema digestivo, pero se pueden hidrolizar sustancialmente en el fármaco precursor en el lumen digestivo, hígado u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

15 Ejemplos

En la descripción de la información experimental, se usan ciertas abreviaturas y acrónimos. Aunque el experto en la técnica entendería la mayoría de ellos, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

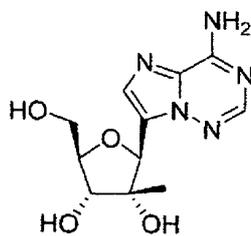
Abreviatura	Significado
AC ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bencilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonil-diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexil-carbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCl	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electronebulización

(Continuación)

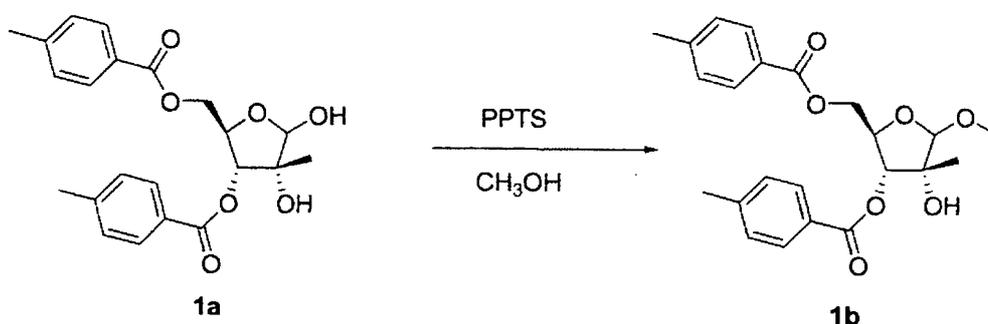
Abreviatura	Significado
HMDS	hexametildisilazano
CLAR	cromatografía en fase líquida de alta resolución
LDA	diisopropilamida de litio
EMBR	Espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de monometoxitritilo
<i>m/z</i> o <i>m/e</i>	proporción entre masa y carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o em	espectro de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
CCF o ccf	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
δ	campo bajo en partes por millón desde el tetrametilsilano

Preparación de los compuestos

Compuesto 1



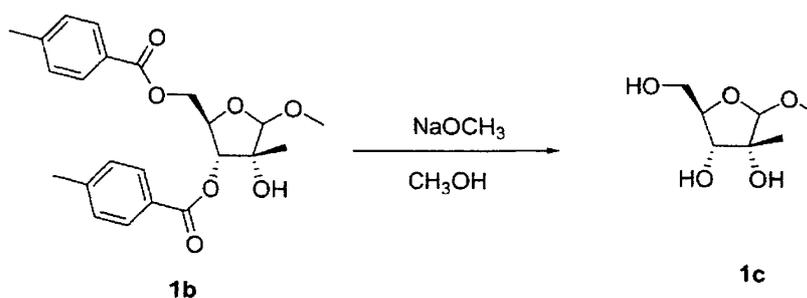
1



1a

1b

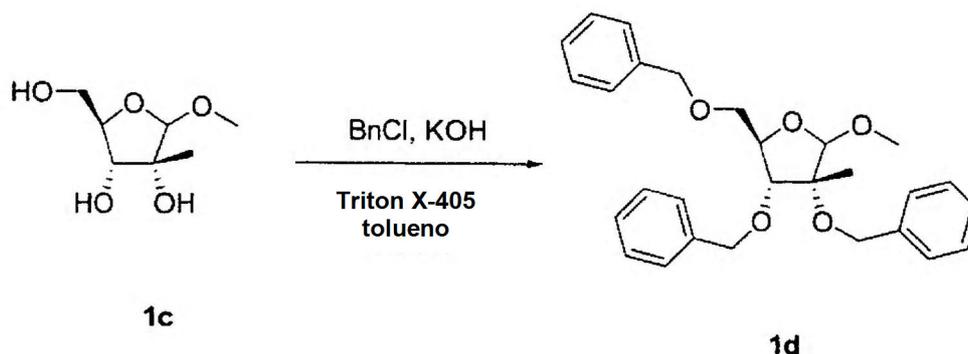
- 5 A una solución de **1a** (22,0 g, 54,9 mmol, preparada según los procedimientos descritos en *J.O.C.*, **2004**, 6257) en metanol (300 ml), se añadió cloruro de acetilo en gotas (22 ml) a 0 °C con un embudo de decantación en un período de 30 min, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla, se volvió a disolver en acetato de etilo (400 ml), se lavó con NaOH 2N enfriado en hielo y se concentró hasta la sequedad, proporcionando el metiléter en bruto **1b** en forma de un aceite. EM = 437,2 (M+Na⁺).



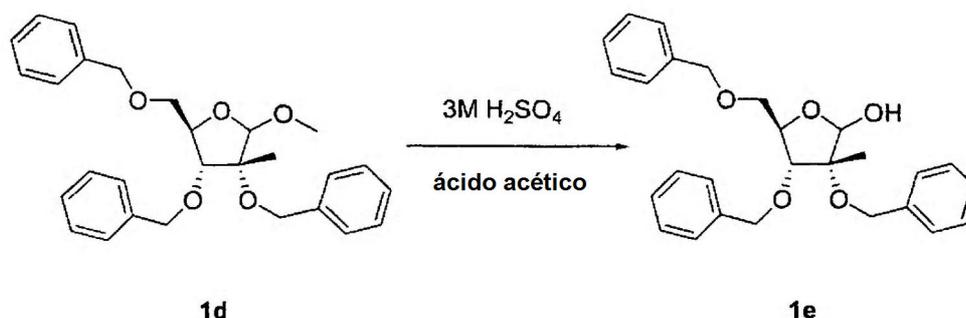
1b

1c

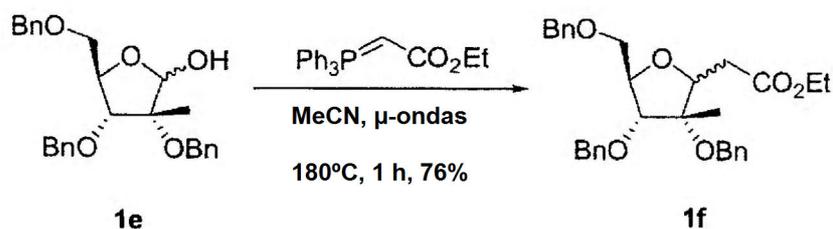
- 10 A una solución de **1b** (obtenida en la etapa anterior) en metanol (300 ml), se añadió solución de metóxido de sodio 0,5M en metanol (20 ml, 10 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con solución de HCl 4,0N en dioxano (2,5 ml, 10 mmol). A continuación, se concentró la mezcla, proporcionando **1c** en bruto. EM = 201,0 (M+Na⁺).



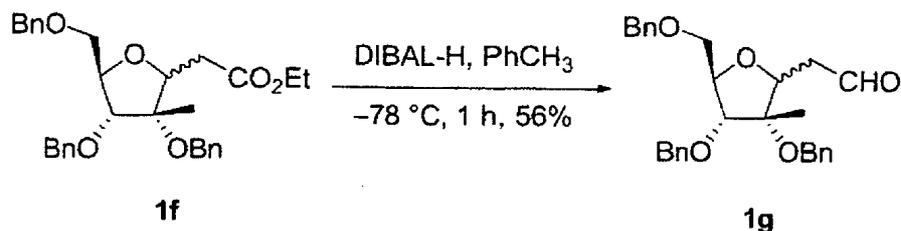
Se calentó hasta el reflujo una mezcla de **1c** (obtenida en la etapa anterior), Triton X-405 (70 % en agua, 6,0 g), KOH al 50 % (en agua, 85 g) en tolueno (500 ml) con una trampa de Dean-Stark conectada. Tras 1 h recogiendo ~25 ml de agua, se añadió cloruro de bencilo (33 g, 260 mmol) y se continuó hasta el reflujo con agitación durante 16 h. Luego se enfrió la mezcla y se dividió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (300 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (300 ml) y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al ~20 %/hexanos), proporcionando el metiléter **1d** en forma de un aceite (22,0 g, 89 % en tres etapas). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,3 (m, 15H), 4,5-4,9 (m, 7H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).



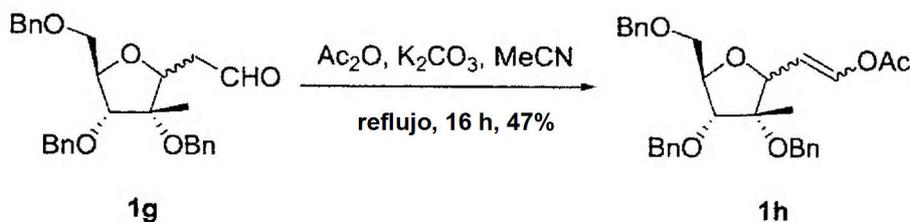
A una solución de **1d** (22,0 g, 49,0 mmol) en ácido acético (110 ml), se añadió ácido sulfúrico ~3M (preparado mezclando 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 ml de agua) y se agitó a 70 °C durante 8 h. Se concentró la mezcla hasta un volumen de ~20 ml, y se dividió entre acetato de etilo y NaOH 2N enfriado con hielo. Se concentró la capa de acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al ~35 %/hexanos), proporcionando **1e** en forma de un aceite (17,0 g, 80 %). EM = 457,2 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



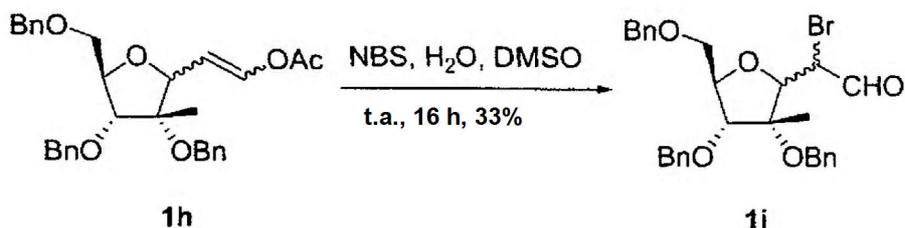
Se disolvió **1e** (4,58 g, 10,6 mmol) en MeCN (7 ml) y se transfirió la solución a un tubo apto para microondas. Se cargo el tubo con (carbetoximetil)trifenilfosforano (7,33 g, 21,2 mmol) y se cerró herméticamente bajo Ar. Se sometió la mezcla a un calentamiento en microondas a 180 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente al vacío y se agitó la mezcla con Et_2O (50 ml) durante 15 min. Se filtró el sólido resultante, se lavó con Et_2O (3 x 10 ml) y se eliminó el disolvente al vacío. Se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO_2 de 120 g (gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexanos), proporcionando **1f** (4,04 g, 76 %) como una mezcla de isómeros: aceite transparente; EM (ESI) m/z 527 [$\text{M} + \text{Na}^+$].



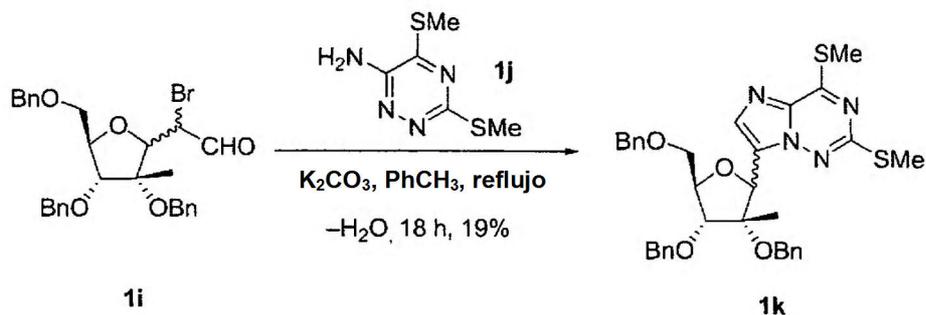
5 Se enfrió **1f** (69,18 g, 137 mmol) en PhCH₃ (540 ml) hasta -78 °C y se trató con DIBAL-H (1,0M en hexanos, 151 ml, 151 mmol). Se agitó la solución durante 1 h, se añadió MeOH (500 ml) y se calentó la solución hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavaron los sólidos con Et₂O (3 x 100 ml). Se eliminó el disolvente al vacío y se filtró la mezcla a través de una frita de vidrio de grano grueso. Se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO₂ de 330 g (gradiente de EtOAc al 0-30 %-hexanos), proporcionando **1g** (35,46 g, 56 %) como una mezcla de isómeros (datos para ambos isómeros): aceite transparente. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 9,76 (s, 1/2H), 9,73 (s, 1/2H), 7,26 (m a, 15H), 4,86 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 4,50 (m, 13H), 4,21 (m, 3H), 3,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,60 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,36 (s, 3/2H), 1,19 (s, 3/2H).



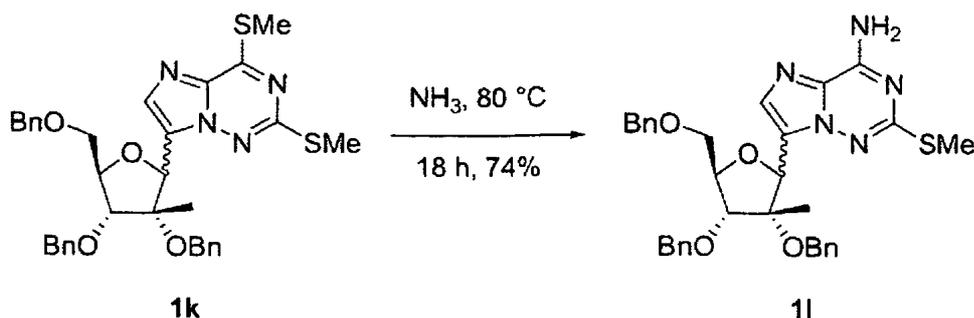
10 Se trató **1g** (20,0 g, 43,4 mmol) en MeCN (200 ml) con K₂CO₃ (24,0 g, 173 mmol) y Ac₂O (16,4 ml, 173 mmol), y se agitó la mezcla a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla y se filtró a través de una frita de vidrio de grano grueso y se lavaron los sólidos con MeCN (3 x 25 ml). Se eliminó el disolvente al vacío y se suspendió la mezcla en DCM (100 ml) y se filtró a través de una frita de vidrio de grano medio. Se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO₂ de 330 g (gradiente de EtOAc al 0-30 %-hexanos), proporcionando **1h** (10,3 g, 47 %) como una mezcla de isómeros (datos para todos los isómeros): aceite transparente; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,30 (m a, 15H), 5,44 (m, 1H), 4,99 (m a, 1H), 4,60 (m, 7H), 4,21 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (2, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); EM (ESI) *m/z* 501 [M - H]⁻.



20 Se trató **1h** (12,6 g, 25,1 mmol) en DMSO (100 ml) con H₂O (904 μl, 50,2 mmol) y NBS recristalizado (8,93 g, 50,2 mmol), y se agitó la mezcla durante 16 h. Se trató la mezcla con NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo la solución con EtOAc (250 ml). Se lavó la capa orgánica con H₂O (3 x 50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente al vacío y se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO₂ de 330 g (gradiente de EtOAc al 0-25 %-hexanos), proporcionando **1i** (4,53 g, 33 %) como una mezcla de isómeros (datos para todos los isómeros): aceite amarillo; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 9,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1/2H), 9,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 1/2H), 9,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,26 (m a, 15H), 3,50-4,61 (m complejo, 12H), 1,32 (s, 3/2H), 1,25 (s, 3/2H).

