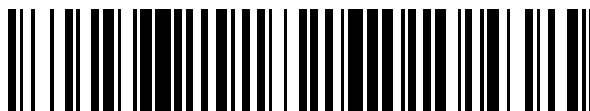


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 009**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2009 E 09791654 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2326626**

54 Título: **Derivados de piridina y pirimidina sustituidos con etenilo y su uso en el tratamiento de infecciones virales**

30 Prioridad:

20.08.2008 US 90455 P

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

21.01.2014

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)

126 East Lincoln Avenue

Rahway, NJ 07065-0907, US y

SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE (50.0%)

72 Inventor/es:

NJOROGE, F. GEORGE;

PIWINSKI, JOHN J.;

SHIH, NENG-YANG;

KWONG, CECIL D.;

ANANTHAN, SUBRAMANIAM;

CLARK, JEREMY;

GENG, FENG;

KEZAR, III, HOLLIS S.;

MADDRY, JOSEPH A.;

REYNOLDS, ROBERT C.;

ROYCHOWDHURY, ABHIJIT y

SECRETIST, III, JOHN A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 009 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

Derivados de piridina y pirimidina sustituidos con etenilo y su uso en el tratamiento de infecciones virales

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de piridina y pirimidina sustituidos con etenilo, a composiciones que los comprenden, y describe procedimientos para su uso como inhibidores del VHC y en el tratamiento de o la prevención de infecciones virales o trastornos relacionados con virus.

Antecedentes de la invención

10 El VHC es un virus de ARN monocatenario de sentido (+) que se ha implicado como el principal agente causante en hepatitis no A no B (HNANB). La HNANB se distingue de otros tipos de enfermedades hepáticas inducidas por virus, tales como el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis delta (VHD), además de otras formas de enfermedad hepática, tal como alcoholismo y cirrosis biliar primaria.

15 El virus de la hepatitis C es un miembro del género hepacivirus en la familia Flaviviridae. Es el principal agente causante de la hepatitis no A no B y es una causa importante de hepatitis asociada a transfusión y explica una proporción significativa de casos de hepatitis en el mundo. Aunque la infección aguda por el VHC es frecuentemente asintomática, casi el 80% de los casos se resuelve a hepatitis crónica. Aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan enfermedad hepática con diversos desenlaces clínicos que oscilan de un estado portador asintomático a hepatitis activa crónica y cirrosis hepática (que se produce en aproximadamente el 20% de los pacientes), que está fuertemente asociada al desarrollo de carcinoma hepatocelular (que se produce en aproximadamente el 1-5% de los pacientes). La Organización Mundial de la Salud estima que 170 millones de personas están crónicamente infectadas por el VHC, viviendo un estimado de 4 millones en los Estados Unidos.

25 El VHC participa en cirrosis de hígado y en inducción de carcinoma hepatocelular. El pronóstico para pacientes que padecen infección por el VHC sigue siendo malo, ya que la infección por el VHC es más difícil de tratar que otras formas de hepatitis. Los datos actuales indican una tasa de supervivencia a los cuatro años inferior al 50% para pacientes que padecen cirrosis y una tasa de supervivencia a los cinco años inferior al 30% para pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular reseccionable localizado. A los pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular no reseccionable localizado les va incluso peor, teniendo una tasa de supervivencia a los cinco años inferior al 1%.

30 El VHC es un virus de ARN envuelto que contiene un genoma de sentido positivo monocatenario de aproximadamente 9,5 kd de longitud. El genoma de ARN contiene una región no traducida en 5' (5' NTR) de 341 nucleótidos, un marco de lectura abierto (ORF) grande que codifica un único polipéptido de 3.010 a 3.040 aminoácidos y una región no traducida en 3' (3'-NTR) de longitud variable de aproximadamente 230 nucleótidos. El VHC es similar en secuencia de aminoácidos y organización de genoma a los flavivirus y pestivirus y, por tanto, el VHC se ha clasificado como un tercer género de la familia Flaviviridae.

35 La 5' NTR, una de las regiones más conservadas del genoma viral, contiene un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) que desempeña una función esencial en la iniciación de la traducción de la poliproteína viral. Un único marco de lectura abierto largo codifica una poliproteína, que se procesa co- o post-traduccionalmente en proteínas virales estructurales (núcleo, E1, E2 y p7) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) por tanto proteínas celulares como virales. La 3' NTR consiste en tres regiones distintas: una región variable de aproximadamente 38 nucleótidos que sigue al codón de terminación de la poliproteína, una extensión de poliuridina de longitud variable con sustituciones intercaladas de citidinas y 98 nucleótidos (nt) en el extremo 3' que están altamente conservados entre diversas cepas aisladas del VHC. Por analogía a otros virus del ARN de cadena más, se cree que 3'-NTR desempeña una función importante en la síntesis de ARN viral. El orden de los genes dentro del genoma es: NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

45 El procesamiento de las proteínas estructurales núcleo (C), proteína 1 de la envuelta y (E1, E2) y la región p7 está mediado por peptidasas señal huésped. A diferencia, la maduración de la región no estructural (NS) se lleva a cabo por dos enzimas virales. La poliproteína del VHC se escinde primero por una peptidasa señal huésped que genera las proteínas estructurales C/E1, E1/E2, E2/p7 y p7/NS2. La proteinasa NS2-3, que es una metaloproteasa, se escinde entonces en la unión NS2/NS3. El complejo de proteinasas NS3/4A (siendo NS3 una serina proteasa y actuando NS4A de cofactor de la proteasa NS3) es entonces responsable de procesar todas las uniones de escisión restantes. Las actividades de ARN helicasa y NTPasa también se han identificado en la proteína NS3. Un tercio de la proteína NS3 funciona de proteasa, y los dos tercios restantes de la molécula actúan de helicasa/ATPasa que se cree que participan en la replicación del VHC. NS5A puede forforilarse y actúa de cofactor putativo de NS5B. La cuarta enzima viral, NS5B, es una ARN polimerasa dependiente de ARN asociada a membrana (RdRp) y un componente clave responsable de la replicación del genoma del ARN viral. NS5B contiene el motivo de secuencia "GDD", que está altamente conservado entre todas las RdRp caracterizadas hasta la fecha.

