

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 933**

51 Int. Cl.:

C07H 19/067 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2011** **E 11701107 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013** **EP 2528930**

54 Título: **4'-azido-nucleósidos como compuestos anti-VHC**

30 Prioridad:

28.01.2010 US 299229 P

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

15.01.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

MA, HAN;
SARMA, KESHAB y
SMITH, DAVID BERNARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 437 933 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

4'-azido-nucleósidos como compuestos anti-VHC

5 La presente invención proporciona nucleósidos acilados que son profármacos de un inhibidor de la ARN polimerasa vírica dependiente de ARN del virus de la hepatitis C (VHC). Estos compuestos administrados oralmente resultan fácilmente absorbidos en el tracto GI y reversionan eficientemente al nucleósido parental en la sangre. Estos profármacos son inhibidores de la replicación vírica del ARN dependiente de ARN, y resultan útiles como inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC, como inhibidores de la replicación del VHC, y para el tratamiento de la infección por hepatitis C en mamíferos. En particular, la invención se refiere a la utilización de compuestos de nucleósido pirimidina acilados que proporciona una absorción mejorada del fármaco al administrar el nucleósido oralmente.

ANTECEDENTES

15 El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer N. et al., J. Hepatol. 32:98-112, 2000). Los pacientes infectados por el VHC presentan un riesgo de desarrollar cirrosis hepática y posteriormente, carcinoma hepatocelular, y por lo tanto el VHC es la indicación principal para el trasplante hepático.

20 El VHC se ha clasificado como miembro de la familia de virus Flaviviridae, que incluye los géneros flavivirus, pestivirus y haptaceivirus, que incluye los virus de la hepatitis C (Rice C.M., Flaviviridae: The viruses and their replication. en: Fields Virology, Editores: B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., capítulo 30, 931-959, 1996). El VHC es un virus con cubierta que contiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico consiste de una región 5' no traducida altamente conservada (UTR), un marco de lectura abierta largo codificante de un precursor poliproteína de aproximadamente 3.011 aminoácidos, y un 3' UTR corto.

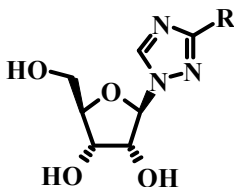
25 El análisis genético del VHC ha identificado seis genotipos principales que divergen en más de 30% de la secuencia del ADN. Se han diferenciado más de 30 subtipos. En los Estados Unidos, aproximadamente el 70% de los individuos infectados presentan una infección de tipo 1a y de tipo 1b. El tipo 1b es el subtipo más prevalente en Asia (X. Forns and J. Bukh, Clinics in Liver Disease 1999 3:693-716; J. Bukh et al., Semin. Liv. Dis. 15:41-63, 1995). Por desgracia, las infecciones de tipo 1 son más resistentes a la terapia que los genotipos de tipo 2 ó 3 (N.N. Zein, Clin. Microbiol. Rev. 13:223-235, 2000).

35 Entre las proteínas estructurales víricas se incluyen una proteína nuclear de nucleocápside (C) y dos glucoproteínas de cubierta, E1 y E2. El VHC también codifica dos proteasas, una metaloproteínasa dependiente de zinc codificada por la región NS2-NS3 y una serina proteasa codificada en la región NS3. Estas proteasas resultan necesarias para el corte de regiones específicas del precursor poliproteína en péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína no estructural 5, NS5B, contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN. La función de las proteínas no estructurales restantes, NS4A y NS4B, y la de NS5A (la mitad aminoterminal de la proteína no estructural 5) sigue sin conocerse. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma ARN del VHC se encuentran implicadas en la replicación del ARN.

45 En la actualidad se dispone de un número limitado de terapias aprobadas para el tratamiento de la infección por VHC. Se ha realizado una revisión de los enfoques terapéuticos nuevos y ya existentes para el tratamiento de la infección por VHC y la inhibición de la actividad de la polimerasa NS5B del VHC. R. G. Gish, Sem. Liver. Dis. 19:5, 1999; Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., Scientific American, Octubre: 80-85, 1999; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 3(3):247-253, 2003; P. Hoffmann et al., Recent patent on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 13(11):1707-1723, 2003; M. P. Walker et al., Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. Investig. Drugs 12(8):1269-1280, 2003; S.-L. Tan et al., Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1:867-881, 2002; J. Z. Wu and Z. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, Curr. Drug Targ. - Infect. Dis. 3(3):207-219, 2003.

55 En la actualidad se dispone de un número limitado de terapias aprobadas para el tratamiento de la infección por VHC. Se ha realizado una revisión de los enfoques terapéuticos nuevos y ya existentes para el tratamiento de la infección por VHC y la inhibición de la actividad de la polimerasa NS5B del VHC. R. G. Gish, Sem. Liver. Dis. 19:5, 1999; Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., Scientific American, Octubre: 80-85, 1999; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 3(3):247-253, 2003; P. Hoffmann et al., Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 2003 13(11):1707-1723; F. F. Poordad et al. Developments in Hepatitis C therapy during 2000-2002, Exp. Opin. Emerging Drugs 8(1):9-25, 2003; M. P. Walker et al., Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. Investig. Drugs 12(8):1269-1280, 2003; S.-L. Tan et al., Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1:867-881, 2002; R. De Francesco et al. Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase, Antiviral Res. 58:1-16, 2003; Q. M. Wang et al. Hepatitis C virus encoded proteins: targets for antiviral

therapy, *Drugs of the Future* 25(9):933-8-944, 2000; J. A. Wu and Z. Hong, Targeting NS5B-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy *Cur. Drug Targ.-Inf. Dis.* 3:207-219, 2003. Las revisiones citan compuestos que en la actualidad se encuentran en diversas fases del proceso de desarrollo. La terapia de combinación con dos o tres agentes dirigidos contra la misma diana o dianas diferentes se ha convertido en una terapia estándar para evitar o enlentecer el desarrollo de cepas resistentes de un virus, y los compuestos dados a conocer en las revisiones anteriormente indicadas podrían utilizarse en terapia de combinación con compuestos de la presente invención, y estas revisiones se incorporan como referencia en su totalidad en la presente memoria.



1a: R = C(=O)NH₂

1b: R = C(=NH⁺)NH₂

La ribavirina (1a, amida de ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico, VIRAZOLE[®]) es un análogo sintético de nucleósido antivírico de amplio espectro no inductor de interferón. La ribavirina presenta actividad in vitro contra varios virus ADN y ARN, incluyendo Flaviviridae (Gary L. Davis, *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000). En monoterapia, la ribavirina reduce los niveles de aminotransferasa sérica a niveles normales en 40% de los pacientes, pero no reduce los niveles séricos de ARN del VHC. La ribavirina también muestra toxicidad significativa y es conocido que induce anemia. La ribavirina es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa. La ribovirina no se encuentra aprobada para la monoterapia contra el VHC, aunque el compuesto ha sido aprobado para la terapia de combinación con interferón α -2a e interferón α -2b. La viramidina 1b es un profármaco convertido en 1a en los hepatocitos.

Los interferones (IFNs) se han encontrado disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica desde hace aproximadamente una década. Los IFNs son glucoproteínas producidas por células inmunológicas en respuesta a la infección vírica. Se reconocen dos tipos diferenciados de interferón: el tipo 1 incluye varios interferones alfa y un interferón β ; el tipo 2 incluye el interferón γ . El interferón de tipo 1 es producido principalmente por las células infectadas y protege a las células vecinas de la infección de novo. Los IFNs inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluyendo el VHC, y utilizados como tratamiento único para la infección de hepatitis C, el IFN suprime el ARN del VHC sérico a niveles indetectables. Además, el IFN normaliza los niveles séricos de aminotransferasa. Por desgracia, los efectos del IFN son temporales. El cese de la terapia resulta en una tasa de recaída del 70% y únicamente 10% a 10% muestran una respuesta virológica sostenida con niveles séricos normales de alanina transferasa (L.-B. Davis, supra).

Una limitación de los primeros intentos de terapia con IFN era la rápida eliminación de la proteína de la sangre. La derivatización química de IFN con polietilenglicol (PEG) ha resultado en proteínas con propiedades farmacocinéticas sustancialmente mejoradas. PEGASYS[®] es un conjugado de interferón α -2a y mono-metoxi PEG ramificado de 40 kD, y PEG-INTRON[®] es un conjugado de interferón α -2b y mono-metoxi PEG de 12 kD (B. A. Luxon et al., *Clin. Therap.* 24(9):1363-1383, 2002; A. Kozlowski and J. M. Harris, *J. Control. Release* 72:217-224, 2001).

El interferón α -2a y el interferón α -2b se encuentran actualmente aprobados como monoterapias para el tratamiento del VHC. ROFERON-A[®] (Roche) es la forma recombinante del interferón α -2a. PEGASYS[®] (Roche) es la forma pegilada (es decir, modificada con polietilenglicol) del interferón α -2a. INTRON-A[®] (Schering Corporation) es la forma recombinante del interferón α -2b, y PEG-INTRON[®] (Schering Corporation) es la forma pegilada del interferón α -2b. Otras formas de interferón α , así como los interferones β , γ , τ y ω se encuentran actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento del VHC. Por ejemplo, INFERGEN[®] (interferón alfacon-1) de InterMune, OMNIFERON[®] (interferón natural) de Viragen, ALBUFERON[®] de Human Genome Sciences, REBIF[®] (interferón β -1a) de Ares-Serono, interferón omega de BioMedicine, interferón alfa oral de Amarillo Biosciences e interferón γ , interferón τ e interferón γ -1b de InterMune se encuentran en desarrollo.

La terapia de combinación de VHC con ribavirina e interferón α en la actualidad representa la terapia óptima. La combinación de ribavirina y PEG-IFN (ver posteriormente) resulta en una respuesta vírica sostenida en 54% a 56% de los pacientes. La respuesta virológica sostenida (SVR) se acerca al 80% para el VHC de tipo 2 y 3 (Walker, anteriormente). Por desgracia, la combinación también produce efectos secundarios que presentan retos clínicos. La depresión, síntomas similares a la gripe y reacciones en la piel se asocian al IFN- α subcutáneo, y la anemia hemolítica se asocia al tratamiento sostenido con ribavirina.

Entre otros compuestos macromoleculares actualmente en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C se incluyen: interleuquina-10 de Schering-Plough, IP-SO1 de Intemuron, Merimebodib (VX-497) de Vertex, HEPTAZYME[®] de RPI, IDN-6556 de Idun Pharma., XTL-002 de XTL., HCV/MFS9 de Chiron, CIVACIR[®] (inmunoglobulina de la hepatitis C) de NABI, ZADAXIN[®] (timosina α -1) de SciClone, timosina más interferón pegilado de SciClone, CEPLENE[®], una vacuna terapéutica dirigida contra E2 de Innogenetics, vacuna terapéutica de Intercell, vacuna terapéutica de Epimmune/Genencor, una vacuna terapéutica de Merix, y una vacuna terapéutica, Chron-VacC, de Tripep.