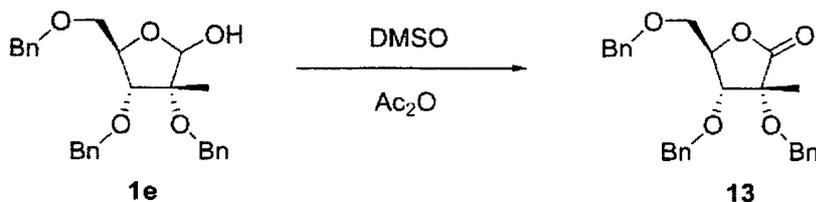


Se trató **1i** (4,5 g, 8,3 mmol) en PhCH₃ (250 ml) con **1j** (1,6 g, 8,3 mmol); preparado según el procedimiento encontrado en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2929-2936) y K₂O₃ (1,4 g, 10 mmol), y se agitó la mezcla a reflujo con la eliminación del agua durante 16 h. Se enfrió la mezcla y se filtró a través de una frita de vidrio de grano medio y se lavaron los sólidos con EtOAc (3 x 10 ml). Se eliminó el disolvente al vacío y se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO₂ de 120 g (gradiente de EtOAc al 0-40 %-hexanos), proporcionando **1k** (1,0 g, 19 %) como una mezcla de isómeros (datos para isómero β principal): sólido amarillo pálido; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,78 (s, 1H), 7,26 (m a, 15H), 5,71 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,59 (m, 4H), 4,35 (m a, 1H), 4,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,05 (s, 3H); EM (ESI) *m/z* 629 [M + H]⁺.



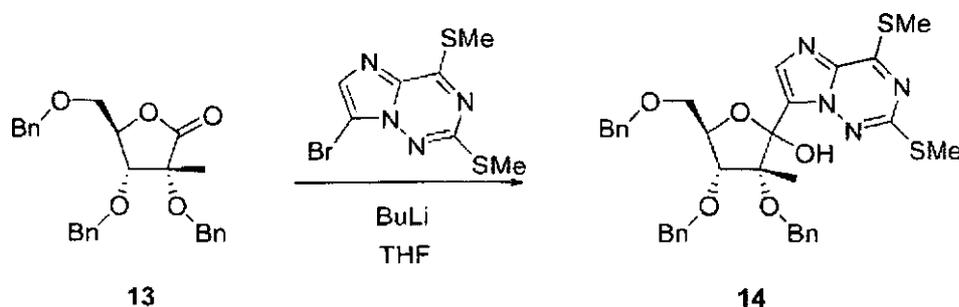
Se trató **1k** (1,0 g, 1,59 mmol) con NH₃ líquido (20 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 h en una bomba de acero. Se enfrió la mezcla, se eliminó el NH₃ y se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO₂ de 120 g (gradiente de EtOAc al 0-70 %-hexanos), proporcionando **1l** (707 mg, 74 %) como una mezcla de isómeros (datos para el isómero β principal): sólido amarillo pálido; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,81 (s, 1H), 7,26 (m a, 15H), 5,71 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,58 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); EM (ESI) *m/z* 598 [M + H]⁺.

Síntesis alternativa de 1l



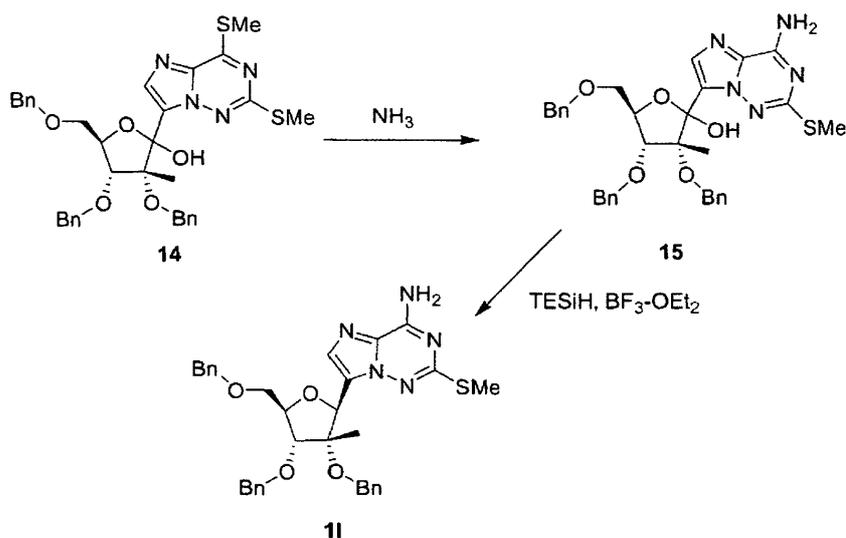
Se añadieron a un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco (100 ml) DMSO anhidro (6 ml) y anhídrido acético anhidro (4 ml, 42,4 mmol). A continuación, se añadió el Compuesto **1e** (1,0 g, 2,3 mmol) y se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que el material inicial desapareció por completo. Tras 17 h, se colocó el matraz en un baño de hielo y se añadió NaHCO₃ sat. (6 ml) para neutralizar la reacción. Seguidamente, se extrajo la materia orgánica usando EtOAc (3 x 10 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas usando MgSO₄. Se eliminó el disolvente bajo una presión reducida y se purificó el material en bruto mediante cromatografía por

desorción súbita (hexanos/EtOAc). Se aislaron 955 mg (96 %) del material deseado **13**. CL-EM = 433,2 (M + H⁺). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (m, 15H), 4,80 (d, 1H), 4,64 (m, 6H), 4,06 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 1,54 (s, 3H).



5 A una suspensión de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada según el documento WO2008116064, 600 mg, 2,06 mmol) en THF anhidro (6 ml), se añadió BuLi en gotas (1,6M en hexanos, 1,75 ml, 2,81 mmol) a -78 °C. La suspensión se convirtió en una solución marrón rojiza tras 5 min y luego se añadió **13** (810 mg, 1,87 mmol) en THF (0,6 ml) en gotas a la mezcla. A continuación, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Tras 30 min, se añadió NH₄Cl saturado para detener la reacción. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al ~40 %/hexanos), proporcionando **14** como una mezcla isómera (0,77 g, 64 %). EM = 645,2 (M + H⁺).

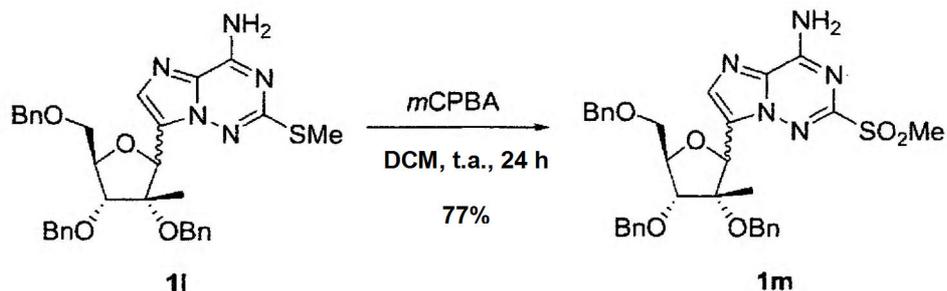
10



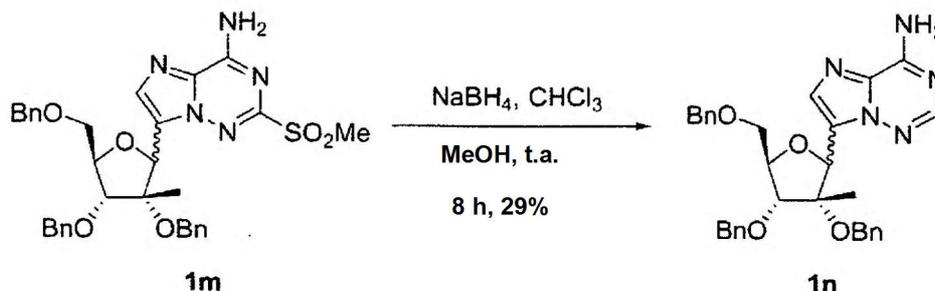
15 Se transfirió el compuesto **14** (2,0 g, 3,10 mmol) a un reactor de bomba de acero y se enfrió hasta -78 °C. Se recogió amoníaco líquido (~20 ml) a -78 °C y se añadió a un reactor de bomba. Se cerró herméticamente el reactor de bomba y se calentó hasta la temperatura ambiente, luego se calentó a 50 °C durante 20 h. La reacción se completó. Una vez ventilado el gas, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando **15** en forma de un sólido amarillo pálido (1,78 g, 94 %). Al producto en CH₂Cl₂ (15 ml) a -78 °C, se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (2,2 ml, 17,4 mmol) y trietilsilano (2,8 ml, 17,4 mmol). Luego se dejó agitando la mezcla de 0 a 10 °C durante 3 h. Se añadió lentamente la solución acuosa saturada de NaHCO₃ para detener la reacción, y luego se añadió CH₂Cl₂ para diluir la mezcla. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al ~50 %/hexanos), proporcionando **11** en forma de un sólido blanco (0,81 g, 47 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,20-7,45 (m, 15H), 5,77 (s, 1H), 4,80-4,92 (m, 2H), 4,57-4,72 (m, 4H), 4,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). EM = 598,3 (M+H)⁺.

20

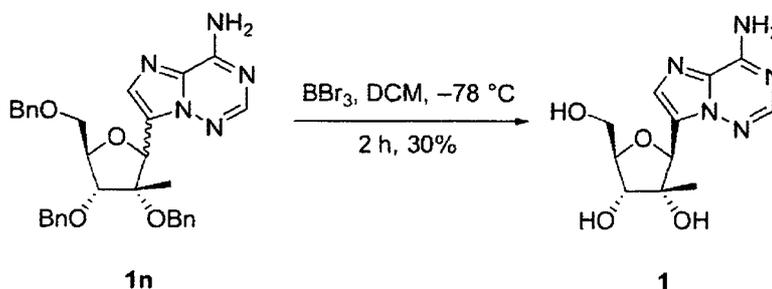
25



5 Se trató **1l** (707 mg, 1,18 mmol) en DCM (20 ml) con *m*CPBA (460 mg, 2,66 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h. Se añadió más *m*CPBA (203 mg, 1,18 mmol) y se agitó la mezcla durante 8 h. Se trató la mezcla con NaHCO₃ saturado (10 ml) y se extrajo la solución con EtOAc (250 ml). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente al vacío y se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO₂ de 40 g (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos), proporcionando **1m** (571 mg, 77 %) como una mezcla de isómeros (datos para isómero β principal): sólido blanco; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,77 (s, 1H), 7,26 (m a, 15H), 5,61 (s, 1H), 4,59 (m, 6H), 4,35 (m a, 1H), 4,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H); EM (ESI) *m/z* 630 [M + H]⁺.

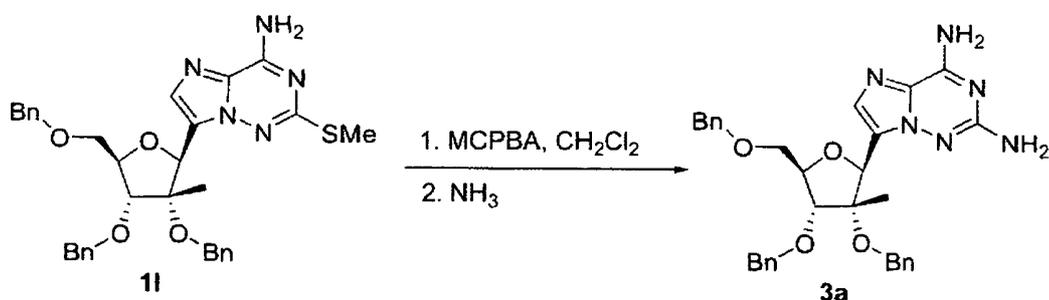
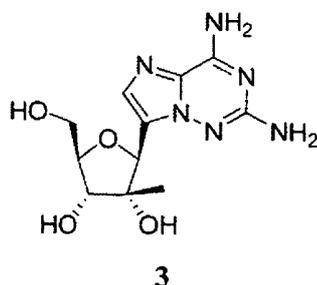


10 Se trató **1m** (565 mg, 0,90 mmol) en MeOH-CHCl₃ (1:1) (18 ml) con NaBH₄ (68 mg, 1,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió más NaBH₄ (170 mg, 4,5 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se añadió más NaBH₄ (340 mg, 9,0 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se trató la mezcla con H₂O (10 ml) y se extrajo la solución con EtOAc (100 ml). Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente al vacío y se trató la mezcla mediante cromatografía en columna Combiflash de SiO₂ de 40 g (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos), proporcionando **1n** (144 mg, 29 %) como una mezcla de isómeros (datos para isómero β principal): sólido blanco; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,26 (m a, 15H), 5,63 (s, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,62 (m, 6H), 4,36 (m a, 1H), 4,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,07 (s, 3H); EM (ESI) *m/z* 552 [M + H]⁺.

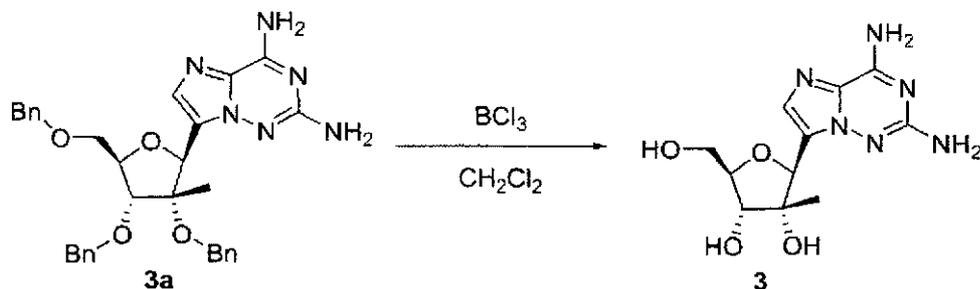


20 Se enfrió **1n** (144 mg, 0,26 mmol) en DCM (5,2 ml) hasta -78 °C y se trató con BBr₃ (1,0M en DCM, 1,3 ml, 1,3 mmol), y se agitó la mezcla durante 2 h. Se trató la mezcla con MeOH-piridina (4:1) (500 μl) y se calentó la solución hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente al vacío y se trató la mezcla con NH₄OH concentrado (2 ml), tras lo que se eliminó el disolvente (x 3). Se trató la mezcla mediante CLAR de fase inversa (gradiente de MeCN al 0-95 %-H₂O), proporcionando **1** (21 mg, 30 %): sólido blanco; RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz): 7,85 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,6; 4,5 Hz, 1H), 0,81 (s, 3H); EM (ESI) *m/z* 282 [M + H].