Se cree que la replicación del VHC se produce en complejos de replicación asociados a membrana. Dentro de estos, el ARN genómico de cadena más se transcribe en ARN de cadena menos, que a su vez puede usarse como molde para la síntesis de cadenas más genómicas de progenie. Parece que al menos dos enzimas virales participan en esta reacción: la NS3 helicasa/NTPasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B. Aunque la función de NS3 en la replicación de ARN es menos clara, NS5B es la enzima clave responsable de la síntesis de cadenas de ARN de progenie. Usando baculovirus recombinantes para expresar NS5B en células de insecto y un ARN no viral sintético como sustrato, se ha identificado que dos actividades enzimáticas están asociadas a él: una RdRp dependiente de cebador y una actividad de transferasa terminal (TNTasa). Posteriormente se confirmó y se caracterizó adicionalmente mediante el uso del genoma de ARN de VHC como sustrato. Otros estudios han mostrado que NS5B con una truncación del aminoácido 21 del extremo C expresado en *Escherichia coli* también es activa para la síntesis de ARN *in vitro*. Sobre ciertos moldes de ARN se ha mostrado que NS5B cataliza la síntesis de ARN mediante un mecanismo de iniciación *de novo*, que se ha postulado que es el modo de replicación viral *in vivo*. Se ha encontrado que los moldes con extremos 3' monocatenarios, especialmente aquellos que contienen un resto de citidilato del extremo 3', dirigen eficazmente la síntesis *de novo*. También hay pruebas de que NS5B utiliza di- o tri-nucleótidos como cebadores cortos para iniciar la replicación.

Está bien establecido que la infección persistente del VHC está relacionada con hepatitis crónica y, como tal, la inhibición de la replicación del VHC es una estrategia viable para la prevención de carcinoma hepatocelular. Los actuales enfoques de tratamiento para infección por el VHC sufren escasa eficacia y efectos secundarios desfavorables y actualmente hay un fuerte esfuerzo dirigido al descubrimiento de inhibidores de la replicación del VHC que sean útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con el VHC. Nuevos enfoques actualmente en investigación incluyen el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas, la identificación de interferones con características farmacocinéticas mejoradas y el descubrimiento de agentes diseñados para inhibir la función de tres proteínas virales importantes: proteasa, helicasa y polimerasa. Además, el propio genoma del ARN de VHC, particularmente el elemento IRES, está siendo activamente explotado como diana antiviral usando moléculas antisentido y ribozimas catalíticas.

Terapias particulares para infección por el VHC incluyen monoterapia con α -interferón y terapia de combinación que comprende α -interferón y ribavirina. Se ha mostrado que estas terapias son eficaces en algunos pacientes con infección crónica por el VHC. También se ha propuesto el uso de oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de infección por el VHC, ya que tiene el uso de ácidos biliares libres tales como ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico, y ácidos biliares conjugados, tales como ácido tauroursodesoxicólico. También se han propuesto ésteres de ácido fosfonofórmico como potencialmente para el tratamiento de diversas infecciones virales que incluyen VHC. Sin embargo, se ha dificultado el desarrollo de vacunas por el alto grado de heterogeneidad de las cepas virales y la evasión inmunitaria y la falta de protección contra reinfección, incluso con el mismo inóculo.

El desarrollo de inhibidores de molécula pequeña dirigidos contra dianas virales específicas se ha convertido en un objetivo importante de la investigación contra el VHC. La determinación de estructuras cristalinas para proteasa NS3, ARN helicasa NS3 y polimerasa NS5B ha proporcionado importantes conocimientos estructurales que deben ayudar en el diseño racional de inhibidores específicos.

NS5B, la ARN polimerasa dependiente de ARN, es una diana importante y atractiva para inhibidores de molécula pequeña. Estudios con pestivirus han mostrado que el compuesto de molécula pequeña VP32947 (3-(((2-dipropilamino)etil)tio)-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indol) es un potente inhibidor de la replicación de pestivirus y lo más probablemente inhiba la enzima NS5B, ya que cepas resistentes son mutadas en este gen. También se ha observado la inhibición de la actividad de RdRp por 5'-trifosfato de (-) β -L-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC; trifosfato de lamivudina) y ácido fosfonoacético.

A pesar del intenso esfuerzo dirigido al tratamiento y prevención del VHC e infecciones virales relacionadas, existe una necesidad en la materia de compuestos de molécula pequeña de no péptido que tengan propiedades fisicoquímicas deseables o mejoradas que sean útiles para inhibir virus y tratar infecciones virales y trastornos relacionados con virus.

El documento WO 2006/065590 desvela compuestos antivirales de piridina y pirimidina.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona ciertos derivados de piridina y pirimidina sustituidos con etenilo (denominados conjuntamente en la presente memoria "compuestos de la invención"), composiciones que comprenden tales compuestos, y desvela procedimientos para su uso como inhibidores del VHC y para tratar infecciones virales y trastornos relacionados con las mismas.

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura general mostrada en la fórmula (I.a,10.j): como se define en las reivindicaciones.

En otra realización, la invención proporciona composiciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de la invención), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicho compuesto o compuestos de la invención están presentes en la composición en una cantidad eficaz para inhibir el VHC, y/o para tratar o prevenir una infección viral o un trastorno relacionado con el virus en un paciente en necesidad del mismo.