Entre otros enfoques macromoleculares se incluyen ribozimas con diana en el ARN del VHC. Los ribozimas son moléculas naturales cortas con actividad endonucleasa que catalizan el corte específico de secuencia del ARN. Un enfoque alternativo es la utilización de oligonucleótidos antisentido para unirse al ARN y estimular el corte mediado por la ARNasa H.

En la actualidad se han identificado varias dianas moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos como terapéutica anti-VHC, incluyendo, aunque sin limitación, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa N3, la helicasa N3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN resulta absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, y este enzima ha despertado un interés considerable entre los químicos farmacéuticos.

Los inhibidores de nucleósidos pueden actuar como terminadores de cadena o como inhibidores competitivos que interfieren con la unión de nucleótidos a la polimerasa. Para que funcione como un terminador de cadena, el análogo de nucleótido debe ser incorporado por la célula y convertido in vivo en su forma trifosfato para competir como sustrato en el sitio de unión de nucleótido de la polimerasa. Esta conversión a trifosfato se encuentra comúnmente mediada por quinasas celulares que confieren limitaciones estructurales adicionales a cualquier nucleósido. Las nucleósido polimerasas también son un componente esencial de la división celular normal y para limitar los potenciales efectos secundarios tóxicos, los inhibidores nucleósidos deberían inhibir selectivamente las polimerasas víricas sin alterar el crecimiento y reparación celulares esenciales mediante inhibición de las polimerasas del huésped. De esta manera, el requisito de fosforilación de las quinasas endógenas y la selectividad con respecto a las polimerasas endógenas impone requisitos estrictos sobre la estructura de los potenciales nucleósidos terapéuticos.

PROFÁRMACOS NUCLEÓSIDO

Aunque los nucleósidos con frecuencia son potentes agentes antivíricos y quimioterapéuticos, su utilidad práctica con frecuencia se ve limitada por dos factores. En primer lugar, las propiedades farmacocinéticas pobres con frecuencia limitan la absorción del nucleósido en el intestino y, en segundo lugar, las propiedades físicas subóptimas restringen las opciones de formulación que podrían utilizarse para mejorar la liberación del ingrediente activo. Albert introdujo el término profármaco para describir un compuesto que no presenta actividad biológica intrínseca pero que es capaz de transformar metabólicamente la sustancia farmacológica activa (A. Albert, *Selective Toxicity*, Chapman y Hall, London, 1951). Los profármacos han sido revisados recientemente (P. Etmayer et al., *J. Med. Chem.* 47(10):2393-2404, 2004; K. Beaumont et al., *Curr. Drug Metab.* 4:461-485, 2003; H. Bundgaard, *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, en: *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed) Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985; G. M. Pauletti et al. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 27:235-256, 1997; R. J. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Res.* 27; 1-15, 1995, y C. R. Wagner et al., *Med. Res. Rev.* 20:417-45, 2000). Aunque la transformación metabólica puede ser catalizada por enzimas específicos, con frecuencia hidrolasas, el compuesto activo también puede ser regenerado mediante procedimientos químicos no específicos.

Los fármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que resulta metabolizado, por ejemplo hidrolizado u oxidado, en el huésped, formando el compuesto de la presente invención. La bioconversión debería evitar la formación de fragmentos con problemas toxicológicos. Entre los ejemplos típicos de profármacos se incluyen los compuestos que presentan grupos protectores biológicamente lábiles unidos a un grupo funcional del compuesto activo. La alquilación, acilación u otra modificación lipofílico del grupo o grupos hidroxilo en el grupo azúcar han sido utilizados en el diseño de los pronucleótidos. Estos pronucleótidos pueden ser hidrolizados o desalquilados in vivo para generar el compuesto activo.

Los factores que limitan la biodisponibilidad oral con frecuencia son la absorción en el tracto gastrointestinal y la excreción de primer paso de la pared intestinal y el hígado. La optimización de la absorción transcelular a través del tracto GI requiere un $D_{(7,4)}$ superior a cero. La optimización del coeficiente de distribución, sin embargo, no garantiza el éxito. El profármaco posiblemente deberá evitar transportadores activos de eflujo en el enterocito. El metabolismo intracelular en el enterocito puede resultar en el transporte pasivo o activo del metabolito por bombas de eflujo de retorno al lumen del intestino. El profármaco también debe resistir biotransformaciones no deseadas en la sangre antes de alcanzar las células o receptores diana.

Los niveles circulantes altos de medicación antivírica con frecuencia resultan necesarios para mantener niveles sanguíneos suficientemente altos del fármaco activo para minimizar el riesgo de generar poblaciones resistentes.

Por ejemplo, ensayos recientes han utilizados dosis de hasta 1.500 mg BID y QID de ácido isobutírico (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (II: R7128). (S. Le Pogam et al., "No Evidence of R7128 Drug Resistance After Up To 4 Weeks Treatment of GT1,2 and 3 Hepatitis C Virus Infected Individuals", 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Copenhagen, Dinamarca, Abr 22-Abr 26, 2009). Con frecuencia lo anterior resulta en dosis diarias elevadas que requieren un tamaño de píldora o cápsula grande o una administración más frecuente de la forma de dosificación. En el caso de que resulten necesarias dosis elevadas de un ingrediente farmacéutico activo, la oportunidad de añadir diluyentes o excipientes para mejorar la biodisponibilidad con frecuencia se encuentra limitada. De esta manera, el diseño de nuevos inhibidores de polimerasa de VHC requiere identificar compuestos que se encuentran biodisponibles, se conviertan en el trifosfato correspondiente y que sean inhibidores potentes de la polimerasa del VHC.

El requisito obligatorio de la fosforilación in vivo recientemente ha despertado interés en los profármacos nucleósidos monofosfato que contienen un grupo fosfato enmascarado que es susceptible a la activación enzimática intracelular que conduce a un nucleósido monofosfato. Debido a que la etapa limitadora de velocidad de formación de los nucleósidos trifosfato es la primera etapa que conduce a un monofosfato, la adición posterior del segundo y tercer fosfatos se produce fácilmente a partir del monofosfato. (ver, por ejemplo, P. Perrone et al., J. Med. Chem. 50(8):1840, 2007; S.J. Hecker and M.D. Erion, J. Med Chem. 51(8):2328, 2008)

La modificación química de un compuesto activo para proporcionar un profármaco potencial produce una entidad molecular enteramente nueva que puede mostrar propiedades físicas, químicas y biológicas no deseables no presentes en el compuesto parental. Los requisitos reguladores para la identificación de los metabolitos puede plantear retos en el caso de que múltiples rutas conduzcan a una pluralidad de metabolitos. De esta manera, la identificación de profármacos sigue siendo una operación incierta y problemática. Además, la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de los profármacos potenciales es una misión difícil y costosa. Los resultados farmacocinéticos de modelos animales pueden resultar difíciles de extrapolar a seres humanos.

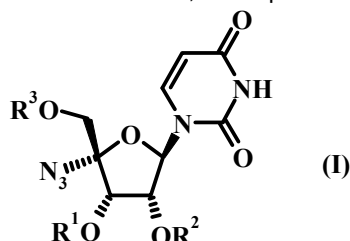
El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, métodos y composiciones para el tratamiento de un huésped infectado por el virus de la hepatitis C.

Algunos ejemplos de estos se han descrito también en WO 2004/046159 y WO 2009/06095.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

En la actualidad no existe ningún tratamiento preventivo, o terapia generalmente efectiva, para el tratamiento de las infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC). Las terapias actualmente aprobadas, que existen únicamente contra el VHC, presentan una efectividad limitada y se asocian a efectos secundarios graves. Por lo tanto, resulta esencial el diseño y desarrollo de nuevas terapias más efectivas con menos toxicidad.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que:



R^1 y R^2 (i) se seleccionan independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} y aminoalquilcarbonilo C_{1-6} , o(ii) conjuntamente los grupos R^1 y R^2 son $C(=O)$.

R^3 es hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} o aminoalquilcarbonilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que por lo menos uno de entre R^1 , R^2 y R^3 no sea hidrógeno.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad, una infección por virus de la hepatitis C (VHC), mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en un paciente que necesita del mismo. El compuesto puede administrarse solo o coadministrarse con otros compuestos antivíricos o inmunomoduladores.

La presente invención también proporciona un método para inhibir la replicación del VHC en una célula mediante la administración de un compuesto según la fórmula I en una cantidad efectiva para inhibir el VHC.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula I y por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1a ilustra el perfil de fosforilación del 4'-AU (4'-azido-uracilo) en las células con replicón del VHC.

5 La figura 1b ilustra el perfil de fosforilación del 4'-AU en hepatocitos humanos.

La figura 2a ilustra el perfil de fosforilación del 4'-AU en PBMCs. Las figuras 2b y 2c ilustran el perfil de fosforilación de la 4'-azido-citidina (4'-AC) en las PBMCs tras 1 hora de incubación y 120 horas de incubación, respectivamente.

10 Las figuras 3a y 3b proporcionan una comparación entre el perfil de fosforilación del 4'-AU en hepatocitos primarios humanos, células de la médula ósea y PBMCs. Se obtuvieron perfiles similares en 3 donantes.

La figura 4 ilustra la eficiencia de 4'AU frente a 4'AC en hepatocitos humanos.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se han investigado los derivados triacilo de la 4'-azido-citidina (4'-AC) como inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC. (K. Klumpp et al., J. Bio. Chem. 283(4):2167-2176, 2008). Por desgracia, aunque 4'-AC es un potente inhibidor de la replicación vírica, se detuvieron los estudios clínicos por la aparición de efectos secundarios inaceptables. El nucleósido pirimidina relacionado, la 4'-azido-uridina (4'-AU) resultó inactiva en el ensayo de replicón, utilizado ampliamente para evaluar los potenciales inhibidores de polimerasa (V. Lohmann et al., J. Virol. 77:3007-3019, 2003; K.J. Blight et al., Science 290(5498):1870-1871, 2000). Al preparar químicamente el trifosfato y evaluarse en el ensayo de polimerasa de VHC, inhibió el enzima con una K_i de $0,038 \pm 8 \mu\text{M}$, comparado con una K_i de $0,040 \pm 25 \mu\text{M}$ para la 4'-azido-citidina trifosfato (D. Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2570, 2007). La falta de actividad en el ensayo de replicón se consideró, por lo tanto, que indicaba que 4'-AU no resultaba fosforilado in vivo. Esta explicación ha sido corroborada por la demostración de que, aunque la 4'-AC era fosforilada por las PBMCs (células mononucleares de sangre periférica), el 4'-AU no era convertido en el nucleósido fosforilado correspondiente (FIG 1). Ahora, inesperadamente, se ha encontrado que la fosforilación de 4'-AU se produce eficientemente en hepatocitos primarios humanos (FIG 2). Debido a que la fosforilación específica celular tiene lugar en el tejido diana para la replicación del VHC, existe el potencial de una terapia con un nucleósido fosforilado selectivamente, lo que sugiere además que la fosforilación limitada en otras células podría resultar en menos oportunidades de toxicidad no deseada.