Compuesto 3

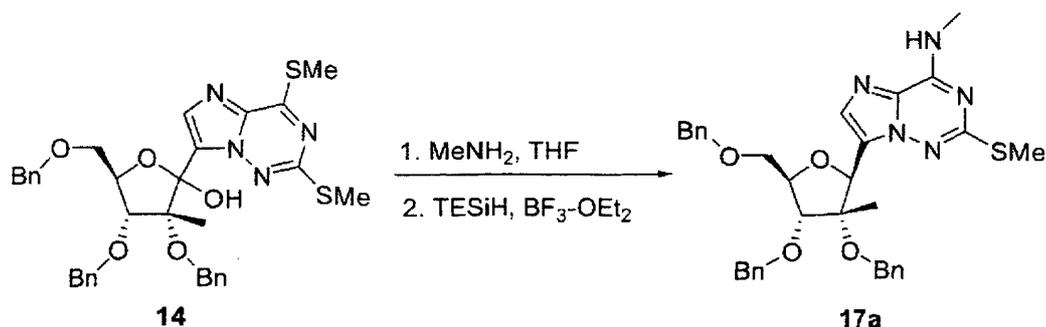


A una solución del compuesto **11** (0,81 g, 1,36 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió MCPBA (610 mg, 2,72 mmol). Se agitó la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M en H_2O (2 ml) para detener la reacción. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (10 ml x 2) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Luego se transfirió el residuo a un reactor de bomba de acero y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se recogió amoníaco líquido (~10 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió a un reactor de bomba. Se cerró herméticamente el reactor de bomba y se calentó hasta la temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48 h. Se completó la reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 100 %/hexanos), proporcionando **3a** en forma de un sólido blanco (0,63 g, 74 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (s, 1H), 7,20-7,45 (m, 15H), 5,65 (s, 1H), 4,50-4,82 (m, 6H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,17 (s, 3H). EM = 567,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

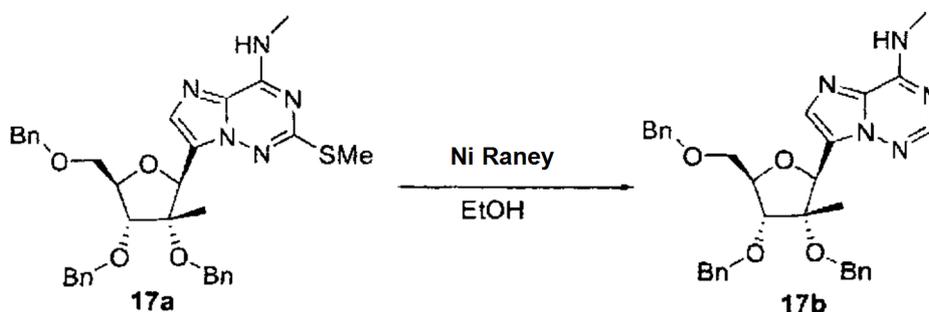


A una solución de **3a** (61 mg, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió tricloruro de boro (1M en CH_2Cl_2 , 1,5 ml, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, y luego se detuvo mediante la adición de piridina/MeOH (1:2, 14 ml). Luego se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla para eliminar todos los disolventes. A continuación, se coevaporó el residuo con MeOH (5 ml x 3) y después con NH_4Cl acuoso al 27 % (5 ml x 3). Se purificó el producto en bruto mediante CLAR inversa (gradiente de MeCN- H_2O), dando el **Compuesto 3** en forma de un sólido blanco (16,8 mg). RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,31 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,82-3,88 (m, 3H), 3,68-3,71 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). EM = 297,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

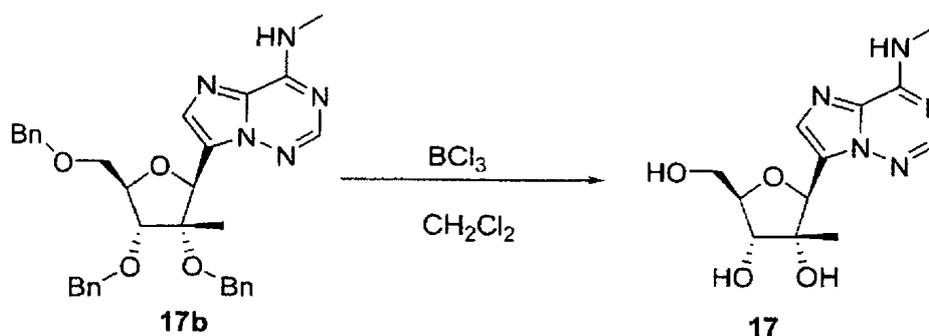
Compuesto 17



A una solución de **14** (120 mg, 0,186 mmol) en THF (0,5 ml), se añadió metilamina (2M en THF, 0,46 ml, 0,92 mmol). Se calentó la mezcla de reacción sellada a 45 °C durante 15 min. Se concentró la mezcla al vacío y se volvió a secar bajo un alto vacío. Al producto en bruto en CH₂Cl₂ (1 ml) a -78 °C, se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (136 ul, 1,086 mmol) y trietilsilano (174 ul, 1,086 mmol). Entonces se dejó agitando la mezcla a una temperatura de 0 a 10 °C durante 3 h. Se añadió lentamente solución acuosa saturada de NaHCO₃ para detener la reacción, y a continuación, se añadió CH₂Cl₂ para diluir la mezcla. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al ~50 %/hexanos), proporcionando **17a** en forma de un sólido blanco (74 mg, 67 % en 2 etapas). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (b, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,45 (m, 15H), 5,76 (s, 1H), 4,80-4,92 (m, 2H), 4,57-4,72 (m, 4H), 4,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). EM = 612,3 (M + H⁺).

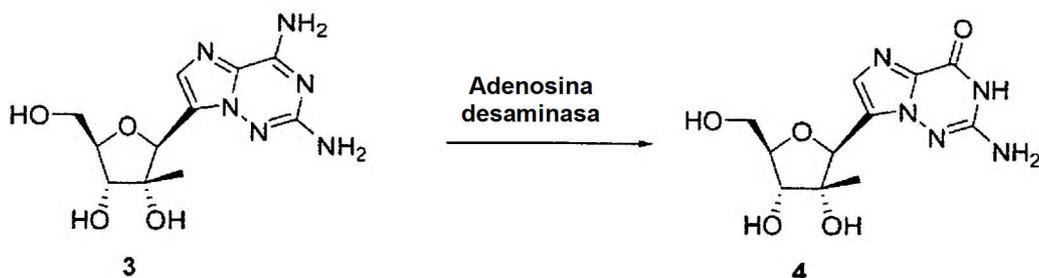


Al compuesto **17a** (180 mg, 0,29 mmol) en etanol (10 ml), se añadió Ni Raney (~500 mg), que se neutralizó lavando con agua. Entonces se calentó la mezcla a 80 °C durante 4 h. Se retiró el catalizador mediante filtración y se aclaró con MeOH (5 ml x 6). Se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al ~50 %/hexanos), proporcionando **17b** en forma de un sólido blanco (118 mg, 71 %). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,45 (m, 15H), 5,69 (s, 1H), 4,54-4,80 (m, 6H), 4,27-4,32 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM = 566,3 (M + H⁺).



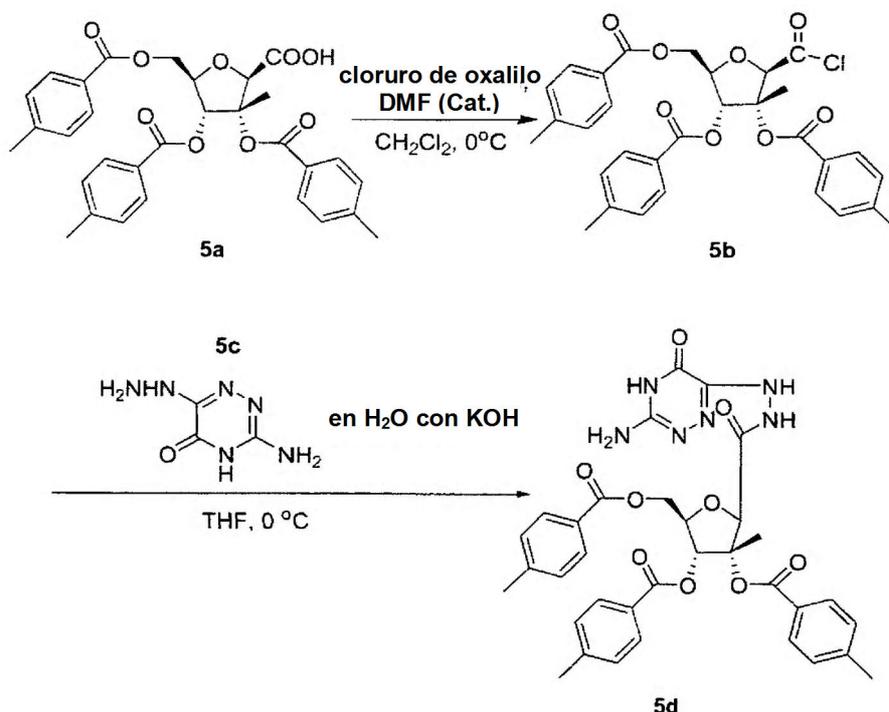
A una solución de **17b** (117 mg, 0,207 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió tricloruro de boro (1M en CH_2Cl_2 , 3,2 ml, 3,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h y luego se detuvo mediante la adición de piridina/MeOH (1:2, 20 ml). A continuación, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla para eliminar todos los disolventes. Se coevaporó el residuo con MeOH (10 ml x 3) y luego con solución acuosa de NH_4Cl al 27 % (10 ml x 3). Se purificó el producto en bruto mediante CLAR en fase inversa (gradiente de MeCN- H_2O), dando el **Compuesto 17** en forma de un sólido blanco (45 mg, 74 %). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,90-4,00 (m, 3H), 3,73-3,84 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). EM = 296,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 4

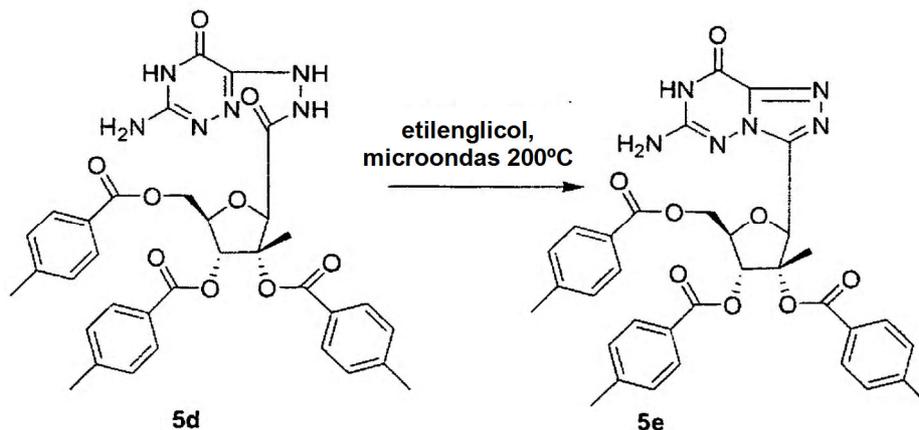


Se trató una solución de **3** (220 mg) en aproximadamente 1.000 ml de agua con adenosina desaminasa de tipo IX de bazo bovino (0,125 unidades/ml, Sigma) a $37\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa, dando el **Compuesto 4** (152 mg). RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,34 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,82-3,87 (m, 3H), 3,70 (d, 1H), 0,93 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). EM = 298,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

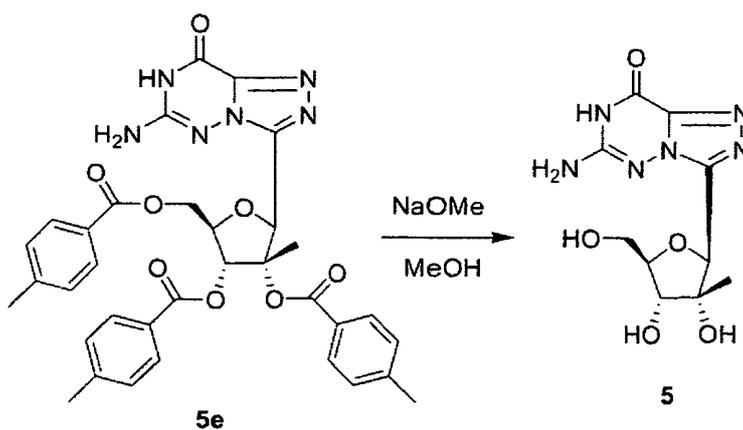
Compuesto 5



A una solución de **5a** (1,27 g, 2,32 mmol, preparada según procedimientos similares a los descritos en *Synthetic Communications*, **1992**, 2815) en diclorometano (30 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió cloruro de oxalilo en gotas (275 μl), seguido de la adición de 3 gotas de DMF. Se dejó agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se eliminaron los disolventes al vacío. Se coevaporó el residuo con tolueno. Se disolvió **5b** en bruto en THF anhidro (43 ml) y se añadió en gotas a una solución enfriada ($0-5\text{ }^\circ\text{C}$) de **5c** en agua (4,3 ml) que contenía hidróxido de potasio (278 mg, 4,2 mmol) en un período de 30 min con agitación. Se añadió cloroformo para extraer la mezcla. Se concentró la capa orgánica al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa (acetonitrilo/agua), proporcionando **5d** (0,41 g, 34 %) en forma de un sólido blanco. EM = 671,5 ($\text{M} + \text{H}^+$).

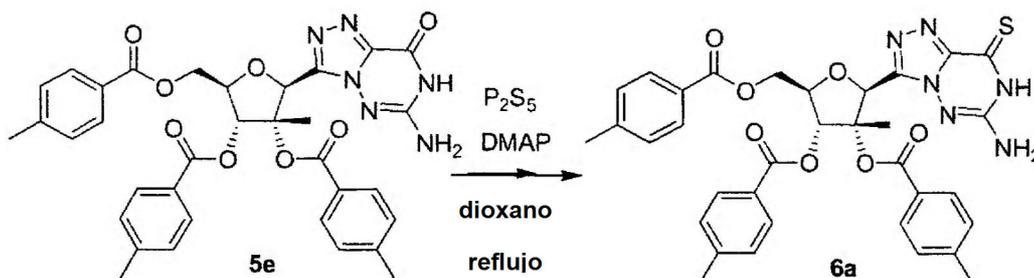


5 Se sometió a microondas una solución de **5d** (200 mg, 0,30 mmol) en etilenglicol (5,5 ml) en un tubo apto para microondas sellado a 200 °C durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla con MeOH y se purificó mediante CLAR de fase inversa (actonitrilo/agua), proporcionando **5e** (80 mg, 41 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,72- 4,84 (m, 2H), 4,60-4,68 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). EM = 653,5 ($\text{M} + \text{H}^+$).

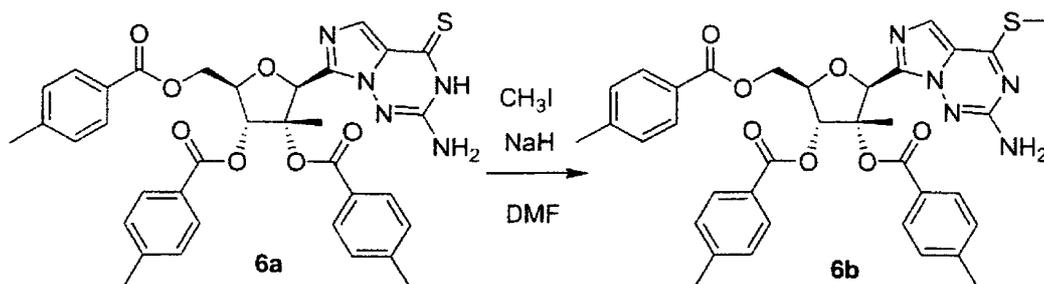


10 A una solución de **5e** (80 mg, 0,12 mmol) en metanol anhidro (4 ml), se añadió solución 1M de metóxido de sodio en metanol (150 μl) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1,0N para ajustar el pH hasta 7. Se purificó la mezcla mediante CLAR de fase inversa (actonitrilo/agua), proporcionando **5** (30 mg, 84 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 5,28 (s, 1H), 3,9-4,0 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 0,93 (s, 3H). EM = 299,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

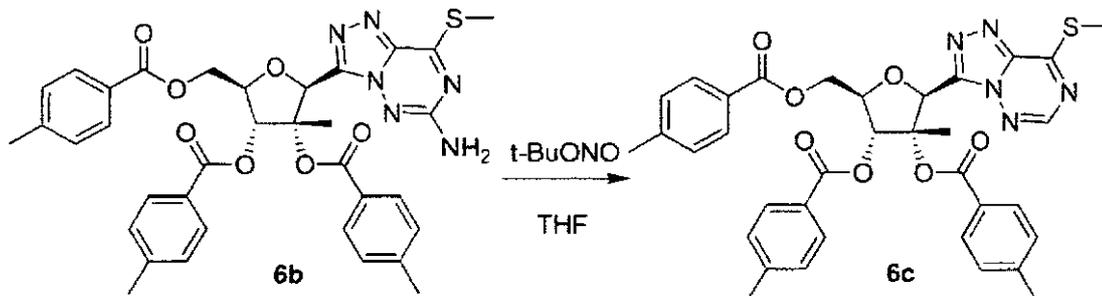
15 **Compuesto 6**



5 A un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco (100 ml), se añadieron **5e** (220 mg, 0,34 mmol) y dioxano anhidro (20 ml). Luego se añadieron P₂S₅ (200 mg, 0,44 mmol) y DMAP (28 mg, 0,23 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta un suave reflujo durante 25 min. Se añadió otra porción de P₂S₅ (200 mg, 0,44 mmol) y se sometió la reacción a reflujo durante otros 45 min. Entonces, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se vertió en un matraz de Erlenmeyer que contenía agua con hielo (10 ml). Se extrajo la materia orgánica con cloroformo tras saturar la solución acuosa con NaCl. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía por desorción súbita (hexanos/EtOAc). Se aislaron 200 mg (88 %) del material deseado **6a**. CL-EM = 669,2 (M + H⁺). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (m, 2H), 7,89 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,16 (t, 4H), 6,31 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,74 (s, 3H).