5 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, que comprende opcionalmente además un vehículo o diluyente farmacéuticamente eficaz. Ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen uno o más de cualquiera de los siguientes: inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de proteasa del VHC, inhibidores de replicasa del VHC, nucleósidos, interferón y/o
10 ribavirina (o Levovirin o Viramidine). Ejemplos no limitantes de interferón incluyen PEG-interferón, conjugado de PEG-interferón alfa, interferón alfa e interferón PEGilado. Estos y otros ejemplos son conocidos para aquellos expertos habituales en la materia.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de uno o más compuestos de la invención, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos
15 adicionales tales como aquellos descritos anteriormente, para inhibir VHC y/o para tratar o prevenir una infección viral o un trastorno relacionado con el virus en un paciente en necesidad del mismo.

Se desvela un procedimiento para inhibir VHC *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*, que comprende exponer una población de células que comprenden VHC a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales
20 como aquellos descritos anteriormente. El compuesto o compuestos de la invención pueden usarse como productos químicos puros. Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

También se desvela un procedimiento para tratar o prevenir una infección viral o un trastorno relacionado con el virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una
25 sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como aquellos descritos anteriormente. El compuesto o compuestos de la invención pueden usarse como productos químicos puros. Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Los detalles de la invención se exponen a continuación en la descripción detallada adjunta. Aunque cualquier procedimiento y material similar a aquellos descritos en la presente memoria pueda usarse en la práctica o prueba de la presente invención, en la presente memoria se describen procedimientos ilustrativos y materiales. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

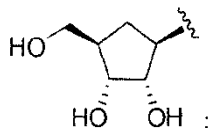
En una realización, Z es H. En otra realización, Z es -Cl. En otra realización, Z es -CH₃. En otra realización, Z es Cl o metilo.

En una realización, en la Fórmula (I.a,10.j):

X es N; Y es N;

R² es H;

CB es un resto que tiene una fórmula:



Z está seleccionado del grupo que consiste en H, metilo y cloro;

R es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, -CN, -NH₂ y -NO₂,

o, alternativamente, R es piridilo sin sustituir o piridilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente
45 seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, -CN, -NH₂ y -NO₂; y

R¹ es -NH₂.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen una fórmula estructural como se representa en la Tabla I más adelante e incluyen tautómeros, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y tales tautómeros.

Definiciones

5 Los términos usados en la presente memoria tienen su significado habitual y el significado de tales términos es independiente en cada manifestación de los mismos. Pese a todo ello y excepto cuando se establezca de otro modo, las siguientes definiciones se aplican en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas pueden usarse indistintamente para describir esa misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si se usa o no un término por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. De ahí que la definición de “alquilo” se aplica a “alquilo”, además de la porción “alquilo” de “alcoxi”.

“Al menos uno” significa uno o más de uno, por ejemplo, 1, 2 ó 3, o en otro ejemplo, 1 ó 2, o en otro ejemplo 1.

“Uno o más” significa uno o más de uno, por ejemplo, 1, 2 ó 3, o en otro ejemplo, 1 ó 2, o en otro ejemplo 1.

15 “Paciente” incluye animales tanto humanos como no humanos. Los animales no humanos incluyen animales para investigación, animales de granja y animales de compañía tales como ratones, primates, monos, simios antropoides, vacas, ovejas, caballo, caninos (por ejemplo, perros) y felinos (por ejemplo, gatos domésticos), etc.

“Composición” incluye “composición farmacéutica” y otras composiciones no adecuadas para uso farmacéutico, pero que pueden ser adecuadas para otros usos tales como investigación u otros usos.

20 “Composición farmacéutica” (o “composición farmacéuticamente aceptable”) significa una composición adecuada para administración a un paciente. Tales composiciones pueden contener el compuesto puro (o compuestos) de la invención o mezclas de los mismos, o sales, solvatos o tautómeros de los mismos, o pueden contener uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El término “composición farmacéutica” también pretende englobar tanto la composición a granel como unidades de dosificación individuales que comprenden más de un (por ejemplo, dos) agente farmacéuticamente activo tal como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de las listas de agentes adicionales descritas en la presente memoria, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y cada unidad de dosificación individual puede contener cantidades fijas del “más de un agente farmacéuticamente activo” anteriormente dicho. La composición a granel es material que todavía no se ha formado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras y similares. Similarmente, el procedimiento descrito en la presente memoria para tratar un paciente administrando una composición farmacéutica de la presente invención también pretende englobar la administración de la composición a granel anteriormente dicha y unidades de dosificación individuales.