El término "un" o "una" entidad tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una o más de dicha entidad, por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a por lo menos un compuesto. De esta manera, los términos "un/a", "uno/a o más" y "por lo menos uno/a" pueden utilizarse intercambiabilmente en la presente memoria.

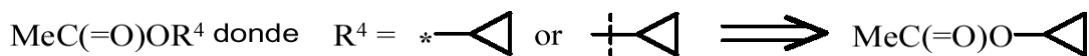
La expresión "tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria" se refiere a la definición más amplia para cada grupo según se proporciona en la sección de descripción resumida de la invención o en la reivindicación más amplia. En todas las demás realizaciones proporcionadas posteriormente, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada realización y que no se encuentran explícitamente definidos conservan la definición más amplia proporcionada en la sección de descripción resumida de la invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, en una expresión de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende" y "comprendiendo" debe interpretarse que presentan un significado abierto. Es decir, los términos deben interpretarse como sinónimos de las expresiones "que presentan por lo menos" o "que incluye por lo menos". Durante la utilización en el contexto de un procedimiento, el término "comprendiendo" se refiere a que el procedimiento incluye por lo menos las etapas indicadas, aunque puede incluir etapas adicionales. En el caso de que se utilice en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprendiendo" se refiere a que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes indicados, aunque también puede incluir características o componentes adicionales.

El término "independientemente" se utiliza en la presente memoria para indicar que una variable se aplica en cualquier caso sin considerar la presencia o ausencia de una variable que presenta la misma definición o una definición diferente en el mismo compuesto. De esta manera, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambas R"s pueden ser carbono, ambas R"s pueden ser nitrógeno, o una R" puede ser carbono y la otra, nitrógeno.

En el caso de que aparezca cualquier variable (por ejemplo R¹, R^{4a}, Ar, X¹ o Het) en más de una ocasión en cualquier grupo o fórmula que ilustra y describe compuestos utilizados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si dichos compuestos resultan en compuestos estables.

Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" a través de un enlace se refieren, cada uno, al punto de unión de un grupo funcional u otro grupo químico al resto de la molécula de la que es parte. De esta manera, por ejemplo:



Un enlace dentro de un sistema de anillos (es decir, no conectado a un vértice definido) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

El término "opcional" u "opcionalmente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que un suceso o circunstancia indicado posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia, y casos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" se refiere a que el grupo opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para referirse a "casi", "en la región de", "a grosso modo", o "en torno a". En el caso de que el término "aproximadamente" se utilice conjuntamente con un intervalo numérico, modifica dicho intervalo extendiendo superior e inferiormente los valores numéricos proporcionados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para modificar un valor numérico superior e inferior al valor indicado en una varianza de 20%.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la mención de un intervalo numérico para una variable pretende transmitir que la invención puede ponerse en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores comprendidos dentro de dicho intervalo. De esta manera, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los valores finales del intervalo. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los valores finales del intervalo. A título de ejemplo, una variable que se describe que presenta valores entre 0 y 2 puede ser 0, 1 ó 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 ó cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

Los compuestos de fórmula I muestran tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos para aislar tautómeros individuales habitualmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como el acetaldehído, la forma ceto predomina, mientras que, en fenoles, predomina la forma enol. Entre los tautómeros prototrópicos comunes se incluyen los tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH₂-C(OH)=CH-), amida/ácido amídico (-C(=O)-NH-C(OH)=N-) y amidina (-C(=NR)-NH-C(NHR)=N-). Los dos últimos son particularmente comunes en anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos.

En una primera realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que R¹, R² y R³ son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria.

En una segunda realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I en la que R¹, R² y R³ son alquilcarbonilo C₁₋₆.

En una tercera realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que R¹ y R² son alquilcarbonilo C₁₋₆ y R³ es hidrógeno.

En una cuarta realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que R¹ y R² son hidrógeno y R³ es alquilcarbonilo C₁₋₆ o aminoalquilcarbonilo C₁₋₆.

En una quinta realización de la presente invención se proporciona un compuesto seleccionado de entre los compuestos I-1 y I-6 de la TABLA I.

En una sexta realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R¹, R² y R³ son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria. En todas las demás realizaciones proporcionadas posteriormente, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada realización y que no se encuentran explícitamente definidos conservan la definición más amplia proporcionada en la sección de descripción resumida de la invención.

En una séptima realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R¹, R² y R³ son alquilcarbonilo C₁₋₆.

En una octava realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son alquilcarbonilo C_{1-6} y R^3 es hidrógeno.

5 En una novena realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son hidrógeno y R^3 es alquilcarbonilo C_{1-6} o aminoalquilcarbonilo C_{1-6} .

10 En una décima realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y coadministrar por lo menos un modulador del sistema inmunológico y/o por lo menos un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC.

15 En una undécima realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y coadministrar por lo menos un modulador del sistema inmunológico seleccionado de entre el grupo que consiste de un interferón, interleuquina, factor de necrosis tumoral y factor estimulante de colonias.

20 En una duodécima realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y coadministrar por lo menos un modulador del sistema inmunológico, en el que el modulador del sistema inmunológico es un interferón o un interferón derivatizado químicamente.

25 En una decimotercera realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y coadministrar por lo menos un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC.

30 En una decimocuarta realización de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de una infección por VHC, que comprende administrar en un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y coadministrar por lo menos un agente antiviral seleccionado de entre el grupo que consiste de un inhibidor de proteasa de VHC, otro inhibidor de nucleósido polimerasa de VHC, un inhibidor de polimerasa de VHC no-nucleósido, un inhibidor de helicasa de VHC, un inhibidor de primasa de VHC y un inhibidor de fusión de VHC.

35 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, destinado al tratamiento de una infección por VHC.

40 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección por VHC.

45 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son alquilcarbonilo C_{1-6} , destinado al tratamiento de una infección por VHC.

50 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son alquilcarbonilo C_{1-6} , para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección por VHC.

55 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son alquilcarbonilo C_{1-6} , y R^3 es hidrógeno, destinado al tratamiento de una infección por VHC.

60 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son alquilcarbonilo C_{1-6} , y R^3 es hidrógeno, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección por VHC.

En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son hidrógeno y R^3 es alquilcarbonilo C_{1-6} o aminoalquilcarbonilo C_{1-6} , destinado al tratamiento de una infección por VHC.

En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son hidrógeno y R^3 es alquilcarbonilo C_{1-6} o aminoalquilcarbonilo C_{1-6} , para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección por VHC.

5 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmunológico y/o por lo menos un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC, para el tratamiento de una infección por VHC.

10 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, para el tratamiento de una infección por VHC, en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmunológico seleccionado de entre el grupo que consiste de un interferón, interleuquina, factor de necrosis tumoral y factor estimulante de colonias.

15 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, para el tratamiento de una infección por VHC, en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmunológico, en el que el modulador del sistema inmunológico es un interferón o interferón derivatizado químicamente.

20 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, para el tratamiento de una infección por VHC en combinación con por lo menos un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC.

25 En otra realización de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, para el tratamiento de una infección por VHC en combinación con por lo menos un agente antiviral seleccionado de entre el grupo que consiste de un inhibidor de proteasa de VHC, otro inhibidor de nucleósido polimerasa de VHC, un inhibidor de polimerasa de VHC no de nucleósidos, un inhibidor de helicasa de VHC, un inhibidor de primasa de VHC y un inhibidor de fusión de VHC.

30 En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria mezclados con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 El término "alquilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $C(=O)R$, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria. El término acilo C_{1-6} [o "alcanoilo"] se refiere a un grupo $-C(=O)R$ que contiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo acilo C_1 [o "alcanoilo"] es el grupo formilo en el que $R=H$, y un grupo acilo C_6 se refiere a hexanoilo en el caso de que la cadena alquilo no se encuentre ramificada. El término "arilcarbonilo" o "aroiilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $C(=O)R$, en la que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" tal como se utiliza en la presente memoria es un grupo "arilcarbonilo" o "aroiilo", en el que R es fenilo.

45 Los términos "alcoxicarbonilo" y "ariloxicarbonilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo de fórmula $C(=O)OR$, en la que R es alquilo o arilo, respectivamente, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria.

50 El término "aminoalquilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilcarbonilo tal como se define en la presente memoria, en el que un hidrógeno se sustituye por un grupo amino. El término aminoalquilcarbonilo C_{1-6} especifica un grupo alquilcarbonilo C_{1-6} . Entre los ejemplos de grupos aminoalquilcarbonilo se incluyen, aunque sin limitación, glicilo [$COCH_2NH_2$], alanilo [$COCH(NH_2)Me$], valinilo [$COCH(NH_2)CHMe_2$], leucinilo [$COCH(NH_2)CH_2CHMe_2$], isoleucinilo [$COCH(NH_2)CHMeEt$] y norleucinilo [$COCH(NH_2)(CH_2)_3Me$] y similares. Esta definición no se encuentra limitada a los aminoácidos naturales.