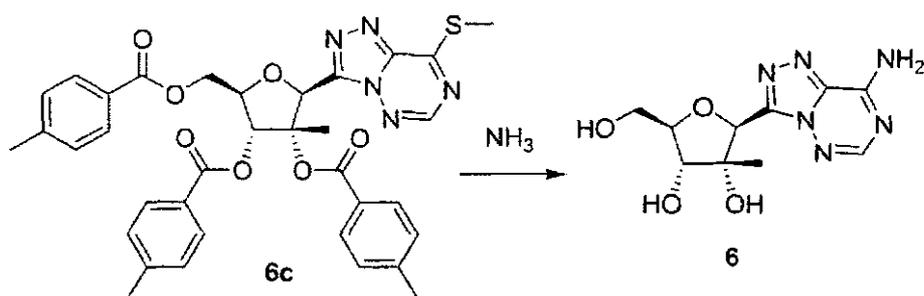


15 A un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco (50 ml), se añadieron **6a** (200 mg, 0,30 mmol), DMF anhidra (4 ml) y CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). Entonces, se añadió NaH (20 mg, 0,50 mmol, 60 % en aceite mineral) y se agitó la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió Mel (60 mg, 0,42 mmol) al matraz y se siguió agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se introdujo el matraz en un baño de hielo y se ajustó el pH hasta 5 usando HCl 1M. Se extrajo la materia orgánica con EtOAc y se secaron las capas combinadas usando MgSO₄. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el material en bruto con un sistema de CLAR preparatoria de Gilson (acetonitrilo/agua). Se aislaron 150 mg (74 %) del material deseado **6b**. CL-EM = 683,2 (M + H⁺). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (m, 2H), 7,89 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,16 (t, 4H), 6,31 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,74 (s, 3H).



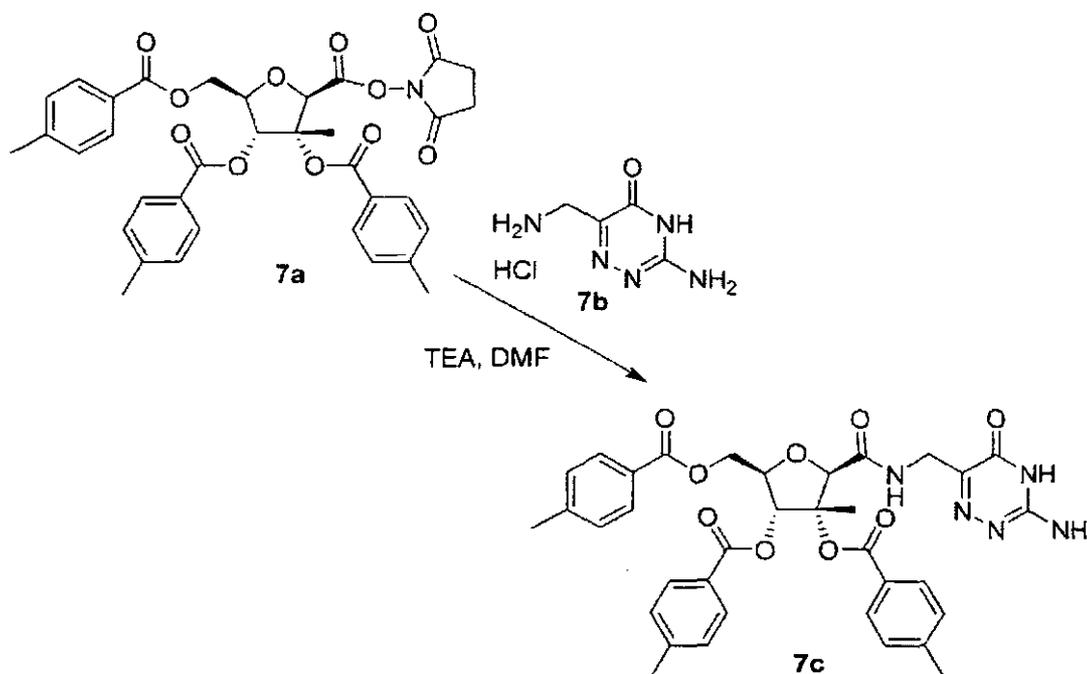
25 A un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco (100 ml), se añadieron **6b** (225 mg, 0,33 mmol) y THF anhidro (21 ml). Luego se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,30 ml, 2,32 mmol) y se colocó el matraz en un baño de aceite previamente calentado a 50 °C. Tras 2,5 h de agitación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se colocó el matraz bajo un alto vacío durante una noche y se purificó el material en bruto con un sistema de CLAR preparatoria de Gilson (acetonitrilo/agua). Se aislaron 190 mg (86 %) del material deseado **6c**. CL-EM = 668,2 (M + H⁺). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (m, 3H), 7,89 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,16 (t, 4H), 6,31 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

30



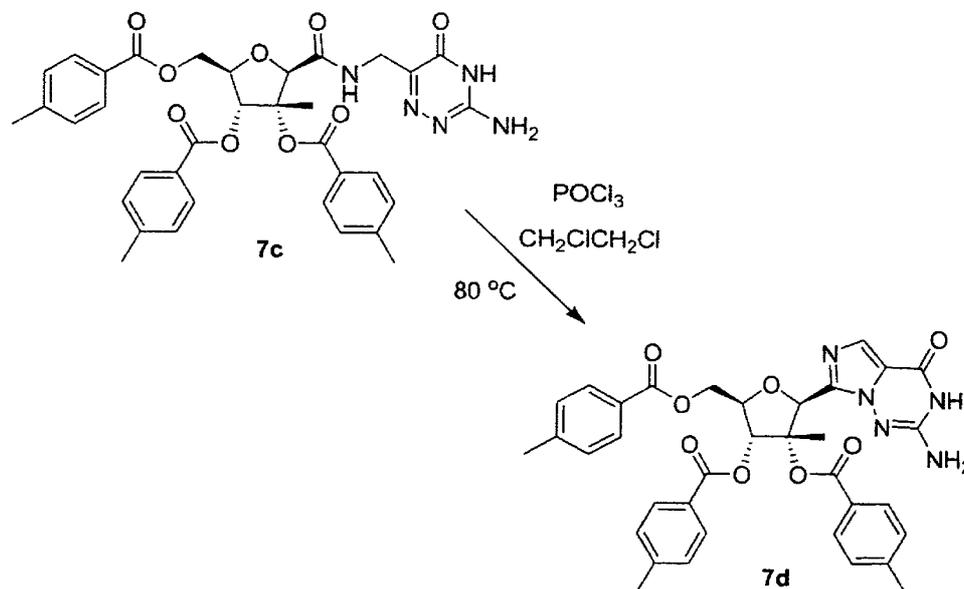
5 A un recipiente de bomba de Parr purgado con argón y seco, se añadió **6c** (190 mg, 0,28 mmol). Luego se añadió NH_3/MeOH (60 ml, solución 7M) y se colocó la bomba en un baño de aceite previamente calentado a 80 °C. Tras 18 h, se enfrió la bomba hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el material en bruto con un sistema de CLAR preparatoria de Gilson (acetonitrilo/agua), aislando 56 mg (70 %) del producto deseado **6**. CL-EM = 283,1 ($\text{M} + \text{H}^+$) RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 8,09 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,01 (s, 3H).

Compuesto 7



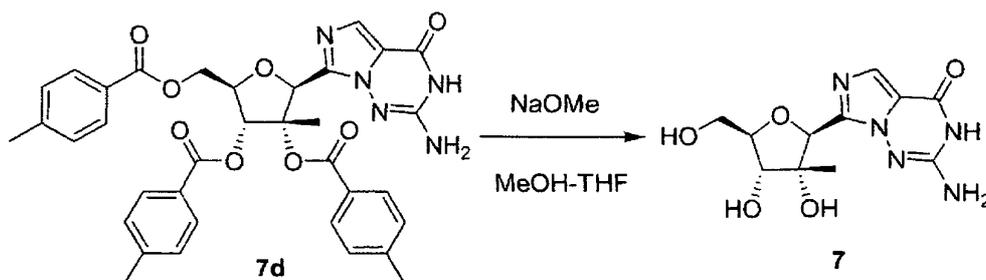
10 A una mezcla en suspensión de **7a** (1,7 g, 2,64 mmol) y **7b** (0,516 g, 2,91 mmol, preparada según los procedimientos descritos en *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 697) en DMF (10 ml), se añadió TEA (0,365 g, 3,61 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 45 °C durante 1 h más. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice, se eluyó con metanol al 15 %-acetato de etilo, proporcionando el compuesto **7c** (0,45 g, 26 %) en forma de un sólido incoloro. EM = 670,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15



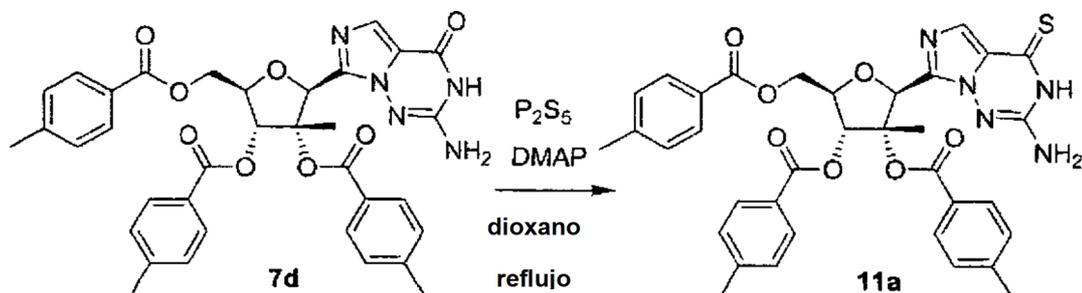
5 A una suspensión de **7c** (0,45 g, 0,67 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml), se añadió POCl_3 (0,56 g, 3,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a $82\text{ }^\circ\text{C}$ durante 8 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con NaHCC_3 (5 g) y agua (0,5 ml) durante 3 h, y se concentró. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, proporcionando el compuesto **8d** (0,26 g, 59 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,0 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,85 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,27 (m, 4H), 6,33 (s, 2H), 6,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,6 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). EM = 652,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10



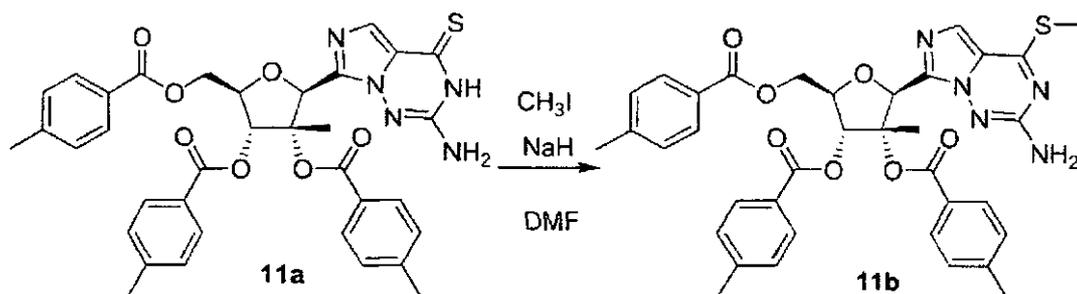
15 A una solución de **7d** (0,26 g, 0,399 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió NaOMe (0,1 ml, 4,3M). Se agitó la mezcla resultante a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,5 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, se neutralizó con HCl (1 ml, 0,5N), se trató con NaHCO_3 (0,1 g) y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante CLAR de 18 C, proporcionando el compuesto **7** (0,1 g, 84 %). RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,63 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,70-3,95 (m, 4H), 0,88 (s, 3H). EM = 298,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 11

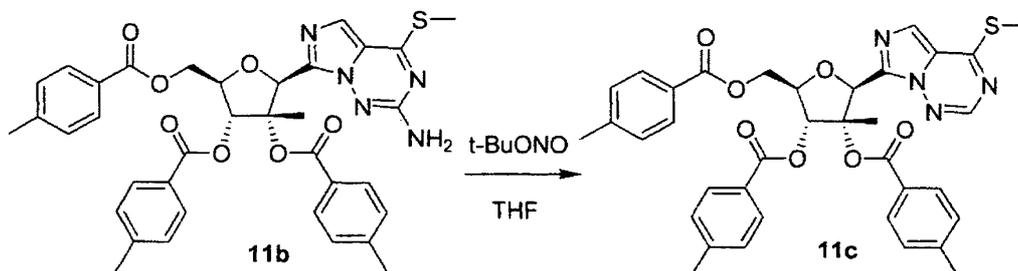


5 A un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco (50 ml), se añadieron **7d** (40 mg, 0,067 mmol) y dioxano anhidro (4 ml). Luego se añadieron P_2S_5 (68,2 mg, 0,15 mmol) y DMAP (6,1 mg, 0,05 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta un suave reflujo durante 25 min. Se añadió otra porción de P_2S_5 (50 mg) y se sometió la reacción a reflujo durante otros 45 min. Entonces, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se vertió en un matraz de Erlenmeyer que contenía agua con hielo (3,0 ml). Se extrajo la materia orgánica con cloroformo tras saturar la solución acuosa con NaCl. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO_4 y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El material en bruto (20 mg) se usó como tal para la siguiente transformación. CL-EM = 668,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10

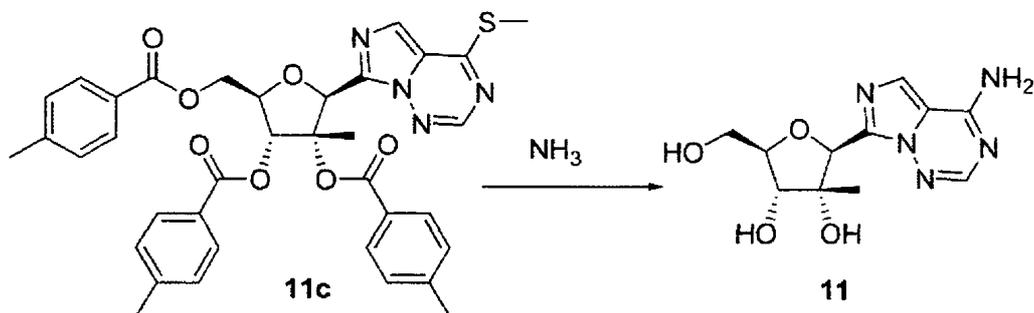


15 A un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco (5 ml), se añadieron aducto de tiona **11a** (20 mg, 0,03 mmol), DMF anhidra (0,25 ml) y CH_2Cl_2 anhidro (0,25 ml). Entonces, se añadió NaH (1,4 mg, 0,035 mmol, 60 % en aceite mineral) y se agitó la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió MeI (4,69 mg, 0,033 mmol) al matraz y se siguió agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se introdujo el matraz en un baño de hielo y se ajustó el pH hasta 5 usando HCl 1M. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se usó el producto en bruto **11b** (10 mg) como tal para la siguiente transformación. CL-EM = 682,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).