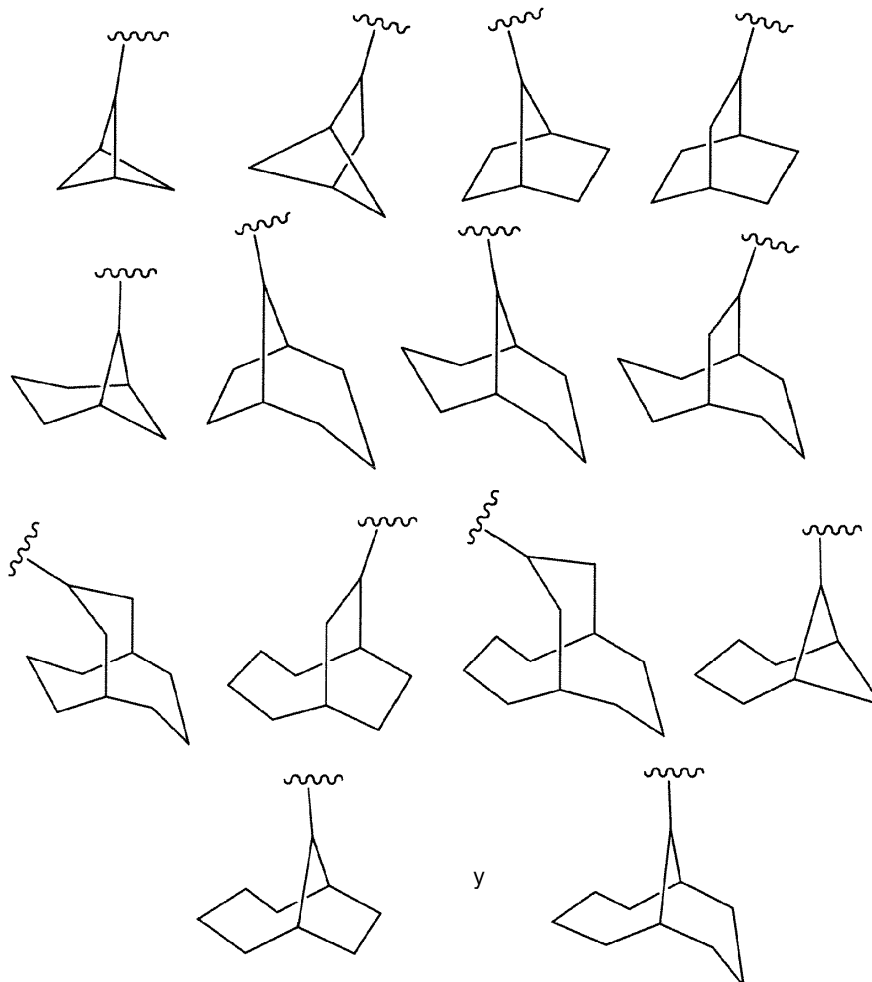
“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

35 “Alquilo” significa un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende 1 a 20 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo preferidos contienen 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo más preferidos contienen 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo inferior. “Alquilo inferior” significa un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada.

40 “Heteroarilo” significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente 5 a 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Heteroarilos preferidos contienen 5 a 6 átomos de anillo. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente memoria. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o de azufre respectivamente está presente como átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. “Heteroarilo” también puede incluir un heteroarilo como se ha definido anteriormente condensado con un arilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término “heteroarilo” también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

“Cicloalquilo” significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que comprende 3 a 10 átomos de carbono,

preferentemente 5 a 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferidos contienen 5 a 7 átomos de anillo. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares. Otros ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen los siguientes:



5

También debe observarse que formas tautómeras de los compuestos de la invención también se contemplan como que están dentro del alcance de la invención.


“Arioxi” significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto parental es mediante el oxígeno del éter.

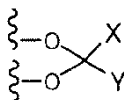
- 10 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo designado están sustituidos con una selección del grupo indicado, a condición de que no se supere la valencia normal del átomo diseñado bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución produzca un compuesto estable. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones producen compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se indica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.
- 15

El término “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

- Con referencia al número de restos (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina de otro modo, los términos “uno o más” y “al menos uno” significa que puede haber tantos restos como se permita químicamente, y la determinación del máximo número de tales restos está perfectamente dentro del conocimiento de aquellos expertos en la materia. Con respecto a las composiciones que comprenden el uso de “al menos un compuesto de la invención”, uno a tres compuestos de la invención pueden administrarse al mismo tiempo, preferentemente uno.
- 20

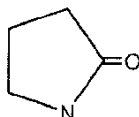
Como se usa en la presente memoria, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

La línea ondulada , como se usa en la presente memoria, indica un punto de unión al resto del compuesto. Por ejemplo, cada línea ondulada en la siguiente estructura:



2

indica un punto de unión a la estructura de núcleo, como se describe en la presente memoria.



5

En la presente memoria descriptiva, si hay múltiples átomos de oxígeno y/o de azufre en un sistema de anillo, no puede haber ningún oxígeno y/o azufre adyacente presente en dicho sistema de anillo.

Como es muy conocido en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo particular en el que no se representa resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido mediante este enlace al átomo, a menos que se establezca de otro modo. Por ejemplo:

10



El término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de aislarse de un procedimiento sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción), o fuente natural o combinación de los mismos. Así, el término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse de un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en la presente memoria o muy conocidos para el experto (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), en pureza suficiente para ser caracterizable por técnicas analíticas convencionales descritas en la presente memoria o muy conocidas para el experto.

15

También debe observarse que se supone que cualquier carbono (u otro átomo o heteroátomo) con valencias sin ocupar en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en la presente memoria tiene el número suficiente de átomo(s) de hidrógeno para ocupar las valencias.

20

Si un grupo funcional en un compuesto se califica de “protegido”, esto significa que el grupo está en forma modificada para descartar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Grupos protectores adecuados se reconocerán por aquellos expertos habituales en la materia, además de por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

25

Como se usa en la presente memoria, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

30

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como sin solvatar. “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, que incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” engloba tanto solvatos en fase en disolución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

35

Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es

generalmente conocida. Así, por ejemplo, M. Caira y col., *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo, además de a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen por E. C. van Tonder y col., *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un procedimiento no limitante típico implica disolver el compuesto inventivo en cantidades deseadas del disolvente deseado (mezclas orgánicas o con agua o de los mismos) a temperatura superior a ambiente, y refrigerar la disolución a una tasa suficiente para formar cristales que luego se aíslan mediante procedimientos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopía de IR muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se indica que describe una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz en inhibir las enfermedades anteriormente anotadas y así producir el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos de la invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Referencia a un compuesto de la invención en la presente memoria se entiende que incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término “sal(es)”, como se emplea en la presente memoria, indica sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, además de sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico tal como, pero no se limita a, una piridina o imidazol, como un resto ácido tal como, pero no se limita a, un ácido carboxílico, pueden formarse iones bipolares (“sales internas”) y están incluidas dentro del término “sal(es)” como se usa en la presente memoria. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se tratan, por ejemplo, por P. Stahl y col., *Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201 -217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web). Dichas divulgaciones se incorporan en la presente memoria por referencia a las mismas.

Sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas aquellas sales de ácido y sales de base pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención, y sales y solvatos de los mismos, pueden existir en su forma tautómera (por ejemplo, como una amida o iminoéter). Todas aquellas formas tautómeras se contemplan en el presente memoria como parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, además de mezclas de los mismos, que incluyen mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención engloba todos los isómeros geométricos. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, además de mezclas, están englobadas dentro del alcance de la invención.

Pueden separarse mezclas diaestereoméricas en sus diaestereómeros individuales basándose de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar

quiral tal como un alcohol quirale o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Por tanto, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. También pueden separarse enantiómeros usando columna de HPLC quirale.

- 5 También es posible que los compuestos de la invención puedan existir en diferentes formas tautómeras, y todas aquellas están englobadas dentro del alcance de la invención. Por tanto, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

10 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales y solvato de los compuestos), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre diversos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotámeras, atropisómeros y formas diaestereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. (Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, además de mezclas, están englobadas dentro del alcance de la invención. Por tanto, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención).

15 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal" y "solvato" pretende aplicarse igualmente a la sal y solvato de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros o racematos de los compuestos inventivos.

20 La presente invención también engloba compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a aquellos citados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

30 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y de ahí que puedan preferirse en algunas circunstancias. Compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los esquemas y/o en los ejemplos en la presente memoria más adelante, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado apropiado con un reactivo no isotópicamente marcado.

35 Las formas polimórficas de los compuestos de la invención, y de las sales y solvatos de los compuestos de la invención, pretenden incluirse en la presente invención.

40 Las dosis adecuadas para administrar los compuestos de la invención a pacientes pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por un médico adjunto, farmacéutico u otro experto, y pueden variar según la salud del paciente, edad, peso, frecuencia de administración, uso con otros principios activos y/o indicación para la que se administran los compuestos. Las dosis pueden oscilar de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la invención. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En otra realización, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, según la aplicación particular. En otra realización, una pauta de dosificación diaria recomendada típica para administración por vía oral puede oscilar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferentemente 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

45 Como se ha explicado anteriormente, la cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán según el criterio del profesional clínico adjunto considerando factores tales como edad, afección y tamaño del paciente, además de la gravedad de los síntomas que están tratándose.

55 Cuando se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, los compuestos de la presente

invención pueden administrarse juntos o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, los compuestos de la invención pueden administrarse antes o después del uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se ha determinado por aquellos expertos en la materia o preferencia del paciente.

5 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente memoria y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de uno o más agentes adicionales descritos anteriormente.

10 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse por varios ensayos farmacológicos. Ciertos ensayos se ejemplifican en cualquier parte en la presente memoria.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por la presente invención, vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser tanto sólidos como líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración por vía oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 20 (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo puede mencionarse agua o disoluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Preparaciones en forma líquida también pueden incluir disoluciones para administración intranasal.

25 Preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

30 También están incluidas preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida para administración tanto oral como parenteral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como son convencionales en la materia para este fin.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse subcutáneamente.

35 En una realización, el compuesto se administra por vía oral.

En algunas realizaciones puede ser ventajoso que la preparación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención se prepare en una forma de dosificación unitaria. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias adecuadamente dimensionadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

40 Ejemplos preparativos

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción muestran procedimientos típicos, pero aquellos expertos en la materia reconocerán que también pueden ser adecuados otros procedimientos.

Las técnicas, disolventes y reactivos pueden denominarse por sus siguientes abreviaturas:

45 Cromatografía en capa fina: CCF

Cromatografía líquida de alta resolución: HPLC

acetato de etilo: AcOEt o EtOAc

metanol: MeOH

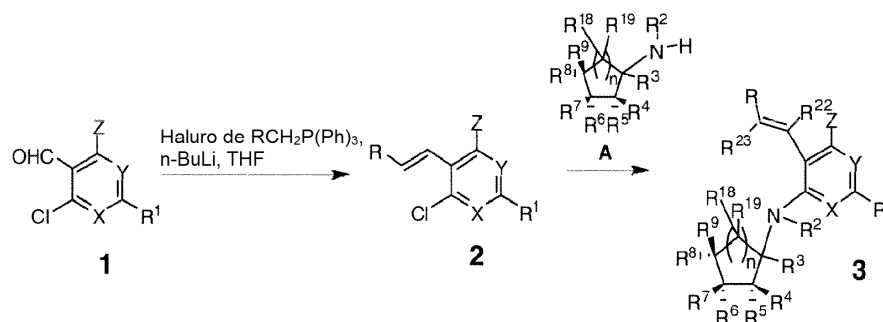
	éter: Et ₂ O
	tetrahidrofurano: THF
	Acetonitrilo: MeCN
	1,2-dimetoxietano: DME
5	Ácido trifluoroacético: TFA
	Dimetilacetamida: DMA
	Dimetilformamida: DMF
	Sulfóxido de dimetilo: DMSO
	trietilamina: Et ₃ N o TEA
10	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo: t-Boc o Boc
	2-(Trimetilsilil)etoxicarbonilo: Teoc
	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: RMN
	espectrometría de masas-cromatografía de líquidos: EM-CL
	espectrometría de masas de alta resolución: HRMS
15	mililitros: ml
	milimoles: mmoles
	microlitros: µl
	gramos: g
	miligramos: mg
20	centímetros: cm
	temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25 °C): ta
	Tiempo de retención: t _R
	N-bromosuccinimida: NBS
	N-clorosuccinimida: NCS
25	Bromuro de metil-magnesio: MeMgBr
	acetilacetato de hierro (III): Fe(acac) ₃
	Difenilfosforilazida: DPPA
	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida: EDCI
	Diisopropiletilamina: DIEA o <i>i</i> -Pr ₂ NEt o DIPEA
30	Diisopropilamina: <i>i</i> -Pr ₂ NH
	2-(Trimetilsilil)etanol: TMS-etanol
	Ácido 3-cloroperoxibenzoico: mCPBA
	n-Butil-litio: nBuLi
	diisopropilamida de litio: LDA
35	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II): PdCl ₂ dppf