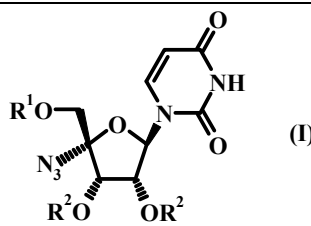
55 Entre las abreviaturas utilizadas comúnmente se incluyen: acetilo (Ac), acuoso (aq.), 4AC (4-azidocitidina), 4AU (4-azidouridina), 4AU-MP (4-azidouridina monofosfato), 4AU-DP (4-azidouridina difosfato), 4AU-TP (4-azidouridina trifosfato), atmósferas (Atm), terc-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-terc-butilo o anhídrido de boc (BOC_2O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-dimiidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-iso-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-iso-butil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), etilo (Et), etanol (EtOH), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), acetato de etilo (EtOAc), etil-éster de ácido 2-etoxi-2H-quinolín-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et_2O), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), isopropanol (IPA), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), $MeSO_2$ - (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), éter metil-terc-butílico (MTBE), N-metil morfolina

(NMM), N-metilpirrolidona (NMP), fenilo (Ph), propilo (Pr), isopropilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pyr), temperatura ambiente (ta o TA), satd. (saturado), terc-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), triflato o CF₃SO₂⁻ (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), tetrametiletilendiamina (TMEDA), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂⁻ o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, incluyendo los prefijos normal (n-), iso (i-), secundario (sec-), terciario (terc-) y neo-, presentan sus significados habituales al utilizarlos en referencia a un grupo alquilo. (J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)

10 COMPUESTOS Y PREPARACIÓN

Los ejemplos de compuestos representativos comprendidos por la presente invención y dentro del alcance de la invención se proporcionan en la Tabla a continuación. Los ejemplos y preparaciones siguientes se proporcionan con el fin de permitir al experto en la materia comprender más claramente y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AUTONOMTM v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. En el caso de que exista discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre proporcionado a dicha estructura, la estructura ilustrada debe prevalecer. Además, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada con, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse que comprende todos los estereoisómeros de la misma.

TABLA 1					
Nº de comp.	 (I)		Método	EM: (M ⁺ H) ⁺	MP
	R ¹	R ²	Método	MS	MP
I-1	H	EtC(=O)	C	398	118-120
I-2	i-PrC(=O)	i-PrC(=O)	A	496	
I-3	EtC(=O)	EtC(=O)	A		111-113
I-4	MeC(=O)	MeC(=O)	A		158
I-5	n-BuC(=O)	n-BuC(=O)	A		64
I-6	EtC(=O)	H	B	340 [M ⁺ H]	148-150
I-7	C ₇ H ₁₅ C(=O)	H	B	412	

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas ilustrativos de reacción sintética mostrados y descritos posteriormente. Las materias primas y reactivos utilizados para la preparación de estos compuestos generalmente se encuentran disponibles de suministradores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos proporcionados en referencias tales Reagents for Organic Synthesis, de Fieser y Fieser, Wiley & Sons, New York, volúmenes 1 a 21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2a edición Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost y I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, volúmenes 1 a 40, 1991. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética, que les serán sugeridos al experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.

Las materias primas y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitación, la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía, y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones indicadas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas comprendido entre

aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más preferentemente y convenientemente a aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20°C.

5 Algunos compuestos en los esquemas siguientes se ilustran con sustituyentes generalizados; sin embargo, el experto en la materia inmediatamente apreciará que la naturaleza de los grupos R pueden modificarse para proporcionar los diversos compuestos contemplados en la presente invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares y son bien conocidas condiciones alternativas. Las secuencias de reacción en los ejemplos siguientes no se pretende que limiten el alcance de la invención según las reivindicaciones.

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante acilación de 4-azido-uracilo (CASRN n° 139442-01-6) o un derivado protegido del mismo, por ejemplo 2',3'-acetónido (CASRN n° 690271-27-3). El tratamiento de 4'AU con un derivado activado de ácido carboxílico, tal como cloruro de ácido o anhídrido de ácido, proporciona derivados triacilo. El tratamiento del acetónido correspondiente proporciona el derivado 5'-acilo, que posteriormente se desprotege.

15 La expresión "grupo protector" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo químico que: (a) se combina eficientemente con un grupo reactivo en una molécula, (b) impide que un grupo reactivo participe en una reacción química no deseable, y (c) puede eliminarse fácilmente cuando ya no se requiera la protección del grupo reactivo. Los grupos protectores se utilizan en la síntesis para enmascarar temporalmente la química característica de un grupo funcional debido a que interfiere con otra reacción. Los reactivos y protocolos para introducir y eliminar grupos protectores son bien conocidos y han sido revisados en numerosos textos (por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a edición, John Wiley & Sons, New York, 1999, y Harrison y Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, vols. 1 a 8, John Wiley and Sons, 1971-1996). El experto en la materia apreciará que ocasionalmente los protocolos deben optimizarse para una molécula particular y dicha optimización se encuentra perfectamente comprendida dentro de los conocimientos del experto en la materia.

20 Se prepararon derivados 2',3'-diacil-4'-AU mediante un procedimiento enzimático. Se prepararon derivados 5'-acil-4'-AU mediante acetilación del 2',3'-acetónido de 4'-AU (ejemplo 3) o mediante una acilación selectiva catalizada enzimáticamente de 4'-AU.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación y portadores de administración oral. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención resultan eficaces al administrarse mediante otras vías de administración, incluyendo las vías parenteral tópica continua (goteo intravenoso), intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejora de la penetración), bucal, nasal, mediante inhalación y la administración de supositorios, entre otras vías de administración. El modo de administración preferente es generalmente oral utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse según la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente frente al ingrediente activo.

30 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, conjuntamente con uno o más excipientes, portadores o diluyentes convencionales, puede introducirse en forma de composiciones farmacéuticas y de dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo ajustada al intervalo de dosis diaria pretendida que debe utilizarse. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). Las expresiones "preparación" o "forma de dosificación" pretenden incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo, y el experto en la materia apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones, dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis deseada y los parámetros farmacocinéticos.

35 El término "excipiente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto que resulta útil para preparar una composición farmacéutica, generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo no deseable, e incluye excipientes que resultan aceptables para el uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos, aunque generalmente se administran mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticos adecuados seleccionados con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológica ni de otro modo no deseable, e incluye lo que resulta aceptable para el uso farmacéutico humano.

5 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede proporcionar inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al ingrediente activo que no se encontraba presente en la forma no salina, e incluso puede afectar positivamente a la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares, o (2) sales formadas en el caso de que un protón ácido presente en el compuesto parental se sustituya por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o coordinados con una base orgánica, tal como oetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulado. En los polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que se ha mezclado con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador, presentando la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Entre los portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones de forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores, y similares.

Entre las formulaciones líquidas que también resultan adecuadas para la administración oral se incluyen las formulaciones líquidas, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Entre ellas se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su utilización. Pueden prepararse emulsiones en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse mediante disolución del componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse mediante dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas pre-llenadas, infusión de un volumen reducido o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, estabilizadores, dispersantes, de suspensión, espesantes o colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en

una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, en primer lugar se funde y se dispersa en la misma homogéneamente el componente activo, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen, además del ingrediente activo, portadores que es conocido de la técnica que resultan apropiados. Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma individual o multidosis. En el último caso, de un cuentagotas o pipeta, lo anterior puede ser realizado por el paciente mediante la administración de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador lo anterior puede realizarse, por ejemplo, por medio de una bombadificador de spray atomizado.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente en el tracto respiratorio, e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partida reducido, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un surfactante, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de unos polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como hidroxipropilmetil-celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de los polvos forma un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o de paquetes blíster a partir de los que pueden administrarse los polvos por medio de un inhalador.

35 Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que resulte crucial el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos en los sistemas de liberación transdérmica frecuentemente se enganchan a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo Azone (1-dodecilaza-cicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana liposoluble, por ejemplo goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

45 Las formulaciones adecuadas, conjuntamente con portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticos, se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulación podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin convertir las composiciones de la presente invención en inestables o sin comprometer su actividad terapéutica.

50 La modificación de los presentes compuestos para convertirlos en más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), que se encuentran perfectamente comprendidas dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia. También se encuentra perfectamente comprendida dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia la modificación de la vía de administración y régimen de dosificación de un compuesto particular para controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso máximo en los pacientes.

60 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajusta a los requisitos individuales en cada caso particular. La dosis puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se esté tratando al paciente, la vía y forma de administración, y las preferencias y experiencia de médico implicado. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal al día debería resultar apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria preferente se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, y todavía más preferentemente de entre 1,0 y aproximadamente 10

mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, para la administración en una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación se encontraría entre aproximadamente 7 mg y 0,7 g al día. La dosis diaria puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis al día. Generalmente el tratamiento se inicia con dosis más reducidas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, se incrementa la dosis en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. El experto ordinario en el tratamiento de las enfermedades indicadas en la presente memoria podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en conocimientos personales, experiencia y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

En realizaciones de la invención, puede administrarse el compuesto activo o una sal en combinación con otro agente antiviral, tal como ribavirina, un inhibidor de nucleósido polimerasa de VHC, otro inhibidor de polimerasa de VHC no de nucleósidos o un inhibidor de proteasa de VHC. En el caso de que el compuesto activo o su derivado o sal se administre en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede incrementarse respecto a la del compuesto parental. En el caso de que el tratamiento sea terapia de combinación, dicha administración puede realizarse simultánea o secuencialmente con respecto a la de los derivados nucleósidos. La expresión "administración simultánea" tal como se utiliza en la presente memoria incluye, de esta manera, la administración de los agentes simultáneamente o en tiempos diferentes. La administración de dos o más agentes simultáneamente puede conseguirse con una única formulación que contenga dos o más ingredientes activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único agente activo.

Se entiende que las referencias en la presente memoria a tratamiento se extienden a la profilaxis, además de al tratamiento de condiciones ya existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección por VHC, tal como se utiliza en la presente memoria, también incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o de una condición asociada o mediada por la infección por VHC, o de los síntomas clínicos de la misma.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajusta a los requisitos individuales en cada caso particular. La dosis puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se esté tratando al paciente, la vía y forma de administración, y las preferencias y experiencia de médico implicado. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal al día debería resultar apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria preferente se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, y todavía más preferentemente de entre 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, para la administración en una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación se encontraría entre aproximadamente 7 mg y 0,7 g al día. La dosis diaria puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis al día. Generalmente el tratamiento se inicia con dosis más reducidas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, se incrementa la dosis en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. El experto ordinario en el tratamiento de las enfermedades indicadas en la presente memoria podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en conocimientos personales, experiencia y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, y opcionalmente de uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir la carga vírica o para conseguir una respuesta vírica sostenida a la terapia. Entre los indicadores útiles para una respuesta sostenida, además de la carga vírica, se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, la fibrosis hepática, la elevación de los niveles séricos de transaminasas y la actividad necroinflamatoria en el hígado. Un ejemplo común, que se pretende que sea ejemplar y no limitante, de un marcador es la alanina transaminasa sérica (ALT), que se mide mediante ensayos clínicos estándares. En algunas realizaciones de la invención, un régimen de tratamiento efectivo es uno que reduce los niveles de ALT a menos de aproximadamente 45 IU/ml de suero.