20 A un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco (5 ml), se añadieron aducto de metilsufuro **11b** (10 mg, 0,0147 mmol) y THF anhidro (1 ml). Luego se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,012 ml, 0,10 mmol) y se colocó el matraz en un baño de aceite previamente calentado a 50 °C. Tras 3 h de agitación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se colocó el matraz bajo un alto vacío durante una noche y el material en bruto **11c** (10 mg) se usó como tal para la siguiente reacción. CL-EM = 667,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

25

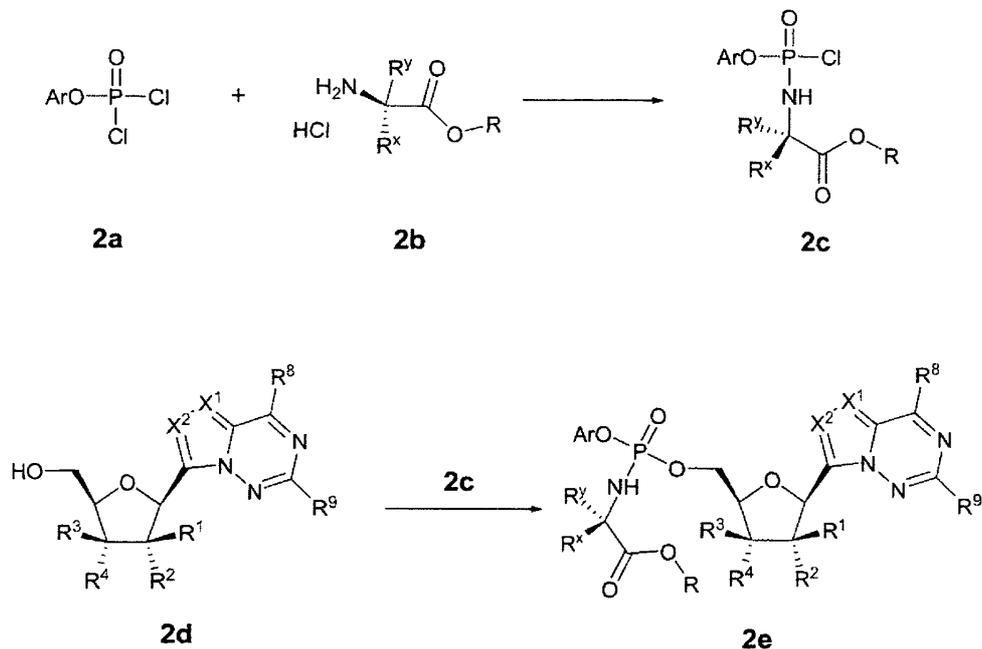


5 A un recipiente de bomba de Parr purgado con argón y seco, se añadió aducto de metilsulfuro reducido en bruto **11c** (30 mg, 0,107 mmol). Luego se añadió NH_3/MeOH (5 ml, solución 7M) y se colocó la bomba en un baño de aceite previamente calentado a 80 °C. Tras 18 h, se enfrió la bomba hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el material en bruto con un sistema de CLAR preparatoria de Gilson (acetonitrilo/agua), aislando 2 mg (50 %) del producto deseado **11**. CL-EM = 282,1 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 0,91 (s, 3H).

Profármacos de fosfato

10 Los ejemplos no restrictivos de los profármacos de fosfato que comprenden la presente invención se pueden preparar según el Esquema general 1.

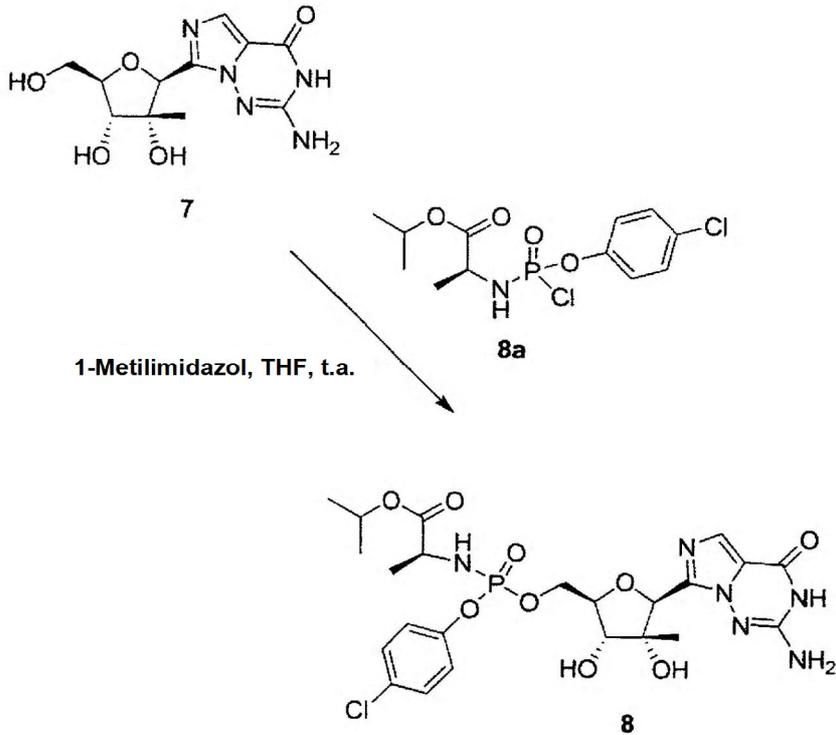
Esquema 1



15 El procedimiento general comprende la reacción de una sal éster de aminoácido **2b**, por ejemplo, sal HCl, con un arildiclorofosfato **2a** en presencia de aproximadamente dos a diez equivalentes de una base adecuada, dando el fosforamidato **2c**. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Se prefieren particularmente las aminas terciarias. Preferentemente, el producto de cada etapa se usa directamente en las etapas posteriores sin recristalización ni cromatografía. Los ejemplos específicos, pero no restrictivos, de **2a**, **2b** y **2c** se pueden encontrar en el documento WO 2006/121820, que se encuentra íntegramente incorporado en la presente memoria por referencia. Una base de nucleósido **2d** reacciona con un fosforamidato **2c** en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. El producto **2e** se puede aislar mediante recristalización y/o cromatografía.

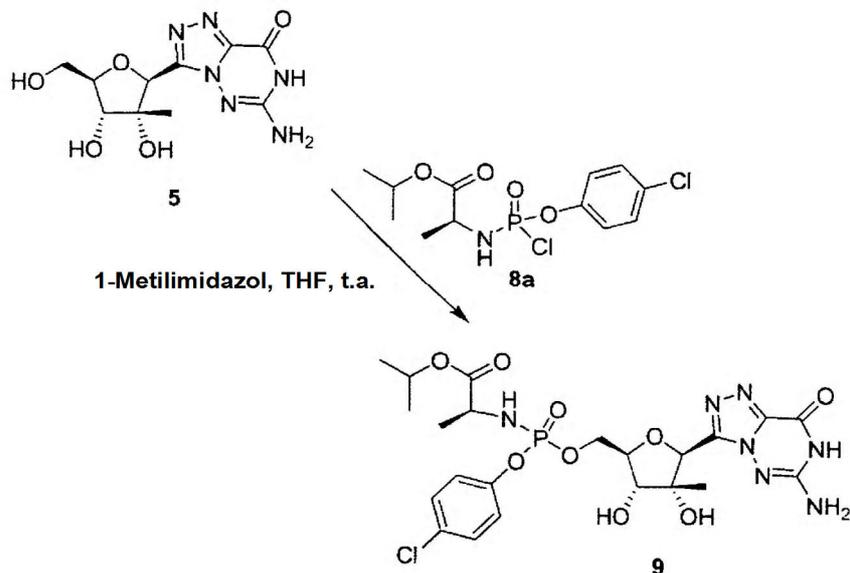
En *J. Med. Chem.* 2007, 50(16) 3891-96, que se encuentra incorporado íntegramente por referencia, se describen otros ejemplos de tipos de profármacos de fosfato.

Compuesto 8



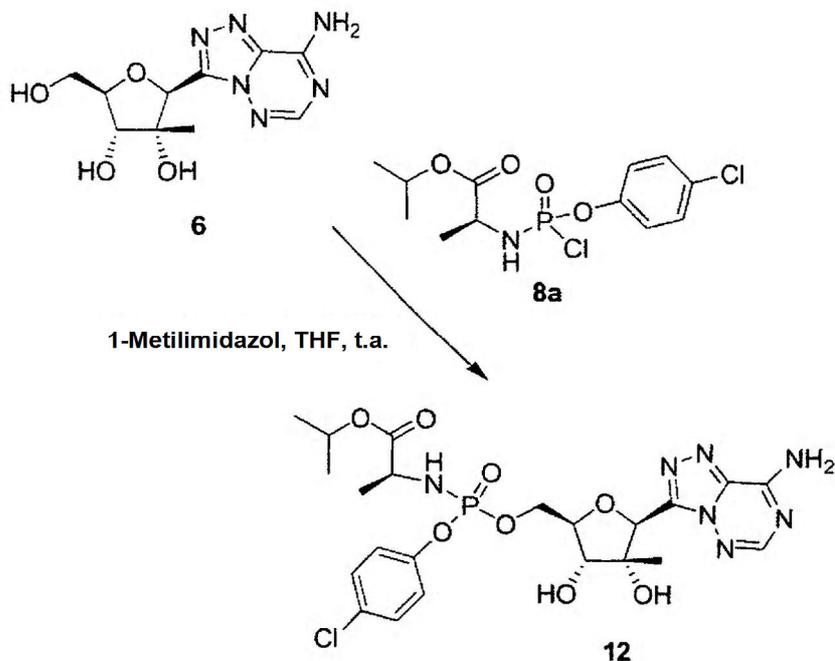
- 5 Se trató el compuesto **7** con el fosforocloridato **8a** (preparado según McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1048-1052) según el protocolo general, usando 1-metilimidazol como base, dando el compuesto **8** (20 mg, rendimiento del 50 %). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,61 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 4H), 5,47 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,9 (m, 1H), 1,3 (m, 3H), 1,15 (m, 6H), 0,99 (s a, 3H). RMN de ^{31}P (300 MHz, CD_3OD): 4,04; 4,09, EM = 601,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10 Compuesto 9



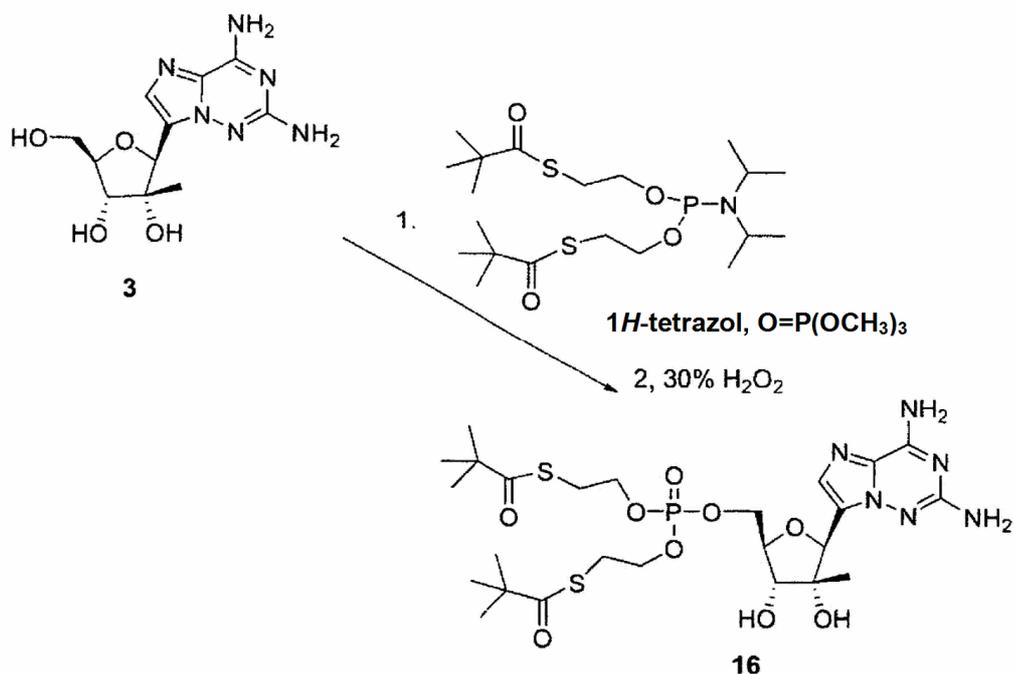
Se trató el Compuesto **5** con el fosforocloridato **8a** (preparado según McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1048-1052) según el protocolo general, usando 1-metilimidazol como base, dando el compuesto **9**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,14-7,27 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,20 (s a, 2H), 3,9 (m, 1H), 1,3 (m, 3H), 1,14 (m, 6H), 1,02 (s a, 3H). RMN de ^{31}P (300 MHz, CD_3OD): 4,00; 4,06; RMN de ^{19}F (CD_3OD , 282MHz) -78 (s, 3F); EM = 601,9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5

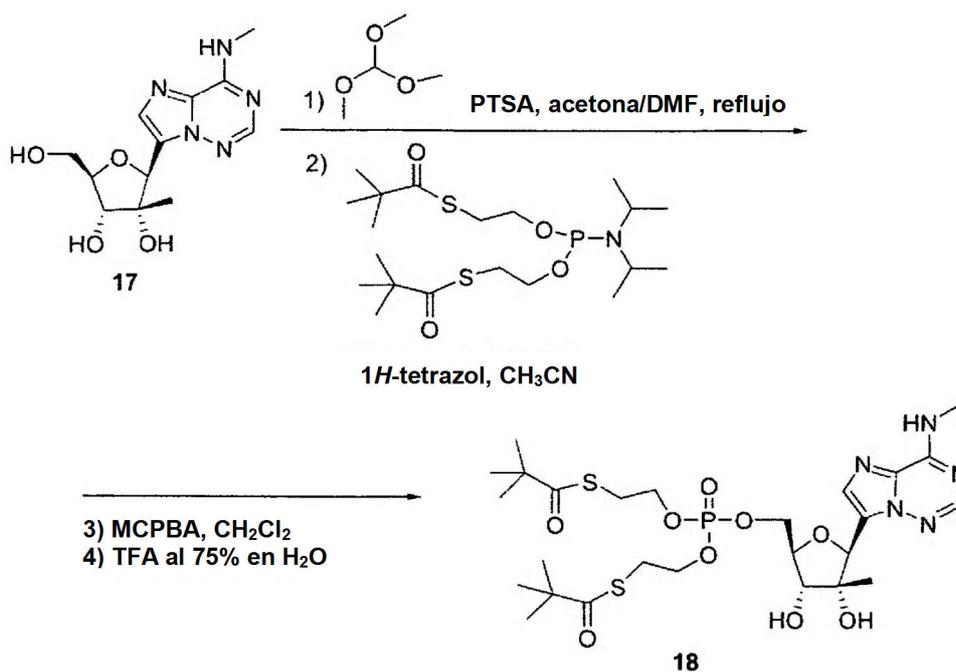
Compuesto 12

El Compuesto **12** se preparó según el mismo procedimiento descrito para la preparación de los Compuestos **8** y **9**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,08 (2s, 1H), 7,1-7,4 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 4,75 (m, 1H, solapado con el pico del disolvente), 4,5 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 1,3 (m, 3H), 1,2 (m, 6H), 1,02 (s a, 3H). RMN de ^{31}P (300 MHz, CD_3OD): 3,91; 4,02; EM = 586,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

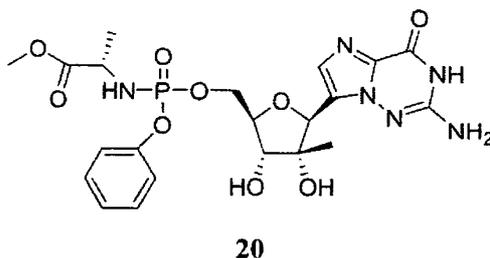
10

Compuesto 16

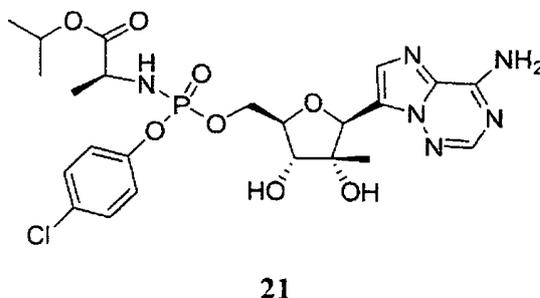
5 A una solución del **Compuesto 3** (13 mg, 0,044 mmol) en trimetilfosfato (0,4 ml), se añadieron 1*H*-tetrazol (9,5 mg, 0,132 mmol) seguido de la adición de *S*-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxi]-fosfaniloxi}-etil)éster de ácido 2,2-dimetil-tiopropiónico (40 mg, 0,088 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 2 h, se añadió a la
 10 mezcla peróxido de hidrógeno al 30 % en H₂O (60 ul). Entonces, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Tras 30 min de agitación, se añadió Na₂S₂O₃ 1M en H₂O (2 ml) para detener la reacción. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (10 ml x 2) y salmuera, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa (gradiente de MeCN-H₂O), dando el **Compuesto 16** en forma de un sólido blanco (6 mg). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,45 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 6H), 3,14- 3,21 (m, 4H), 1,237 (s, 9H), 1,227 (s, 9H), 1,06 (s, 3H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ-1,322. EM = 665,0 (M + H⁺).