Acetato de paladio (II): Pd(OAc)₂

Cloruro de metanosulfonilo: MeSO₂Cl

Trifenilfosfina: TPP o Ph₃P

Procedimiento general

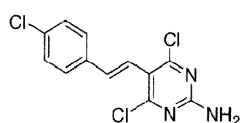


5 en las que X, Y, Z, R, R¹, R², R³ a R⁹, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²² y n son como se definen en la presente memoria.

Etapa 1: El haluro de benciltrifenilfosfonio apropiadamente sustituido (por ejemplo, cloruro de 4-clorobenciltrifenilfosfonio, 0,66 g, 1,56 mmoles) se suspendió en THF anhidro (5,0 ml) con agitación bajo argón y se enfrió a -78 °C. Luego se añadió gota a gota nBuLi (0,6 ml, 2,5 M en hexano) durante 20 minutos y la agitación continuó durante 0,5 h adicionales. El compuesto **1** (0,2 g, 1,04 mmoles) se suspendió/disolvió parcialmente en THF anhidro (15,0 ml) y se añadió gota a gota a la disolución de iluro. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h por lo que la CCF (1:20 de THF-CH₂Cl₂) mostró que no quedaba material de partida, **1**. La disolución amarilla se enfrió a -78 °C y se trató cuidadosamente con cloruro de amonio (satd, 15 ml). La mezcla se sacó del baño de refrigeración y la agitación continuó durante 1,5 h antes de añadir EtOAc (10,0 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (1 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. La cromatografía ultrarrápida (1:20 de THF-CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto **2a** (0,118 g, 37,7%, mezcla de isómeros cis y trans) como un sólido blanquecino.

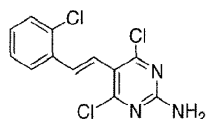
Un procesamiento y purificación alternativo y más conveniente implica concentrar la mezcla de reacción en bruto a sequedad y triturar la masa así obtenida con cloroformo (~1 ml/mmol). El producto se aisló entonces por filtración, seguido de lavado del producto resultante con cloroformo (~5 ml). Después de secar adicionalmente a vacío, este producto puede usarse sin más purificación.

Compuesto 2



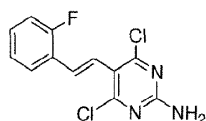
(reactivo de Wittig de cloruro de 4-clorobencilo)

20 **2a** (~1:9 de cis/trans por RMN) RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,36 (d, 1H, J = 11,9 Hz, CH=CH_{cis}), 6,79 (d, 1 H, CH=CH_{cis}), 6,97 (d, 1 H, J = 16,6 Hz, CH=CH_{trans}), 7,06 (d, 1H, CH=CH_{trans}), 7,14 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar_{cis}), 7,37 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar_{cis}), 7,44 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar_{trans}), 7,59-7,68 (m, 4H, Ar + NH₂).



2b (reactivo de Wittig de cloruro de 4-clorobencilo)

25 **2b** RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,02 (d, 1 H, J = 16,5 Hz, CH=CH), 7,32-7,58 (m, 4H, Ar y CH=CH), 7,70 (s, 2H, NH₂), 7,83 (dd, 1 H, J = 1,8, 7,5 Hz, Ar).



2c (reactivo de Wittig de cloruro de 4-clorobencilo)

2c RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,48 (d, 1 H, J = 11,8 Hz, CH=CH), 6,86 (d, 1 H, CH=CH), 7,00-7,38 (m, 3H, Ar), 7,52-7,78 (m, 3H, Ar + NH₂).

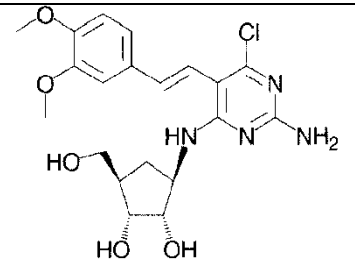
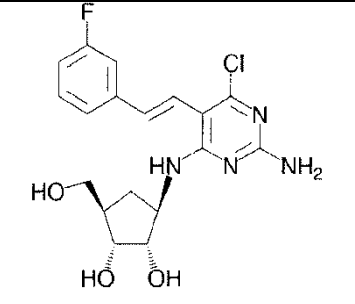
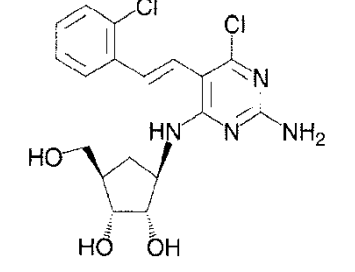
Etapla 2: Los compuestos de tipo **3** se prepararon siguiendo procedimientos conocidos,^{1,2}

Referencias

(1) Vince, R.; Hua, M. Synthesis and anti-HIV activity of carbocyclic 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxy 2,6-disubstituted purine nucleosides. J. Med. Chem. 1990, 33, 17-21.

5 (2) Peterson, M. L.; Vince, R. Synthesis and biological evaluation of carbocyclic analogues of lyxofuranosides of 2-amino-6-substituted-purines and 2-amino-6-substituted-8-azapurines. J. Med. Chem. 1990, 33, 1214-1219.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen una fórmula estructural como se representa en la Tabla I a continuación e incluyen tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de tales compuestos y tales tautómeros.