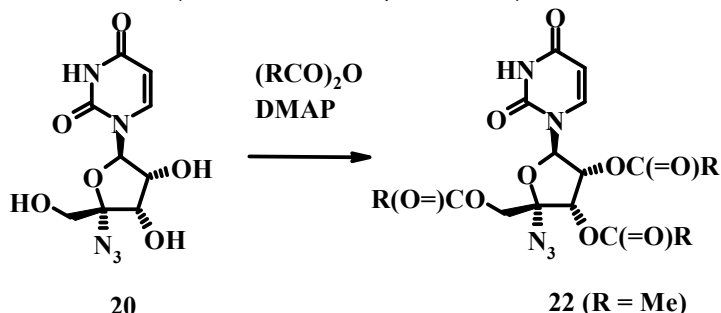
La modificación de los presentes compuestos para convertirlos en más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), que se encuentran perfectamente comprendidas dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia. También se encuentra perfectamente comprendida dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia la modificación de la vía de administración y régimen de dosificación de un compuesto particular para controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso máximo en los pacientes.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación y evaluación biológica de compuestos comprendidos dentro del alcance de la invención. Los ejemplos y preparaciones siguientes se proporcionan con el fin de permitir al experto en la materia comprender más claramente y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1

Método A: Preparación de derivados 2',3',5'-triacilo de nucleósidos

5 3,4-Diacetoxi-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-tetrahidro-furán-2-ilmetil-éster de ácido acético (22)



10 A una solución bajo agitación que contenía 4'-azidouridina (0,330 g, 1,15 mmoles), piridina (2 ml) y anhídrido acético (2 ml) se añadió DMAP (0,010 g, 0,08 mmoles). Tras 12 horas, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad, proporcionando 0,42 g (88%) de 2',3',5'-tri-acetoxi-4'-azidouridina (22: R=CH₃, 1-4).

15 El etil-éster de ácido (2R,3S,4R,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-4-etoxicarboniloxi-2-etoxicarboniloximetil-tetrahydro-furán-3-il-carbónico (22 R=OEt) puede prepararse análogamente excepto en que el anhídrido acético se sustituye por cloroformato de etilo.

Ejemplo 2

20 Método B: Preparación de derivados 5'-acilo de nucleósidos

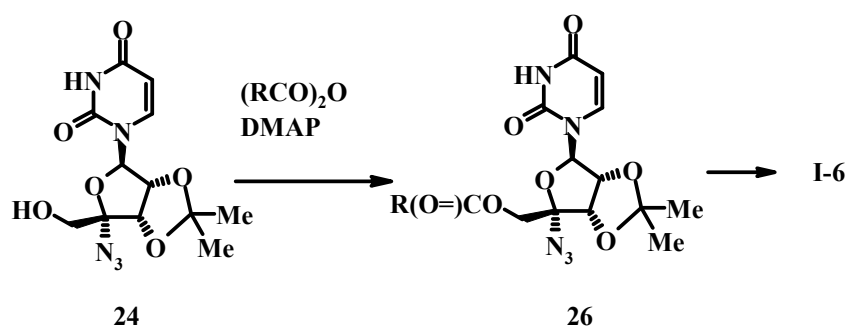
(2R,3S,4R,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furán-2-ilmetil-éster de ácido propiónico (I-6)

25 Un matraz de fondo redondo de 250 ml dotado de una barra de agitación magnética se cargó con 20 (5,94 g), propionato de vinilo (15 ml) y THF (150 ml). Se añadió lipasa B de Candida antarctica (0,74 g, Sigma-Aldrich, recombinante de Aspergillus oryzae, 5.865 U/g) inmovilizado en Immobead 150, y la reacción se calentó a 60°C bajo una atmósfera de argón. Tras 2 días, se añadió propionato de vinilo adicional (6 ml) y enzima (1,11 g), conjuntamente con 10 g de tamices de 3 Å. Tras un día adicional, la reacción se filtró para eliminar el enzima inmovilizado y se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía de SiO₂, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (de 50% a 100% de EtOAc). Se obtuvo una espuma blanca (4 g) tras eliminar el solvente y secar bajo alto vacío. Este material (3,25 g) se suspendió en 3/1 de hexanos/IPA y se agitó a 3 horas a TA. El material cristalino resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 75°C, proporcionando 3,18 g de I-6: p.f.: 148°C a 150°C.

35 El experto en la materia reconocerá que otro procedimiento general para preparar derivados 5'-acilo comprende la acilación de 4'-C-azido-2',3'-O-(1-metiletiliden)-uridina (CASRN n° 690271-27-3) con cloruros de ácido y anhídridos ácidos y la posterior eliminación del grupo protector isopropilideno bajo condiciones levemente ácidas, tal como HCl en alcoholes acuosos (J.A. Martin et al., patente WO n° 2004/046159, publicada el 3 de junio de 2004, que se incorpora como referencia en su totalidad en la presente memoria).

Ejemplo 3

45 (2R,3S,4R,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furán-2-ilmetil-éster de ácido propiónico (I-6) - Procedimiento alternativo



Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos dotado de un burbujeador, un agitador, un termómetro y un baño de enfriamiento con hielo se cargó con 24 (10 g, 30,7 mmoles, Eq: 1,00, CASRN n° 139442-01-6), DMAP (376 mg, 3,07 mmoles, Eq: 0,1), DIPEA (7,95 g, 10,7 ml, 61,5 mmoles, Eq: 2,0), acetonitrilo (47,2 g, 60,0 ml, Eq: -). La suspensión se agitó durante 0,5 horas. Se añadió cloruro de propionilo (3,05 g, 2,86 ml, 32,3 mmoles, Eq: (1,05) a una temperatura de entre 0°C y 10°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se homogeneizó y se calentó hasta la TA. Se dividió la mezcla de reacción entre H₂O (30 ml) y EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 2 N (2x30 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), solución hipersalina (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 15,2 g de un aceite. 15,2 g. El producto (5,37 g) obtenido de esta manera se disolvió en una solución de IPA (25 ml), solución acuosa 6 N de HCl (12 ml) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,8 g). La mezcla de reacción se agitó a TA. La reacción se agitó durante 5 horas, se dividió entre H₂O (30 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), agua (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con heptano (30 ml), proporcionando 1,27 g de I-6 en forma de una espuma.

Ejemplo 4

Método C: Preparación de derivados 2'3'-diacilo de nucleósidos

(2R,3S,4R,5R)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-5-hidroximetil-4-propioniloxi-tetrahydro-furán-3-il-éster de ácido propiónico (I-1)

Se preparó metil-propionato de (2R,3S,4R,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-3,4-bis-propioniloxi-tetrahydro-furán-2-ilo (28) tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto en que se sustituyó anhídrido acético por cloruro de propionilo o por anhídrido propiónico.

A una solución de 28 (4,42 g) disuelta en MTBE (20 ml) caliente (aproximadamente 40°C) se añadió tampón fosfato (27 ml, pH=6,5) y solución hipersalina (0,5 ml). Se añadió solución de enzima lipolasa (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 30°C y 35°C durante aproximadamente 3 horas. Se encontró que la tasa de hidrólisis era bastante lenta. Se añadió solución adicional de enzima (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 30°C y 35°C durante 3 días para conseguir una conversión de aproximadamente 95%. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml). Se formó una emulsión durante la extracción que se resolvió mediante la adición de metanol (aproximadamente 10 ml). El extracto orgánico se lavó con solución hipersalina y agua y después se evaporó a sequedad hasta obtener 5,7 g de aceite (rendimiento crudo de 89%, aproximadamente 94% de dipropionato según el área normalizada de la HPLC). El aceite viscoso se secó adicionalmente en un horno de vacío a aproximadamente 50°C, obteniendo una espuma. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de SiO₂, eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM, proporcionando I-1 en forma de un sólido ceroso que se cristalizó tras dejar reposar.

Ejemplo 5

(2R,3S,4R,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furán-2-ilmetil-éster de ácido (R)-2-amino-3-metil-butírico

etapa 1 - A una solución agitada que contiene 24 (1,00 g, 3,07 mmoles), Boc-(L)-valina (6,14 mmoles) y EDCI (6,14 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió DMAP (3,07 mmoles) de DMAP. La solución resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y a TA. Tras 12 horas, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ con un gradiente de EtOAc/hexano, proporcionando 24 (R=CH(NHBoc)CHMe₂).

etapa 2 - Los grupos protectores Boc y acetónico pueden eliminarse en una solución de TFA y DCM o HCl y dioxano o metanol.

Ejemplo 6

Farmacocinética en plasma

Se utilizaron procedimientos farmacocinéticos para determinar los niveles plasmáticos de 4-amino-1-((2R,3R,4S,5R)-5-azido-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furán-2-il)-1H-pirimidín-2-ona (II) tras la administración de una dosis oral única de 5 mg/kg de un profármaco de II. La formulación es una solución/suspensión que contiene 0,0176 mmoles de profármaco en 5 ml de un vehículo apropiado.

Se cateterizaron tres monos *Cynomolgus* (6 a 9 kg) no sometidos a ayuno con un catéter en la vena sávena o un catéter braquial para facilitar la extracción de sangre. Se permitió el libre acceso a alimentos y agua en todo momento durante el estudio. El día del estudio se extrajo una muestra de sangre predosis (2 a 3 ml) de cada mono. Los monos recibieron una dosis de 1 ml/kg de la solución mediante sonda gástrica. En cada uno de los puntos temporales siguientes (0,25, 0,5, 1, 3, 5, 7, 10, 24, 32 y 48 horas) tras la dosificación, se recogieron aproximadamente 0,5 ml de sangre en tubos recubiertos con litio-heparina. Se centrifugó la sangre para obtener el plasma, que se congeló hasta el análisis.

Se determinó la concentración de la (R1-R4=H) en cada muestra de plasma mediante un ensayo de LC-EM. Se prepararon curvas estándar en plasma de mono de blanco. La AUC representa el área bajo el gráfico de concentración frente al tiempo total, que describe la concentración del fármaco en circulación sistémica como función del tiempo (L.Z. Benet, D.L. Kroetz y L.B. Sheiner, Pharmacokinetics, en: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, J.G. Hardman & L.E. Limbird, editores, 9a edición, McGraw Hill, New York, páginas 17 a 23). C_{max} es la concentración máxima observada.