Compuesto 18

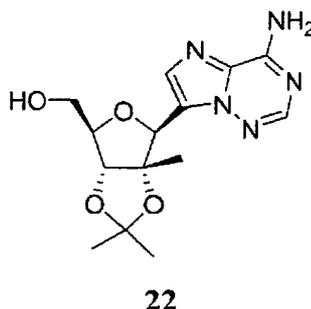
15 A una solución de **17** (12 mg, 0,04 mmol) en acetona (0,5 ml) y DMF (0,1 ml), se añadieron trimetilortoformiato (36 ul, 0,32 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (8 mg, 0,04 mmol). Se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 1 h. Se añadió NH₄OH al 28 % para neutralizar la mezcla y se concentró la mezcla hasta la sequedad. Se aisló el producto con un lecho corto de gel de sílice (MeOH al 10 % en CH₂Cl₂). Se disolvió el sólido blanco en CH₃CN (0,4 ml), se añadió 1*H*-triazol, seguido de la adición de *S*-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxi]-fosfaniloxi}-etil)éster de ácido de 2,2-dimetil-tiopropiónico (41 mg, 0,09 mmol) en CH₃CN (0,2 ml) a 0 °C. Tras agitar durante 40 min, se enfrió la mezcla hasta -40 °C. Se añadió MCPBA (40 mg, 0,09 mmol)
 20 en CH₂Cl₂ a la mezcla. Luego se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Tras 10 min de agitación, se añadió Na₂S₂O₃ 1M en H₂O (2 ml) para detener la reacción. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (10 ml x 2) y salmuera, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa (gradiente de MeCN-H₂O), dando el producto acoplado en forma de un sólido blanco. Se disolvió el sólido en TFA al 75 % enfriado en H₂O. Se dejó agitar la mezcla a una temperatura de 0 a 10 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa (gradiente de MeCN-H₂O), dando el **Compuesto 18** en forma de un sólido blanco (12 mg, 44 % en 4 etapas). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (b, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,57 (b, 1H), 4,34-4,45 (m, 2H), 4,11-4,25 (m, 5H), 3,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,88 (b, 1H), 3,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 3,16 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 1,234 (s, 6H), 1,230 (s, 6H), 1,227 (s, 6H), 1,03 (s, 3H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ-1,347. EM = 664,0 (M + H⁺).

Compuesto 20

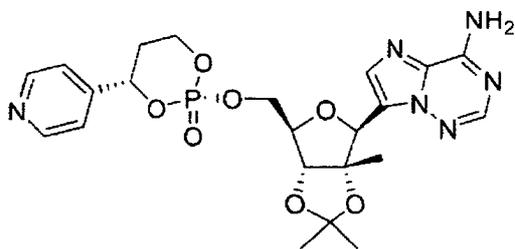
- 5 Se añaden aproximadamente 3,1 mmol de fosforocloridato de fenilmetoxialanilo (preparado según McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmol de **Compuesto 4** y aproximadamente 3,8 mmol de *N*-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF. Se agita la reacción durante aproximadamente 24 horas y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante CLAR de fase inversa, dando el **Compuesto 20**.

Compuesto 21

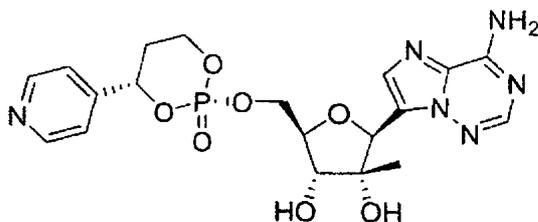
- 10 Se añaden aproximadamente 3,1 mmol de fosforocloridato de 4-clorofenil-2-propiloxialanilo (preparado según McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmol de **Compuesto 1** y aproximadamente 3,8 mmol de *N*-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF. Se agita la reacción durante aproximadamente 24 horas y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante CLAR de fase inversa, dando el **Compuesto 21**.
- 15 **Compuesto 22**



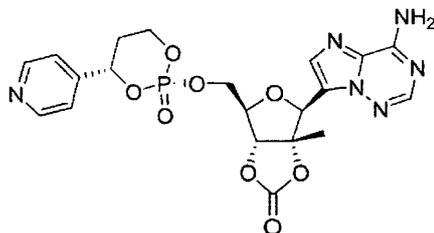
- 20 Se agita una mezcla de aproximadamente 0,52 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 12 ml de acetona seca, aproximadamente 0,7 ml de 2,2-dimetoxipropano y aproximadamente 1,28 mmol de ácido di-*p*-nitrofenilfosfórico durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente siete días. Se neutraliza la mezcla de reacción con aproximadamente 20 ml de NaHCO₃ 0,1N y se evapora la acetona. Se divide el material deseado en cloroformo, se seca la solución de cloroformo y se evapora el disolvente. Se purifica el **Compuesto 22** del residuo mediante procedimientos convencionales.

Compuesto 23**23**

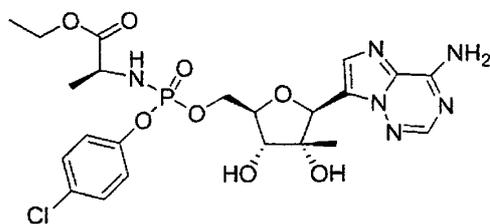
5 Se trata una solución de aproximadamente 0,53 mmol de **Compuesto 22** en aproximadamente 5 ml de DMF con aproximadamente 1 ml de una solución 1M de cloruro de *t*-butilmagnesio en THF. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 5 horas, se añade una solución de aproximadamente 0,65 mmol de *trans*-4-[(*S*)-piridin-4-il]-2-(4-nitrofenoxi)-2-oxo-1,3,2-dioxafosforinano (Reddy, *Tetrahedron Letters* **2005**, 4321-4324) y se agita la reacción durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se concentra la solución al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía, dando el **Compuesto 23**.

Compuesto 24**24**

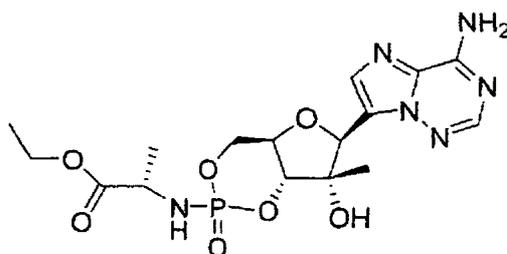
10 Se enfría una solución acuosa de ácido trifluoroacético al aproximadamente 70 % hasta 0 °C y se trata con aproximadamente 0,32 mmol de **Compuesto 23** durante aproximadamente una a 24 horas. Se concentra la solución y se purifica el residuo mediante cromatografía, dando el **Compuesto 24**.

Compuesto 25**25**

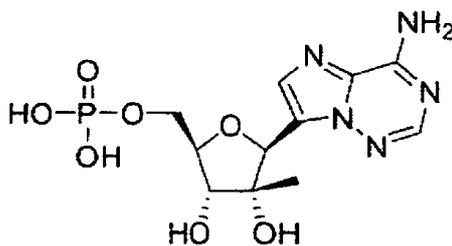
15 Se trata una solución de aproximadamente 1,56 mmol del **Compuesto 24** en aproximadamente 15 ml de THF con aproximadamente 4,32 mmol de CDI. Tras aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se evapora el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía, dando el **Compuesto 25**.

Compuesto 26**26**

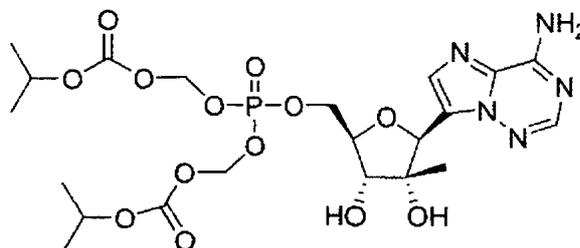
- 5 Se añaden aproximadamente 3,1 mmol de fosforocloridato de 4-clorofenil-2-etoxialaninilo (preparado según McGuigan *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 3,8 mmol de *N*-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF. Se agita la reacción durante aproximadamente 24 horas y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante CLAR de fase inversa, dando el **Compuesto 26**.

Compuesto 27**27**

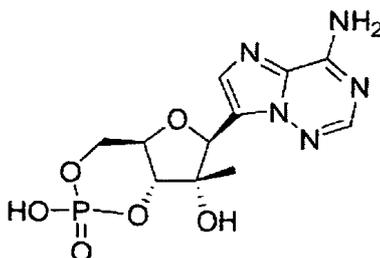
- 10 Se trata una solución del **Compuesto 26** en DMSO con aproximadamente 3 equivalentes molares de *t*-butóxido de potasio durante aproximadamente 15 min a 24 horas. Se detiene la reacción con HCl 1N y se aísla el **Compuesto 27** mediante CLAR de fase inversa.

Compuesto 28**28**

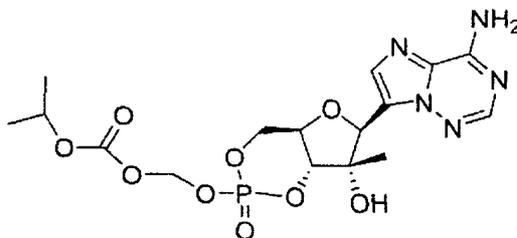
- 15 Se sella en un recipiente una mezcla de aproximadamente 0,05 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 0,5 ml de trimetilfosfato durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas. Se enfría la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C, y se añaden aproximadamente 0,075 mmol de oxiclورو de fósforo. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se detiene la reacción con aproximadamente 0,5 ml de bicarbonato de tetraetilamonio 1M y se aísla la fracción deseada mediante cromatografía de intercambio iónico. Entonces se desalan las fracciones apropiadas mediante cromatografía en fase inversa, dando el **Compuesto 28**.
- 20

Compuesto 29**29**

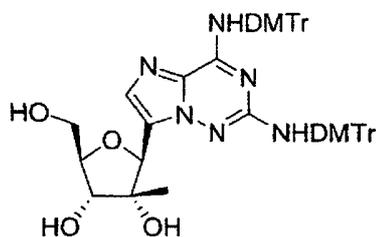
Se seca el **Compuesto 28** (aproximadamente 1,19 mmol) sobre pentóxido de fósforo al vacío durante aproximadamente una noche. Se suspende el material secado en aproximadamente 4 ml de DMF anhidra y aproximadamente 4,92 mmol de DIPEA. Se añaden aproximadamente 7,34 mmol de clorometilcarbonato de isopropilo (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 8:557 (1997)) y se calienta la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C durante de aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. Se retira el calor durante de aproximadamente una a aproximadamente 48 horas y se filtra la reacción. Se diluye el filtrado con agua, se divide el **Compuesto 29** en CH₂Cl₂, se seca y se evapora la solución orgánica, y se purifica el residuo mediante CLAR de fase inversa, aislando el **Compuesto 29**.

Compuesto 30**30**

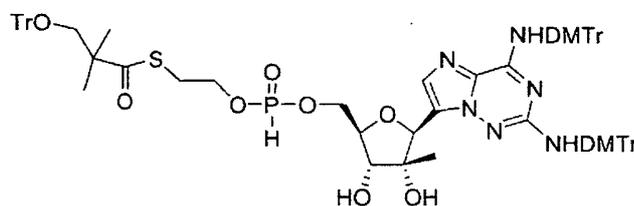
El **Compuesto 30** se prepara tratando el **Compuesto 28** con aproximadamente uno a aproximadamente cinco equivalentes de DCC en piridina y calentando la reacción hasta el reflujo durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El **Compuesto 30** se aísla mediante intercambio iónico convencional y CLAR de fase inversa.

Compuesto 31**31**

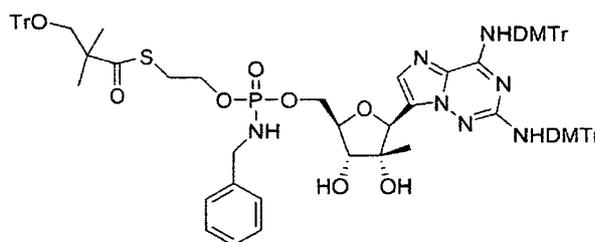
Se trata una solución de aproximadamente 0,4 mmol del **Compuesto 30** en aproximadamente 10 ml de DMF con aproximadamente 0,8 mmol de DIPEA y aproximadamente 0,8 mmol de isopropilcarbonato de clorometilo (WO 2007/027248). Se calienta la reacción hasta una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C durante de aproximadamente 15 min a aproximadamente 24 horas. Se elimina el disolvente al vacío y se purifica el residuo mediante CLAR, dando el **Compuesto 31**.

Compuesto 34**34**

Se disuelve el **Compuesto 3** (aproximadamente 0,22 mmol) en piridina anhidra (aproximadamente 2 ml), y se añade clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,17 ml). Se agita la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0 °C aproximadamente 25 °C durante de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade más clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,1 ml) y se agita la reacción durante de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añaden secuencialmente cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (aproximadamente 0,66 mmol) y DMAP (de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,22 mmol). Se agita la mezcla durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade una solución de TBAF (1,0M, aproximadamente 0,22 ml) en THF y se agita la reacción durante de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se divide la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se seca la capa de acetato de etilo y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía, proporcionando el **Compuesto 34**, que puede ser una mezcla de compuestos mono- y di-tritilados.

Compuesto 35**35**

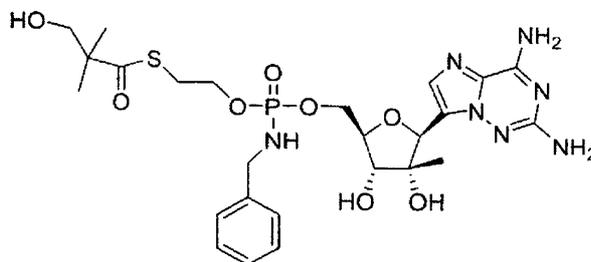
Se disuelve una mezcla de aproximadamente 1,25 mmol del **Compuesto 34** y aproximadamente 1,9 mmol de 2-(2,2-dimetil-3-(tritiloxi)propanoiltio)etil-fosfonato de trietilamonio (WO2008082601) en piridina anhidra (aproximadamente 19 ml). Se añade cloruro de pivalóilo (aproximadamente 2,5 mmol) en gotas a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 0 °C, y se agita la solución durante de aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. Se diluye la reacción con cloruro de amonio y se neutraliza con cloruro de amonio acuoso (aproximadamente 0,5M). Se evapora la fase de cloruro de metileno, y se seca el residuo y se purifica mediante cromatografía, dando el **Compuesto 35**, que puede ser una mezcla de compuestos mono- y di-tritilados.

Compuesto 36**36**

A una solución de aproximadamente 0,49 mmol del **Compuesto 35** en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 ml), se añade bencilamina en gotas (aproximadamente 2,45 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se evapora el disolvente, y se purifica el residuo mediante cromatografía, dando el **Compuesto 36**, que puede ser una mezcla de compuestos mono- y di-

tritolados.

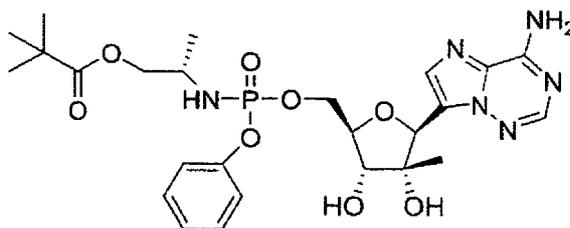
Compuesto 37



37

- 5 Se trata una solución de aproximadamente 2 mmol del **Compuesto 36** en cloruro de metileno (aproximadamente 10 ml) con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90 %, aproximadamente 10 ml). Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25 °C aproximadamente 60 °C durante de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se diluye la mezcla de reacción con etanol, se evaporan los volátiles y se purifica el residuo mediante cromatografía, dando el **Compuesto 37**.