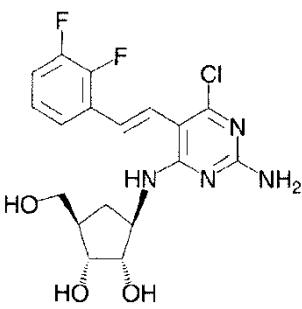
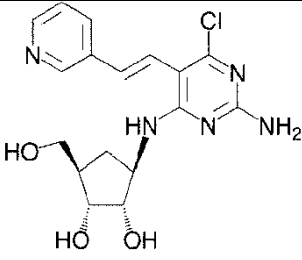
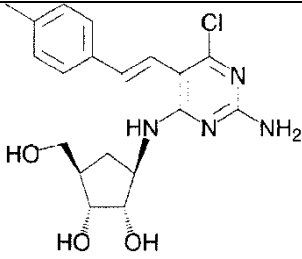
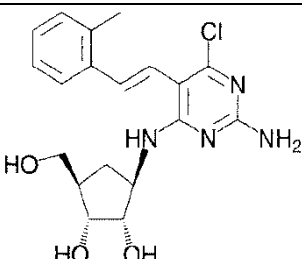
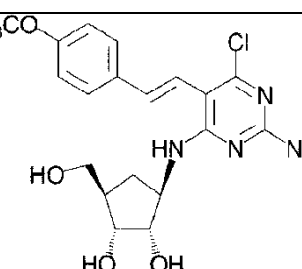
Tabla I				
Comp n°	Estructura	CE90 (uM)	Datos de RMN ¹ H	EM
1		A	(DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de isómeros cis y trans): δ 11,02-1,12 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 1H), 2,08-2,021 (m, 1H), 3,2-3,45 (m, 2H), 3,68-3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,24-4,38 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, <i>J</i> =4,5 Hz), 4,60-4,69 (m, 2H), 6,06 y 6,67 (d, 1H, <i>J</i> =11,4 y 16,5 Hz), 6,40-6,55 (m, 2H, <i>J</i> =6,60 y 18,6 Hz), 6,94 (d, 1H, <i>J</i> =8,5 Hz), 7,04 (d, 1H, <i>J</i> =1,7, 8,4 Hz), 7,15 (d a, 1H, <i>J</i> =1,5 Hz), 9,95-10,23 (s a, 1H).	437,2 (patrón de Cl)
2		A	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,14 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 4,34 (d, 2H, <i>J</i> =5,3 Hz), 4,60 (m, 2H), 6,55 (s, 2H, NH ₂), 6,60 (d, 1H, <i>J</i> =7,8 Hz, Ar), 6,88 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 3H, Ar).	395,2 (patrón de Cl)
3		A	(CD ₃ OD) δ 1,30 (dt, 1H, <i>J</i> =7,8, 13,4 Hz), 2,11 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 3,57 (d, 2H, <i>J</i> =5,3 Hz), 3,89 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, <i>J</i> =16,5 Hz), 7,30 (d, 1H, <i>J</i> =165 Hz), 7,22-7,41 (m, 3H, Ar), 7,76 (d, 1H, <i>J</i> =7,7 Hz, Ar);	411,3 (patrón de Cl)

10

(continuación)

Tabla I				
Comp n°	Estructura	CE90 (uM)	Datos de RMN ¹ H	EM
4		A	(DMSO-d ₆): δ 1,09 (dt, 1H, <i>J</i> =8,6, 13,1 Hz), 1,81-1,94 (m 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 4,59 (d, 1H, <i>J</i> =5,4 Hz), 4,63 (t, 1H, <i>J</i> =5,1 Hz), 6,53-6,68 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, <i>J</i> =16,5 Hz, d ap en 6,1 para H corr en isómero), 6,97 (d, 1H, <i>J</i> =16,4 Hz; d en 6,32, <i>J</i> =11,7 Hz para H corr en isómero), 7,1 (ttt, 1H, <i>J</i> =11,5, 2,3, 4,6 Hz), 7,24-7,33 (m, 2H).	413,1
5		A	(DMSO-d ₆): δ 1,09 (dt, 1H, <i>J</i> =8,4, 13,2 Hz), 1,80-1,94 (m 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H + H ₂ O), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,27-4,40 (m, 2H), 4,58-4,67 (m, 2H), 6,48-6,60 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,28 (t, 1H, <i>J</i> =7,9 Hz).	407,2 (patrón de Cl)
6		A	(DMSO-d ₆): δ 1,09 (dC, 1H, <i>J</i> =8,3, 12,9 Hz), 1,81-1,95 (m 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 4,59 (d, 1H, <i>J</i> =5,3 Hz), 4,64 (t, 1H, <i>J</i> =5,1 Hz), 6,60-6,73 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 7,32-7,48 (m, 2H), 6,62-6,72 (m, 1H).	413,2
7		A	(DMSO-d ₆): δ 1,14 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 4,34 (d, 2H, <i>J</i> =5,3 Hz), 4,60 (m, 2H), 6,57 (s, 2H, NH ₂), 6,67 (d, 1H, <i>J</i> =7,8 Hz, Ar), 7,22-7,41 (m, 3H, Ar), 7,76 (dt, 1H, <i>J</i> =6,3, 7,6 Hz, Ar).	395,2
8		A	(CD ₃ OD, mezcla de isómeros cis y trans): δ 0,91-1,02 y 1,28-1,41 (m, 1H), 1,97-2,09 y 2,08-2,18 (m, 1H), 2,17-2,24 y 2,37-2,49 (m, 1H), 3,51 y 3,58 (d, 2H, <i>J</i> =5,3 Hz), 3,53-3,71 y 3,88-3,97 (m, 2H); 4,13-4,22 y 4,38-4,47 (m, 1H), 6,52, 6,95, 7,14, 7,27 (d, 2H, <i>J</i> =11,6, 11,6, 65, 6,5 Hz, resp.), 7,35-7,75 (m, 4H, Ar), 7,91 (d, 1H, <i>J</i> =8,1 Hz, NH ₂).	402,2 (1 patrón de Cl)