Comp. N°	Dosis ² mg/kg	4'-AU	
		C _{max} (µg/mL)	AUC (h*µg/mL)
4'-AU ¹	10	3,1	43
I-1	*	9,2	101
I-3	*	5,0	75
4'-AU	300	22,0	328
I-1	*	85,7	1420
I-3	*	55,5	1020

1. 4-azidouridina
* Dosis de I-1 y I-3 es un equivalente molar de la dosis de 4'AU

Ejemplo 7

Actividad de ARN polimerasa NS5B del VHC

Se prepararon nucleósidos monofosfato siguiendo el procedimiento general descrito por M. Yoshikawa et al., Tetrahedron Lett. 50:5065-5068, 1967. los métodos de preparación de nucleósidos trifosfato también han sido revisados (K. Burgess and Dan Cook, Chem. Rev. 100:2047, 2000)

Se midió la actividad enzimática de la polimerasa de VHC (NS5B570n-Con1) como la incorporación de nucleótidos monofosfato marcados radioactivamente en productos de ARN insolubles en ácido. El sustrato marcado radioactivamente no incorporado se eliminó mediante filtración y se añadió líquido de centelleo a la placa de filtración lavada y seca que contenía el producto de ARN marcado radioactivamente. La cantidad de producto ARN generado por NS5B570n-Con1 al final de la reacción era directamente proporcional a la cantidad de luz emitida por el líquido de centelleo.

La polimerasa de VHC utilizada en el ensayo de actividad enzimática era una polimerasa de VHC de longitud completa de delección C-terminal de 21 aminoácidos derivada de la cepa Con1 del VHC, genotipo 1b (GenBank n° de acceso AJ242654) (NS5B570n-Con1). Se subclonó NS5B570n-Con1 cadena abajo del promotor de T7 del constructo plásmido de expresión pET17b y se transformó en *E. coli* cepa BL21(DE3) pLysS para la expresión de proteínas. Se utilizó una única colonia para iniciar un inóculo para un cultivo de 10 litros en medio LB suplementado con 100 µg/ml de ampicilina a 37°C. Se indujo la expresión de proteínas mediante la adición de isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,25 mM al alcanzar la densidad óptima del cultivo a 600 nM un valor de 0,8. La inducción de la expresión de proteínas se llevó a cabo a 30°C durante 16 horas, después de lo cual se recolectaron las células mediante centrifugación. Se purificó NS5B570n-Con1 hasta la homogeneidad utilizando un protocolo de purificación en tres columnas, incluyendo la cromatografía de columna posterior en las resinas Ni-NTA, SP-sefarosa HP y Superdex 75.

Las reacciones enzimáticas en presencia de molde de ARN cIRES (ver la sección 0004) contenían ARN cIRES 20 nM, enzima NS5B570n-Con1 20 nM, 0,5 µCi de UTP tritiado (Perkin Elmer, n° de catálogo TRK-412; actividad específica: 30 a 60 µCi/mmol), 1 µM de cada ATP, CTP y GTP, Tris-HCl 40 mM, pH 8,0, NaCl 40 mM, DTT 4 mM (ditiotreitól), MgCl₂ 4 mM, 5 µl de compuesto diluido en serie en DMSO, y agua sin nucleasas hasta un volumen de

reacción final de 50 µl. Las reacciones enzimáticas en presencia de molde de ARN poliA (ver la sección 0004) contenían poliA:oligo(rU)16 20 nM premezclado (ver la sección 0004), enzima NS5B570n-Con1 20 nM, 1 µCi de UTP tritiado (Perkin Elmer, n° de catálogo TRK-412; actividad específica: 30 a 60 Ci/mmol), Tris-HCl 40 mM, pH 8,0, NaCl 40 mM, DTT (ditiotreitól) 4 mM, MgCl₂ 4 mM, 5 µl de compuesto diluido en serie en DMSO, y agua sin nucleasas hasta un volumen de reacción final de 50 µl. Las mezclas de reacción se agruparon en placas de filtración de 96 pocillos (n° de cat. MADVN0B, Millipore Co.) y se incubaron durante 2 horas a 30°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de ácido tricloroacético al 10% (v/v) final y se incubaron durante 40 minutos a 4°C. Las reacciones se filtraron, se lavaron con 8 volúmenes de reacción de ácido tricloroacético al 10% (v/v), 4 volúmenes de reacción de etanol al 70% (v/v), se secaron al aire y se añadieron 25 µl de líquido de centelleo (Microscint 20, Perkin-Elmer) a cada pocillo de reacción.

Se utilizaron dos moldes de ARN para someter a ensayo los compuestos indicados en la presente memoria. El molde de ARN cIRES presentaba una longitud de 377 nucleótidos y consistía de una secuencia complementaria parcialmente (36 nucleótidos) de la proteína nuclear, seguido de 341 nucleótidos de la secuencia complementaria del sitio interno de entrada ribosómica. El molde de ARN poliA (GE-Amersham, n° de catálogo 27-4110) era un ARN homopolimérico prehibridado con un cebador oligo(rU)16 a una proporción molar de 3 a 1 (cebador-molde). Se convirtió la cantidad de luz emitida por el líquido de centello en pulsos por minuto (CPM) en un lector de placas Topcount® (Perkin-Elmer, intervalo de energías: bajo, modo de eficiencia: normal, tiempo de recuento: 1 minuto, substracción de fondo: ninguna, reducción de ruido cruzado ("crosstalk"): Off). Los datos se analizaron en Excel® (Microsoft®) y en ActivityBase® (idbs®). La reacción en ausencia de enzima se utilizó para determinar la señal de fondo, que se substrajo de las reacciones enzimáticas. Las reacciones de control positivo se llevaron a cabo en ausencia de compuesto, a partir de las que se fijó la actividad corregida para el fondo en 100% de actividad de polimerasa. Todos los datos se expresaron como porcentaje del control positivo. La concentración de compuesto a la que se reducía la velocidad de síntesis de ARN catalizada enzimática al 50% (IC₅₀) se calculó mediante ajuste de

$$Y = \% \text{ Min} + \frac{(\% \text{ Max} - \% \text{ Min})}{\left[1 + \frac{X}{(\text{IC}_{50})^S} \right]} \quad (\text{i})$$

la ecuación (i) a los datos, en la que "Y" corresponde a la actividad enzimática relativa (en %), "%Min" es la actividad relativa residual a la concentración saturante de compuesto, "%Max" es la actividad enzimática máxima relativa, "X" corresponde la concentración de compuesto, y "S" es el coeficiente (o pendiente) de Hill.

El valor experimental para la IC₅₀ del 4'-AU trifosfato es 0,46 ± 0,088 µM, que es similar a la del 4'-AC-trifosfato, que es 29 ± 0,13 µM.

Ejemplo 8

Formación de 4AU-trifosfato en hepatocitos humanos, células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y células de la médula ósea (BMCs). Se llevó a cabo el análisis de la incorporación y fosforilación del análogo de nucleósido 4AU en hepatocitos primarios humanos tal como se ha publicado anteriormente (Ma H. et al., J. Biol. Chem. 282:29812-29820, 2007). Se sembraron en placa hepatocitos humanos frescos y se incubaron con 4AU marcada con ³H durante diferentes intervalos de tiempo. En el momento de la recolección de las células, se aspiró el medio de cultivo celular y las células se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato frío. Se rasparon las células en 1 ml de metanol al 60% (v/v) preenfriado que contenía EDTA 10 mM y se extrajeron en metanol durante 24 horas a -20°C. A continuación, las muestras extraídas se centrifugaron a 10.000xg durante 15 minutos para eliminar los residuos celulares. Se transfirió el sobrenadante a nuevos tubos y se evaporó en una centrifuga de vacío a temperatura ambiente. Los pellets secos de los extractos celulares se disolvieron en H₂O. Antes del análisis de HPLC, las muestras de extractos celulares recibieron pulsos de los estándares de referencia no marcados derivados monofosfato, difosfato y trifosfato de 4AU y de 4AU

La incorporación y fosforilación de 4AU en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) y células de médula ósea (BMCs) se llevó a cabo mediante incubación de suspensiones celulares de PBMCs o BMCs a una densidad de entre 2 y 4x10⁵ células/ml o de entre 5 y 6x10⁵ células/ml, respectivamente, con ³H-RO1080713 durante diferentes intervalos de tiempo. El medio de cultivo celular que contenía ³H-RO1080713 se reaprovisionó cada 24 horas. Se recolectaron al final de los experimentos muestras por duplicado equivalentes a 2x10⁶ células viables en cada punto temporal, se pelletizaron mediante centrifugación durante 5 minutos y se lavaron una vez con PBS frío. Los pellets celulares finales se congelaron instantáneamente en hielo seco y se almacenaron a -80°C hasta la extracción. La extracción de los pellets celulares se llevó a cabo como la de los hepatocitos primarios.

5 Los derivados por fosforilación de 4AU se separaron mediante HPLC de intercambio iónico con una columna Whatman Partisil 10 SAX (4,6x250 mm) acoplada a un detector radiométrico (β -RAM, IN/US Systems, Inc.). El gradiente de la fase móvil cambio linealmente de 99% de tampón A (H_2O) y 1% de tampón B (KH_2PO_4 0,5 M + KCl 0,8 M) a 100% de tampón B entre los 4 y 16 minutos. Se corrió 100% de tampón B durante 16 a 26 minutos y se volvió de nuevo a 100% de A en 1 minuto. Se corrió el tampón A hasta los 32 minutos. El caudal durante el análisis de 32 minutos se mantuvo constante a 1 ml/minuto. Se utilizó una proporción de 5:1 Ultima-Flo™ AP (PerkinElmer): eluyente de la columna.

10 Los derivados de RO1080713 en las muestras se identificaron mediante comparación de los tiempos de retención de los metabolitos radioactivos en el radiocromatograma con los tiempos de retención de los estándares de referencia no radioactivos añadidos entre las muestras.

15 La figura 3 ilustra gráficamente la fosforilación eficiente de 4'-AU, que es aproximadamente 10 veces más alta que 4'-AC.

Ejemplo 9

20 Se prepararon composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención para la administración por varias vías tal como se describe en el presente ejemplo.

Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20.0%
Lactosa	79.5%
Estearato de magnesio	0.5%

25 Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20.0%
Estearato de magnesio	0.5%
Croscarmelosa sódica	2.0%
Lactosa	76.5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1.0%

30 Se agruparon los ingredientes y se granularon utilizando un solvente, tal como metanol. A continuación, se secó la formulación y se conformó en tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con un aparato tableteador apropiado.

Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabén	0,15 g
Propilparabén	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

35 Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. para ser isotónico
Agua para inyección hasta	100 ml

Se disolvió el ingrediente activo en una parte del agua para inyección. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para convertir la solución en isotónica. Se enrasó la solución hasta el peso final con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó bajo condiciones estériles.