Compuesto 38



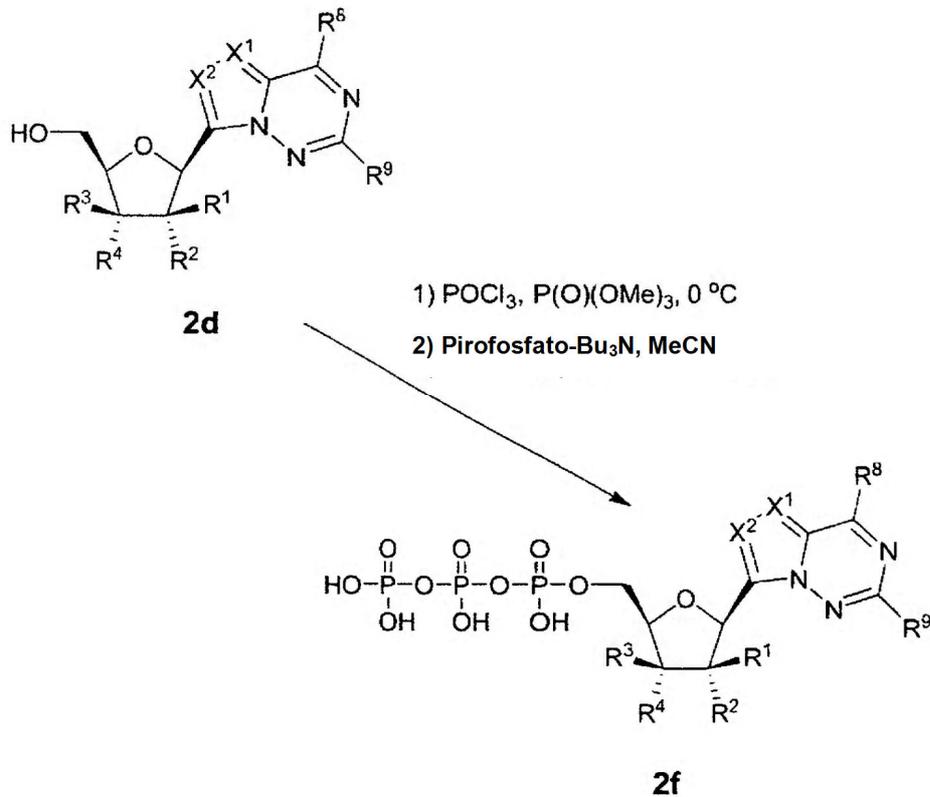
38

- 10 Se enfría el **Compuesto 1** aproximadamente 90mM en THF hasta aproximadamente -78 °C y se añaden de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 4,4 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio (aproximadamente 1M en THF). Se calienta la mezcla hasta aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 min y se vuelve a enfriar hasta aproximadamente -78 °C. Se añade una solución de (2*S*)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propil-pivaloato (WO2008085508) (1M en THF, aproximadamente 2 equivalentes) en gotas. Se retira el enfriamiento y se agita la reacción durante de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se detiene la reacción con agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se secan y evaporan los extractos, y se purifica el residuo mediante cromatografía, dando el **Compuesto 38**.

Trifosfatos de nucleósidos

- 20 Los ejemplos no restrictivos de los trifosfatos de nucleósidos que comprenden la presente invención se pueden preparar según el Esquema general 2.

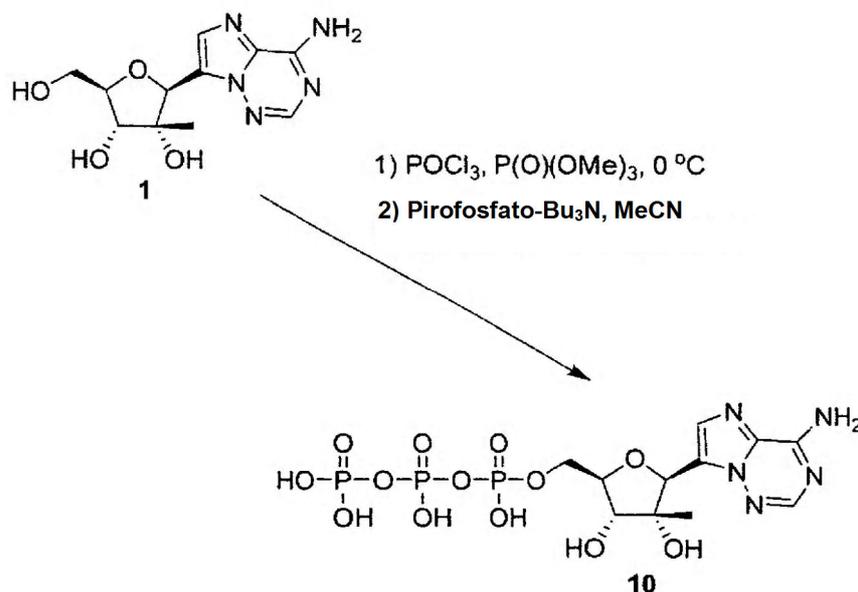
Esquema 2



Se carga un matraz (5-15 ml) con un nucleósido **2d** (~20 mg). Se añade trimetil-fosfato (0,5-1,0 ml). Se enfría la solución con un baño de hielo. Se añade POCl_3 (40-45 mg) y se agita a $0\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se completa la reacción (1 a 4 h; el progreso de la reacción se monitoriza mediante CLAR de intercambio iónico; las muestras analíticas se preparan tomando 3 ul de la mezcla de reacción y diluyéndolos con $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ 1,0M (30-50 ul)). Luego, se añade una solución de pirofosfato- Bu_3N (250 mg) y Bu_3N (90-105 mg) en MeCN o DMF (1-1,5 ml). Se agita la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,3 a 2,5 h y luego se detiene la reacción con $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ 1,0M (~5 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 0,5-1 h más mientras se calienta hasta la temperatura ambiente. Se concentra la mezcla hasta la sequedad, se vuelve a disolver en agua (4 ml) y se purifica mediante CLAR de intercambio iónico. Se concentran las fracciones que contienen el producto deseado hasta la sequedad y se coevaporan con agua. Se disuelve el residuo en agua (~5 ml). Se añade NaHCO_3 (~30 mg) y se evapora la mezcla hasta la sequedad. Se disuelve el residuo en agua y se vuelve a evaporar. Se somete el residuo a una purificación mediante CLAR de 18 C, proporcionando el producto deseado en forma de sales sódicas.

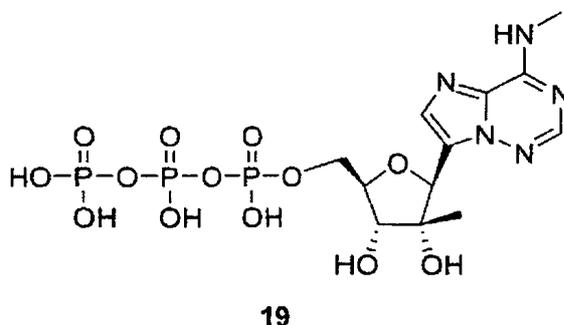
15

Compuesto 10



El trifosfato **10** (4 mg, sales tetrasódicas, 35 %) es preparó según el procedimiento descrito a partir del **Compuesto 1**. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,07-4,30 (m, 4H), 0,91 (s, 3H). RMN de ^{31}P (300 MHz, D_2O): -5,6 (d, $J = 48$ Hz), -10,6 (d, $J = 48$ Hz), -21,5 (t, $J = 48$ Hz). EM: 521,8 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 19



El **Compuesto 19** se preparó a partir del **17** según el procedimiento estándar para la síntesis de trifosfatos. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,00-4,30 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); RMN de ^{31}P (121,4 MHz, D_2O): δ -21,6 (t, $J = 19,4$ Hz), -10,6 (d, $J = 18,7$ Hz), -5,7 (d, $J = 20,1$ Hz).

Actividad antiviral

Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos para inhibir infecciones virales que comprenden la etapa de tratar una muestra o un sujeto sospechoso de necesitar dicha inhibición con una composición de la invención.

En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o de células; muestras biológicas tales como muestras de materia biológica (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente, células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que induzca una infección viral, frecuentemente, un organismo patógeno tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención tras la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier procedimiento incluyendo procedimientos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar

dicha actividad. Normalmente, se aplica uno de los procedimientos de rastreo descritos anteriormente; sin embargo, también es aplicable cualquier otro procedimiento tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

5 La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir con el uso de protocolos de rastreo estándar que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir con el uso de los siguientes protocolos generales.

Ensayo de inmunodetección de *Flavivirus* basado en células

10 Se tripsinizan, se cuentan y se diluyen células BHK21 o A549 hasta 2×10^5 células/ml en medio Hams F-12 (células A549) o medio RPMI-1640 (células BHK21) complementado con suero bovino fetal al 2 % (SBF) y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se disponen 2×10^4 células por pocillo en placas transparentes de cultivo de tejidos de 96 pocillos y se someten a 37 °C, CO₂ al 5 % durante una noche. Al día siguiente, se infectan las células con virus a una multiplicidad de infección (Mdl) de 0,3 en presencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba durante 1 hora a 37 °C y CO₂ al 5 % durante otras 48 horas. Se lavan las células una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 min. Tras lavar dos veces con PBS, se bloquean las células fijadas con PBS que
15 contiene SBF al 1 % y Tween-20 al 0,05 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añade la solución de anticuerpos primarios (4G2) a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene SBF al 1 % y Tween-20 al 0,05 % durante 3 horas. A continuación, se lavan las células tres veces con PBS, seguido de una hora de incubación con IgG anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Tras lavar tres veces con PBS, se añaden 50 microlitros de solución de sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (Sigma) a
20 cada pocillo durante dos minutos. Se detiene la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 0,5M. Se leen las placas a 450 nm de absorbancia para cuantificar la carga viral. Después de la medición, se lavan las células tres veces con PBS, seguido de una incubación con yoduro de propidio durante 5 min. Se lee la placa en un lector Tecan Safire™ (excitación: 537 nm, emisión: 617 nm) para cuantificar el número de células. Se representan las curvas de dosis respuesta a partir de la absorbancia media frente al logaritmo de la concentración de los compuestos de
25 prueba. Se calcula la CE₅₀ mediante un análisis de regresión no lineal. Se puede usar un control positivo tal como *N*-nonil-desoxijirimicina.

Ensayo del efecto citopático de *Flavivirus* basado en células

30 Para las pruebas contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tripsinizan células BHK21 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio RPMI-1640 complementado con SBF al 2 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Para las pruebas contra el virus del dengue, se tripsinizan células Huh7 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM complementado con SBF al 5 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se disponen 50 microlitros de suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en una placa basada en polímero PIT de fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Se cultivan las células durante la noche en medio de cultivo a 37 °C, CO₂ al 5 % y, a continuación, se infectan con virus del Nilo Occidental (por ejemplo, cepa B956) o virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, cepa Nakayama) a una Mdl = 0,3, o con el virus del dengue (por ejemplo, cepa DEN-2 NGC) a una Mdl = 1, en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de prueba. Se vuelven a incubar las placas que contienen el virus y los compuestos a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 72
35 horas. Al final de la incubación, se añaden 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ a cada pocillo. Se mezclan los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. Se registra la lectura de la luminiscencia con un lector de placas. Se puede usar un control positivo tal como *N*-nonil-desoxijirimicina.

Actividad antiviral en un modelo murino de infección por dengue

45 Los compuestos se analizan *en vivo* en un modelo murino de infección por el virus del dengue (Schul *et al.*, *J. Infectious Dis.* 2007; 195:665-74). Se introducen ratones AGL129 de seis a diez semanas de vida (B & K Universal Ltd., Hill, Reino Unido) en jaulas ventiladas. Se inyectan intraperitonealmente 0,4 ml de suspensión del virus del dengue 2 TSV01 a los ratones. Se extraen muestras de sangre mediante punción retro-orbital bajo anestesia con isoflurano. Se recogen las muestras de sangre en tubos que contienen citrato de sodio a una concentración final del 0,4 % y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6000g para obtener plasma. Se diluye el plasma (20 microlitros) en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y de congelan rápidamente en nitrógeno líquido para el análisis de las placas de ensayo. El plasma restante se reserva para la determinación del nivel de citocinas y proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia del dengue que aumenta durante varios días, alcanzando un máximo al tercer día de la infección.

55 Para analizar la actividad antiviral, se disuelve un compuesto de la invención en vehículo líquido, por ejemplo, etanol al 10 %, PEG 300 al 30 % y D5W al 60 % (dextrosa al 5 % en agua); o HCl 6N (1,5 eq.):NaOH 1N (pH ajustado hasta 3,5): tampón de citrato 100mM, pH 3,5 (0,9 % v/v; 2,5 % v/v; 96,6 % v/v). Se dividen treinta y seis ratones AGL129 de 6-10 semanas de vida en seis grupos de seis ratones cada uno. Se infectan todos los ratones con el virus del dengue según lo descrito anteriormente (día 0). El grupo 1 recibe una dosis por sonda oral de 200 ml/ratón de 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez temprano en la mañana y una vez por la tarde) durante tres días consecutivos comenzando en el día 0 (primera dosis justo antes de la infección por dengue).

Los grupos 2, 3 y 4 reciben la dosis de 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente, de la misma manera. Se puede usar un control positivo, tal como (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, administrado por sonda oral de 200 microlitros/ratón de la misma manera que los grupos anteriores. Un grupo adicional se trata sólo con vehículo líquido.

- 5 A los 3 días de la infección, se toman muestras de sangre de aproximadamente 100 microlitros (anticoagulada con citrato de sodio) de los ratones mediante punción retro-orbital bajo anestesia con isoflurano. Se obtiene el plasma de cada muestra de sangre mediante centrifugación y se congelan rápidamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo de plagas. Se analizan las muestras de plasma recogidas mediante el ensayo de plagas como se describe en Schul *et al.*, También se analizan las citocinas según lo descrito por Schul. Se analizan los niveles de proteína NS1 usando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). El efecto antiviral se indica por una reducción de los niveles de citocinas y/o los niveles de proteína NS1.

Normalmente, se obtienen reducciones de la viremia de aproximadamente 5-100 veces, más normalmente, de 10-60 veces, más normalmente, de 20-30 veces con dosis de 5-50 mg/kg b.i.d. de los compuestos de la invención.

Determinación de la CI_{50} del VHC

- 15 Protocolo de ensayo: se preparó un ensayo de la polimerasa NS5B (40 μ l) mediante la adición de 28 μ l de mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50mM a pH 7,5, KCl 10mM, $MgCl_2$ 5mM, DTT 1mM, EDTA 10mM, 4 ng/ μ l de molde de ARN y polimerasa NS5B Δ 21 del VHC 75nM) a placas de ensayo, seguidos de 4 μ l de dilución del compuesto. Se preincubaron la polimerasa y el compuesto a 35 °C durante 10 minutos antes de la adición de 8 μ l de mezcla de sustrato de nucleótido (nucleótido competitivo marcado con ^{33}P - α a K_M y 0,5mM de los otros tres nucleótidos). Se cubrieron las placas de ensayo y se incubaron a 35 °C durante 90 min. Se filtraron las reacciones a través de placas filtrantes de DEAE-81 de 96 pocillos al vacío. A continuación, se lavaron las placas filtrantes al vacío con múltiples volúmenes de $NaHPO_4$ 0,125M, agua y etanol para retirar el marcador no incorporado. Entonces, se contaron las placas en TopCount para evaluar el nivel de la síntesis de producto frente a controles de fondo. El valor de CI_{50} se determinó con el programa de ajuste Prism.
- 20
- 25 Preferentemente, los compuestos descritos en la presente memoria inhibieron la polimerasa NS5B con CI_{50} menores de 1.000 μ M, más preferentemente, menores de 100 μ M, y lo más preferentemente, menores de 10 μ M. Los ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de la invención se muestran en la Tabla 30 que se presenta a continuación, en la que A representa una CI_{50} inferior a 10 μ M, B representa una CI_{50} de 10 a 200 μ M y C representa una CI_{50} superior a 200 μ M.
- 30 **Tabla 30.** CI_{50} representativas para los trifosfatos de los siguientes ejemplos.

Ejemplo n.º	CI_{50} , μ M
1	A
5	B
6	C
7	B
11	C
17	B

Determinación de la CE_{50} del VHC

- Se sembraron células de replicón en placas de 96 pocillos a una densidad de 8×10^3 células por pocillo en 100 μ l de medio de cultivo, excluyendo la geneticina. Se diluyó el compuesto en serie en DMSO al 100 % y después se añadió a las células a una dilución 1:200, logrando una concentración final de DMSO al 0,5 % y un volumen total de 200 μ l.
- 35 Se incubaron las placas a 37 °C durante 3 días, tras lo que se retiró el medio de cultivo y se lisaron las células en tampón de lisis proporcionado por el sistema de ensayo de luciferasa de Promega. Siguiendo las instrucciones del fabricante, se añadieron 100 μ l de sustrato de luciferasa a las células lisadas y se midió la actividad luciferasa en un luminómetro TopCount. Preferentemente, los compuestos descritos en la presente memoria resultaron tener CE_{50} menores de 1.000 μ M, más preferentemente, menores de 100 μ M, y más preferentemente, menores de 10 μ M. Por ejemplo, los compuestos 1, 17 y 18 resultaron tener CE_{50} menores de 10 μ M, mientras que los compuestos 9 y 3 resultaron tener CE_{50} menores de 250 μ M.

La citotoxicidad de un compuesto de la invención se puede determinar con el siguiente protocolo general.

Análisis de la citotoxicidad de cultivos celulares (determinación de la CC_{50}):

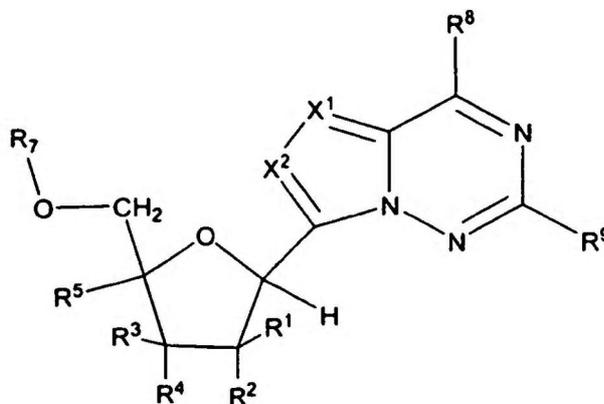
El análisis se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos analizados usando un sustrato metabólico.

Protocolo del análisis para la determinación de CC_{50} :

- 5 1. Mantener células MT-2 en medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 5 % y antibióticos.
2. Distribuir las células en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 μ l de medio por pocillo) y añadir diversas concentraciones de los compuestos de prueba por triplicado (100 μ l/pocillo). Incluir un control sin tratamiento.
3. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
- 10 4. Preparar solución de XTT (6 ml por cada placa de ensayo) a oscuras a una concentración de 2 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua a 55 °C durante 5 min. Añadir 50 μ l de metasulfato de *N*-metilfenazonio (5 μ g/ml) por 6 ml de solución de XTT.
5. Retirar 100 μ l de medio de cada pocillo de la placa de ensayo y añadir 100 μ l de la solución de sustrato de XTT por pocillo. Incubar a 37 °C durante de 45 a 60 min en una incubadora de CO₂.
6. Añadir 20 μ l de Triton X-100 al 2 % por pocillo para detener la conversión metabólica del XTT.
- 15 7. Leer la absorbancia a 450 nm restando el fondo a 650 nm.
8. Representar el porcentaje de absorbancia con respecto al control no tratado y estimar el valor de CC_{50} como la concentración de fármaco resultante en una inhibición del crecimiento celular del 50 %. Se supone que la absorbancia es directamente proporcional al crecimiento celular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

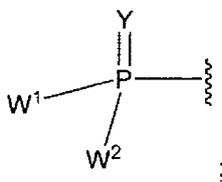


Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

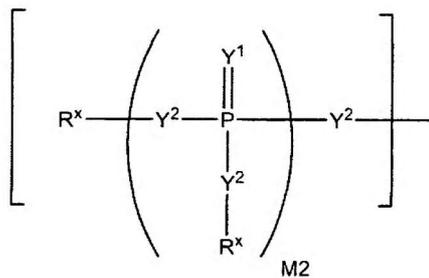
5 en la que:

al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ es N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈), y cada R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ restante es, independientemente, H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈), o cuando se toman conjuntamente dos R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ cualquiera de átomos de carbono adyacentes son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos, forman un enlace doble; cada n es independientemente 0, 1 ó 2; cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) o -SO₂NR¹¹R¹²; R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹² o



20 cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;

W¹ y W², cuando se toman conjuntamente, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; o uno de W¹ o W² bien junto con R³ o R⁴ es -Y³- y el otro W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:

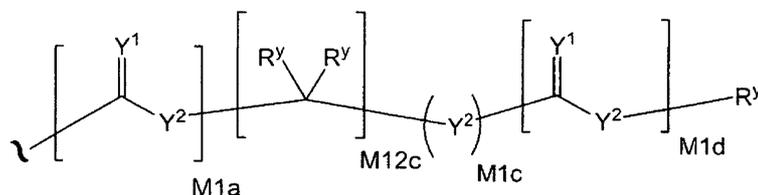


Fórmula Ia

en la que:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;
 cada Y^3 es independientemente O, S o NR;
 M2 es 0, 1 ó 2;
 cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:

5



en la que:

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 ó 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

10 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ o W^3 ; o cuando se toman conjuntamente, dos R^y del mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

15 cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo (C_6-C_{20}), arilo (C_6-C_{20}) sustituido, heterociclilo (C_2-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en el que W^5 está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y ;

20 cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N, en el que al menos uno de X^1 o X^2 es N;

cada R^8 es, independientemente, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbocicliclalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ -alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

25 cada R^9 o R^{10} es, independientemente, H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;

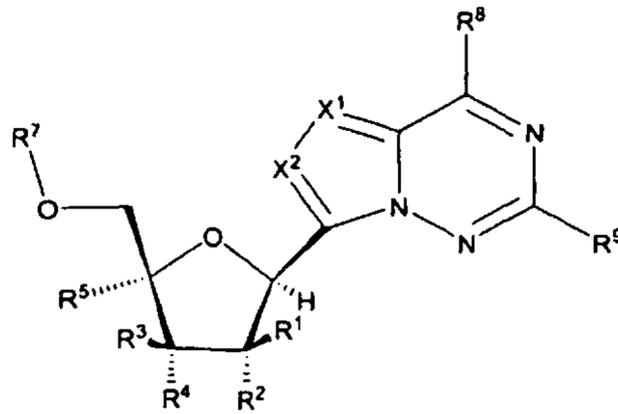
cada R^{11} o R^{12} es, independientemente, H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbocicliclalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ -alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$;

30 en la que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) pueden estar opcionalmente reemplazados por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$.

35 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} .

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^9 es H o $NR^{11}R^{12}$.

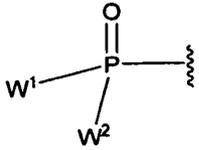
40 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 representado por la Fórmula II



Fórmula II

en la que cada Y e Y¹ es O.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que R⁷ es H o



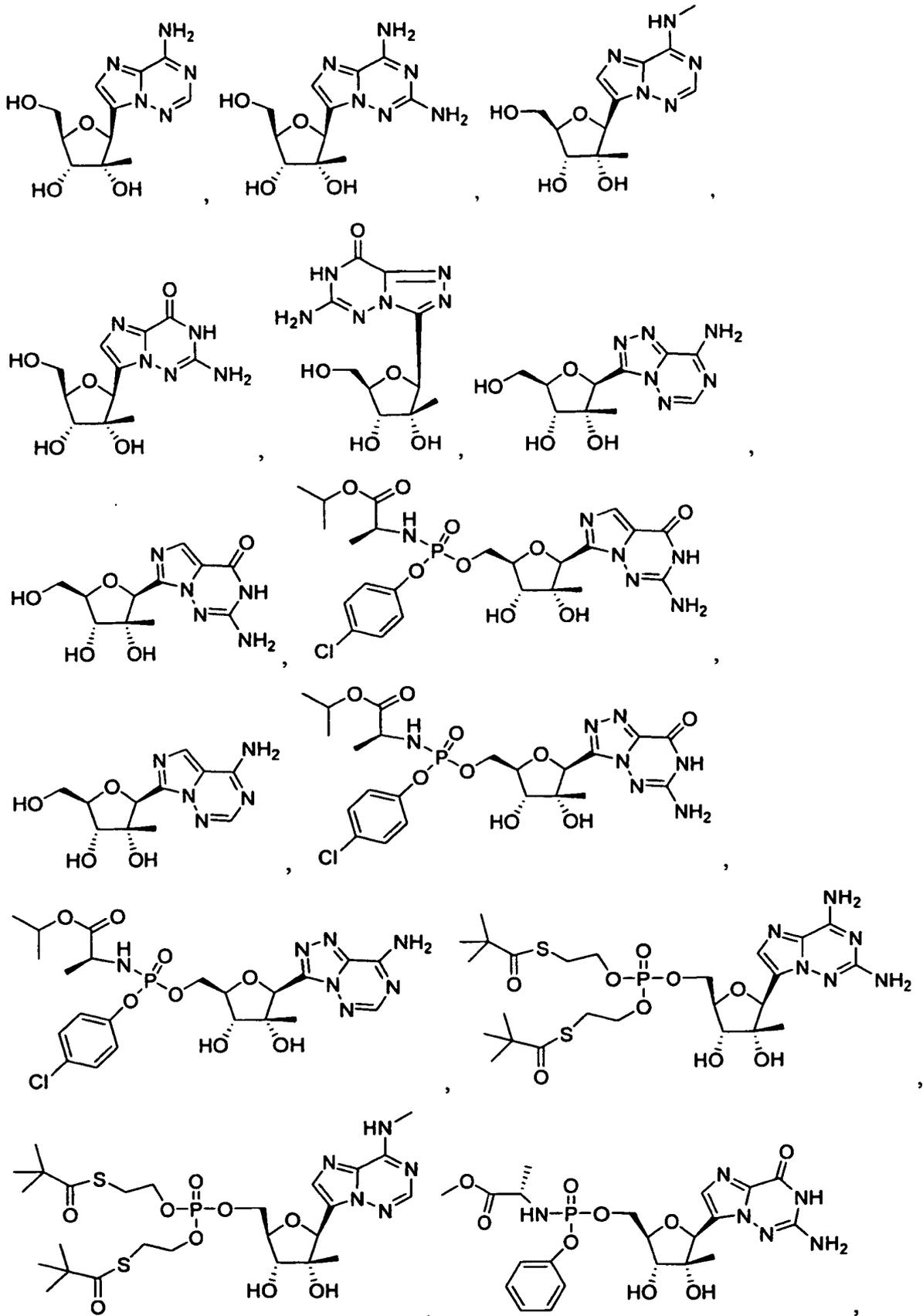
5 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que X¹ es N y R³ es H.

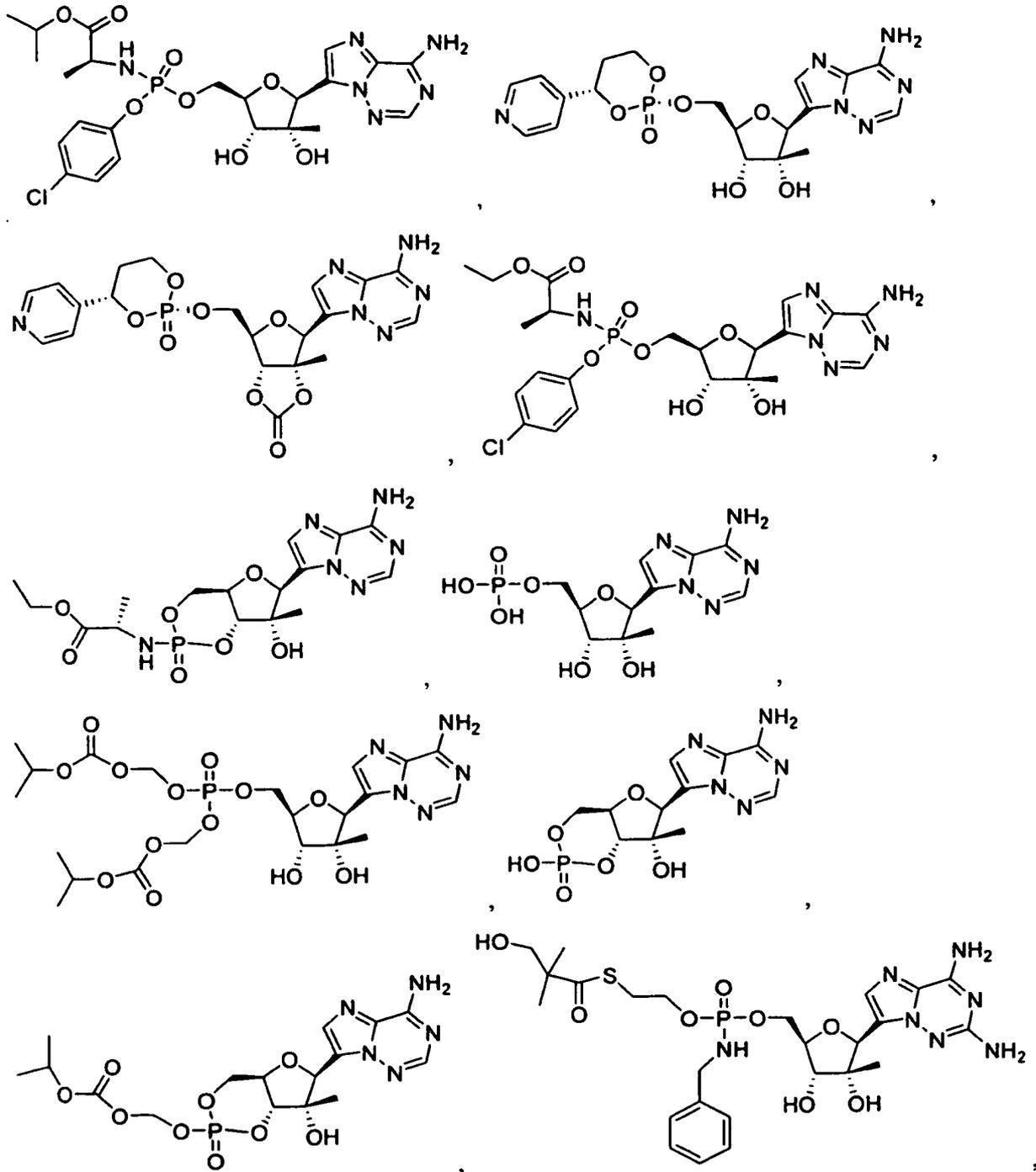
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R² y R⁴ es OR^a.

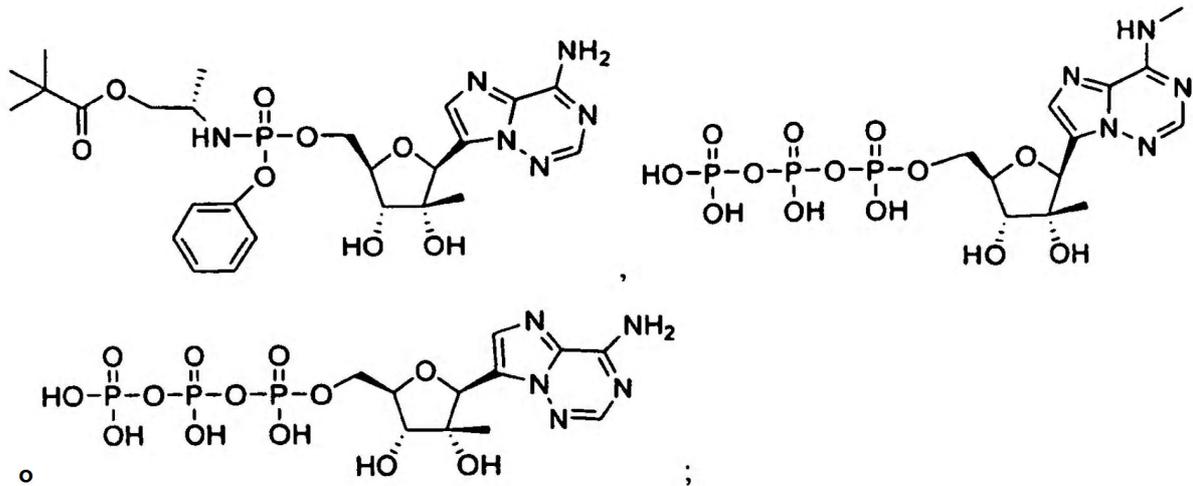
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X² es CH y R¹ se selecciona entre metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R¹ es metilo y R⁵ es H.

10 10. Un compuesto según la reivindicación 1 que es







o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la polimerasa NS5b, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

10 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un procedimiento para tratar una infección viral causada por un virus de la familia *Flaviviridae*.