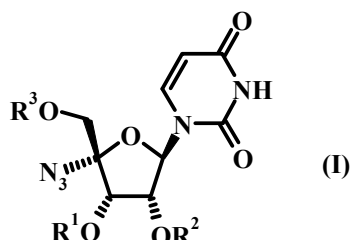
5 Las características dadas a conocer en la descripción anterior, o en las reivindicaciones siguientes, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para llevar a cabo la función dada a conocer, o un método o procedimiento para alcanzar el resultado dado a conocer, según resulte apropiado, pueden, separadamente o en cualquier combinación de dichas características, utilizarse para realizar la invención en diversas formas de la misma.

10 La invención ha sido descrita en detalle a título ilustrativo y ejemplar con fines de claridad y comprensión. Resultará evidente para el experto en la materia que pueden realizarse cambios y modificaciones dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anteriormente proporcionada pretende ser ilustrativa y no limitativa. Por lo tanto, el alcance de la invención debe determinarse no haciendo referencia a la descripción anterior, sino que, por el contrario, debe determinarse haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas siguientes, conjuntamente con el alcance completo de equivalentes referidos a dichas reivindicaciones.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula I



5 en la que:

10 R^1 y R^2 : (i) se seleccionan independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} y aminoalquilcarbonilo C_{1-6} , o(ii) conjuntamente los grupos R^1 y R^2 son $C(=O)$, R^3 es hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} o aminoalquilcarbonilo C_{1-6} . o

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que por lo menos uno de entre R^1 , R^2 y R^3 no sea hidrógeno y con la condición de que el compuesto de conformidad con la fórmula I no sea (2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-acetoximetil-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-tetrahydro-furán-3-il-éster de ácido acético,

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 y R^3 son alquilcarbonilo C_{1-6} .

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son alquilcarbonilo C_{1-6} y R^3 es hidrógeno.

20 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son hidrógeno y R^3 es alquilcarbonilo C_{1-6} o aminoalquilcarbonilo C_{1-6} .

5. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo que consiste de:

25 (2R,3S,4R,5R)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-5-hidroxi-4-propioniloxi-tetrahydro-furán-3-il-éster de ácido propiónico,
 (2R,3R,4S,5R)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-4-isobutiriloxi-5-isobutiriloximetil-tetrahydro-furán-3-il-éster de ácido isobutírico,
 (2R,3S,4R,5R)-2-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-3,4-bis-propioniloxi-tetrahydro-furán-2-ilmetil-éster de ácido propiónico,
 30 (2R,3S,4R,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-3,4-bis-pentanoiloxi-tetrahydro-furán-2-ilmetil-éster de ácido pentanoico, y
 (2R,3S,4R,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furán-2-ilmetil-éster de ácido propiónico,

35 6. Compuesto según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C (VHC).

40 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^1 , R^2 y R^3 son alquilcarbonilo C_{1-6} .

8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^1 y R^2 son alquilcarbonilo C_{1-6} y R^3 es hidrógeno.

45 9. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^1 y R^2 son hidrógenos y R^3 es alquilcarbonilo C_{1-6} o aminoalquilcarbonilo C_{1-6} .

10. Compuesto según la reivindicación 7, en donde el tratamiento comprende además administrar por lo menos un modulador del sistema inmunológico y/o por lo menos un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC.

50 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el modulador del sistema inmunológico se selecciona de entre el grupo que consiste de un interferón, una interleuquina, un factor de necrosis tumoral y un factor estimulante de colonias.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que el modulador del sistema inmunológico es un interferón o un interferón derivatizado químicamente.

55 13. Compuesto según la reivindicación 10, que comprende además administrar por lo menos un agente antiviral adicional.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que el compuesto antiviral se selecciona de entre el grupo que consiste de un inhibidor de proteasa de VHC, otro inhibidor de nucleósido polimerasa de VHC, un inhibidor de polimerasa de VHC no de nucleósidos, un inhibidor de helicasa de VHC, un inhibidor de primasa de VHC y un inhibidor de fusión de VHC.

5

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 mezclado con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1a
 Fosforilación de la 4'-AU (4'-azido-uridina) en células 2209-23 con replicón de VHC
 (incubación de 48 horas)

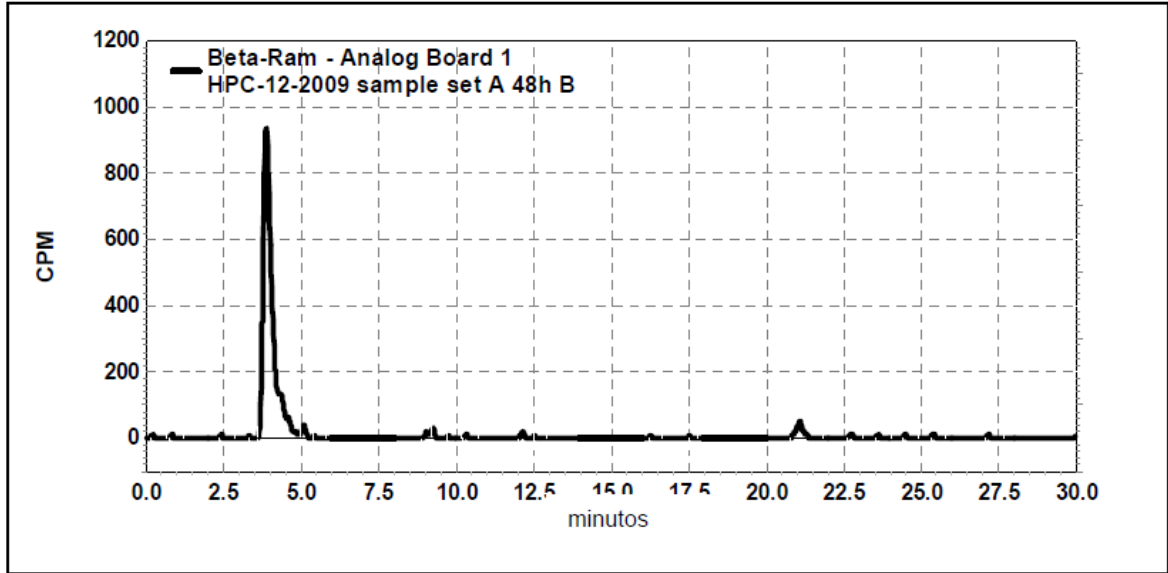


Figura 1b
 Fosforilación de 4'-AU (4'-azido-uridina) en hepatocitos primarios humanos
 (incubación de 48 h)

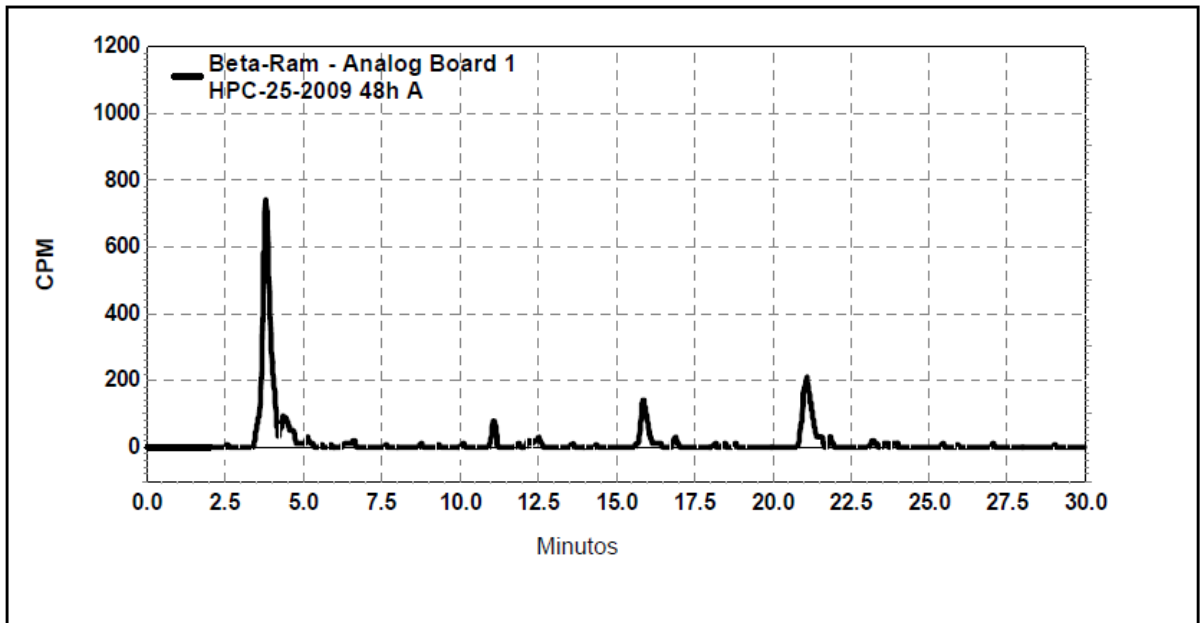


Figura 2a
Fosforilación de 4'-AU (4'-azido-uridina) en PBMCs humanas
(incubación de 48 h)

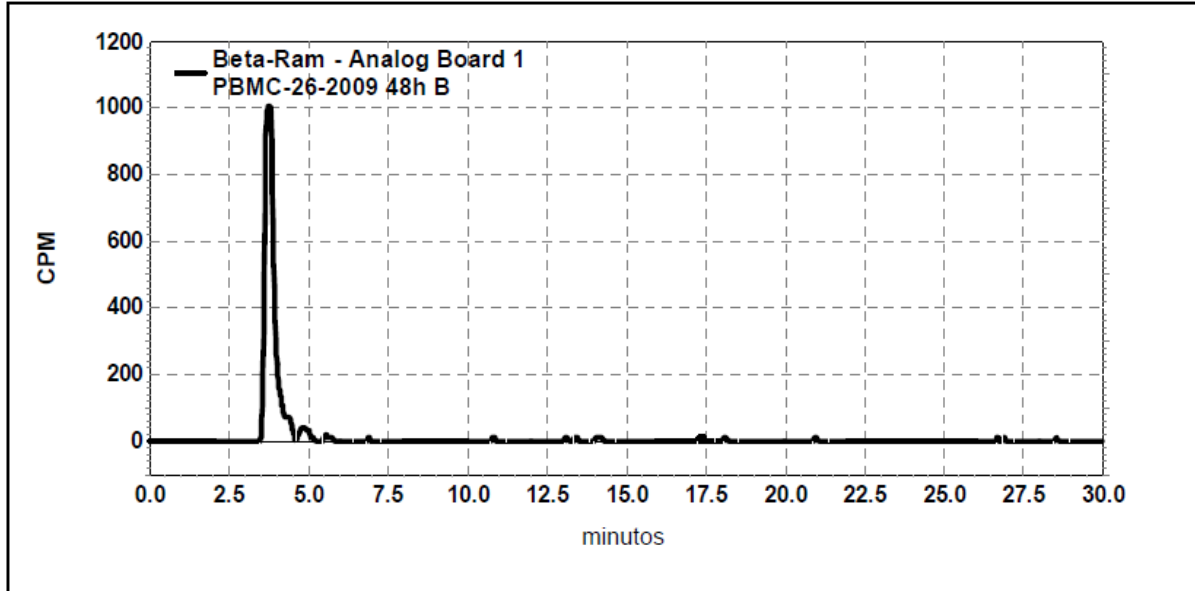


Figura 2b
Fosforilación de 4'-AC (4'-azido-uridina) en PBMCs humanas
(incubación de 1 hora)

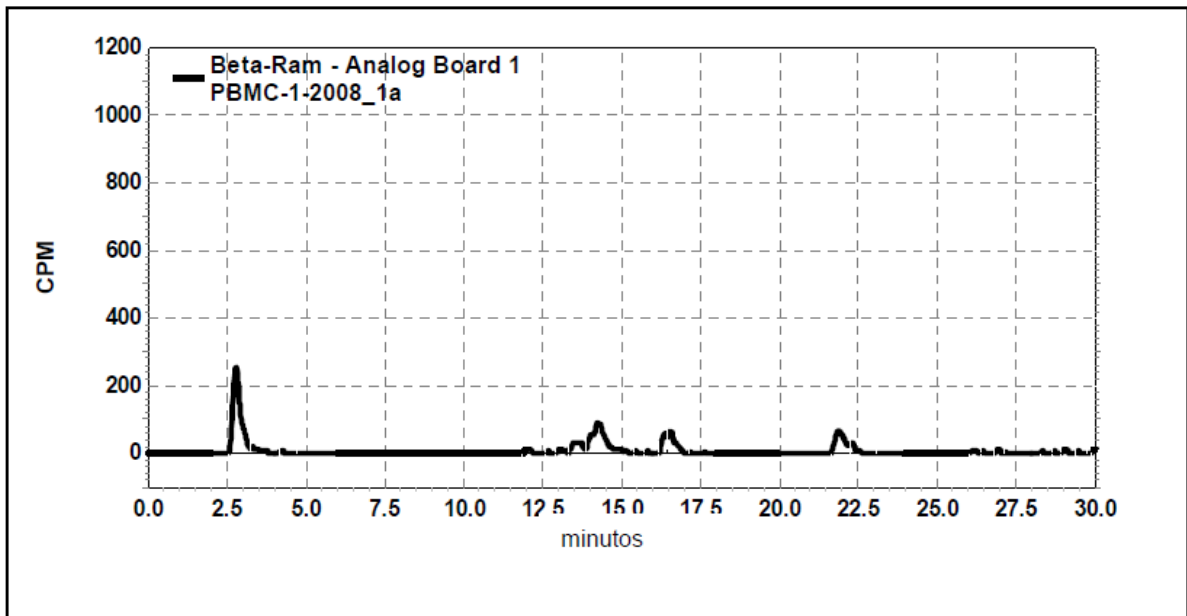


Figura 2c
 Fosforilación de 4'-AC (4'-azido-citidina) en PBMCs humanas
 (incubación de 120 h)

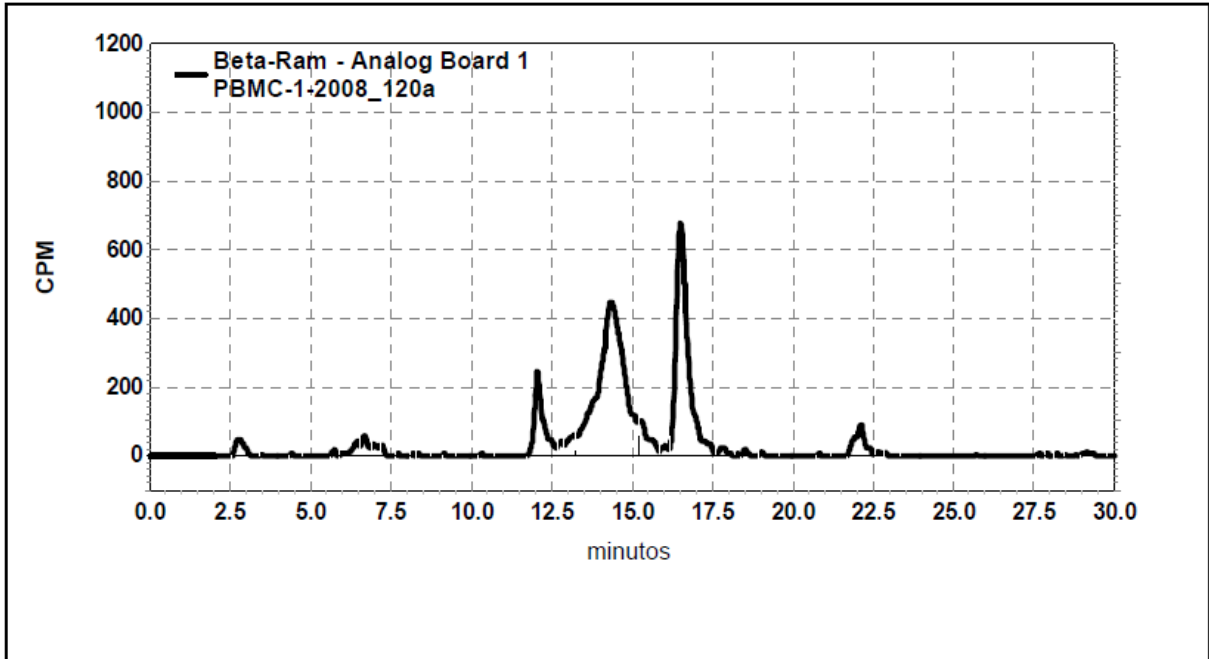


Figura 3a
Fosforilación de la 4'-AU en hepatocitos primarios humanos
(incubación de 48 h)

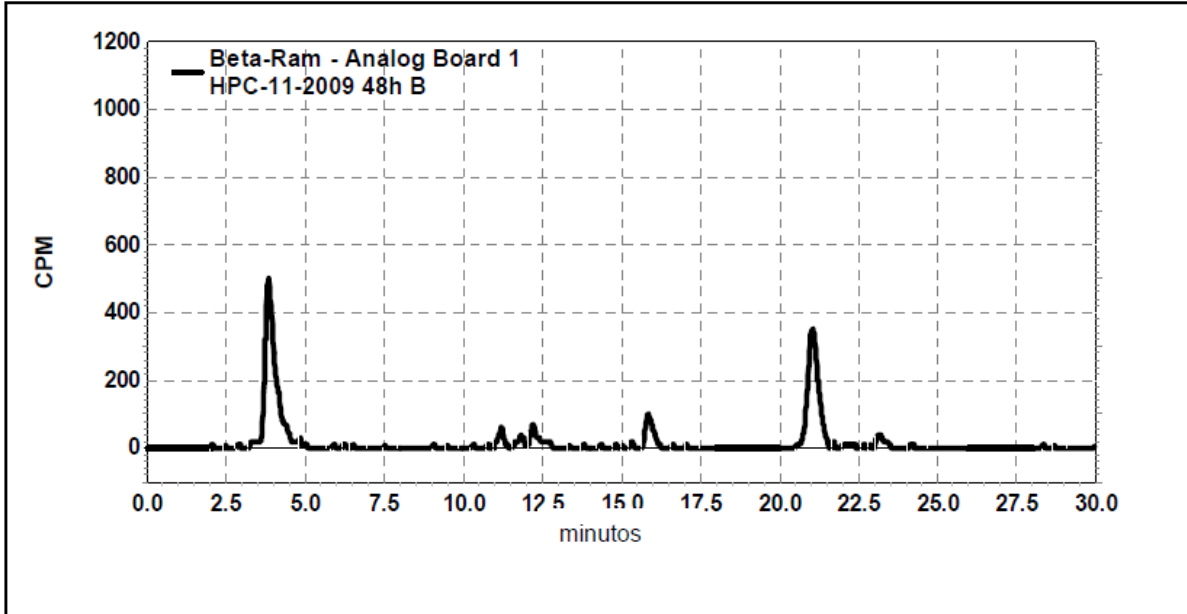


Figura 3b
Fosforilación de 4'-AU (4'-azido-uridina) en células de médula ósea humana (BMCs)
(incubación de 48 h)

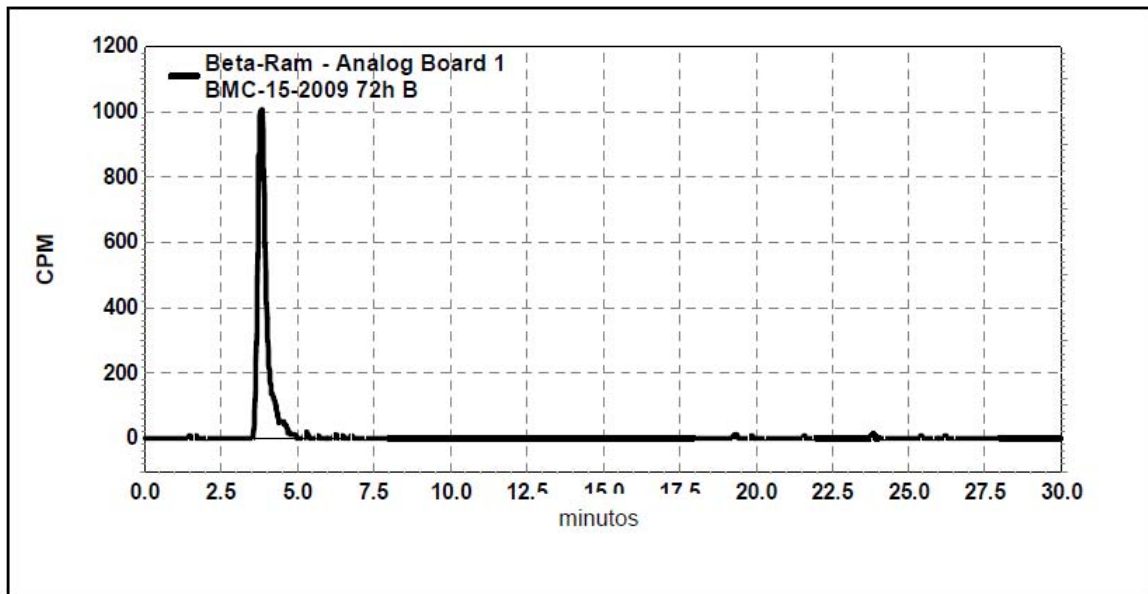


Figura 4
Fosforilación de nucleósidos en hepatocitos