(continuación)

Tabla I				
Comp n°	Estructura	CE90 (µM)	Datos de RMN ¹ H	EM
9		A	(DMSO-d ₆): δ 1,09 (dt, 1H, <i>J</i> =8,5, 13,1 Hz), 2,08-2,20 (m 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H; 3,48-3,57 m para H corr en isómero), 3,73-3,82 (m, 1H; 3,54-3,62 m para H corr en isómero), 4,32-4,42 (m, 2H), 4,57 (d, 1H, <i>J</i> =5,4 Hz; multiplete en 4,11-4,22 para H corr en isómero), 4,62 (t, 1H, <i>J</i> = 5,1 Hz; multiplete en 4,30-4,33 para H corr en isómero), 6,98 (s, 2H; dobletes en 6,07, <i>J</i> =7,3 Hz y 6,43, <i>J</i> =11,8 Hz para H corr en isómero), 6,62 (s a, 1H; s a en 6,49 para H corr en isómero); 7,18-7,40 (m, 2H; m en 6,90-7,13 para H corr en isómero), 7,65-7,75 (m, 1H).	413,2
11		A	(DMSO-d ₆): δ 1,05-1,17 (m, 1H), 1,82-1,94 (m 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 3,49-3,66 (m, 2H), 3,68-3,79 (m, 2H), 4,10-4,90 (m, 4H), 6,49-6,63 (m, 1H), 6,65-6,7 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, <i>J</i> =6,5 Hz), 6,99 (d, 1H, <i>J</i> =6,5 Hz), 7,38-7,50 (m, 1H), 8,0-8,08 (m, 1H), 8,40-8,50 (m, 1H), 8,70-8,74 (m, 1H).	378,1 (patrón de Cl)
12		B	(CD ₃ OD): δ 1,28-1,34 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28-2,44 (m, 1H), 3,57 (d, 2H, <i>J</i> =5,1 Hz), 3,85 (t ap, 1H, <i>J</i> =5,6 Hz), 3,91 (t ap, 1H, <i>J</i> =5,2 Hz), 4,03-4,42 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, <i>J</i> =16,6 Hz), 6,83 (d, 1H, <i>J</i> =6,7 Hz), 7,16 (d, 1H, <i>J</i> =8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, <i>J</i> =8,1 Hz).	391,2 (patrón de Cl)
13		B	(DMSO-d ₆ , mezcla de isómeros cis y trans): δ 0,94-1,02 y 1,01 - 1,13 (m, 1H), 1,70-1,86 y 1,80-1,93 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,23 y 2,33 (s, 3H), 3,20-3,30 y 3,51-3,60 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 2H), 4,57-4,68 (m, 2H), 6,28, 6,72 (d, 1H, <i>J</i> =11,6 y 16,4 Hz, respectivamente), 6,39 y 6,52 (s a, 1H, NH ₂), 6,61 (d, 1H, <i>J</i> =7,8 Hz, NH), 7,09 (d, 1H, <i>J</i> =16,4 Hz), 7,15-7,28 (m, 3H, Ar), 7,66 (d, 1H, <i>J</i> =7,0 Hz).	391,2 (patrón de Cl)
14		B	(DMSO-d ₆): δ 1,09 (dt, 1H, <i>J</i> =8,2, 13,0 Hz), 1,81-1,93 (m 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,68-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,27-4,39 (m, 2H), 4,58-4,66 (m, 2H), 6,42-6,53 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, <i>J</i> =16,6 Hz), 6,78 (d, 1H, <i>J</i> =16,5 Hz), 6,93 (d ap, 2H, <i>J</i> =8,8 Hz), 7,47 (d ap, 2H, <i>J</i> =8,8 Hz).	407,2 (patrón de Cl)

EnsayosEnsayo de replicones del VHC basados en células

Para medir la actividad anti-VHC basada en células de los compuestos de la presente invención, se sembraron células de replicón a 5000 células/pocillo en placas Nunc recubiertas con colágeno I de 96 pocillos en presencia del compuesto de la invención. Diversas concentraciones de un compuesto de la invención, normalmente en 10 diluciones dobles en serie, se añadieron a la mezcla de ensayo, oscilando la concentración inicial del compuesto de 25 μM a 1 μM . La concentración final de DMSO fue del 0,5%, el suero bovino fetal fue del 10%, en el medio de ensayo. Las células se recogieron en el día 3 mediante la adición de 1x tampón de lisis de células (n° del cat de Ambion 8721). El nivel de ARN de replicón se midió usando PCR en tiempo real (ensayo Taqman). El amplicón se localizó en 5B. Los cebadores de PCR fueron: 5B,2F, ATGGACAGGCGCCCTGA; 5B,2R, TTGATGGGCAGCTTGTTTC; la secuencia de la sonda se marcó con FAM CACGCCATGCGTGGCGG. Se usó ARN de GAPDH como control endógeno y se amplificó en la misma reacción que NS5B (PCR múltiplex) usando cebadores y sonda marcada con VIC recomendada por el fabricante (PE Applied Biosystem). Las reacciones de RT-PCR en tiempo real se ejecutaron sobre el sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7900HT usando el siguiente programa: 48 °C durante 30 min, 95 °C durante 10 min, 40 ciclos de 95 °C durante 15 s, 60 °C durante 1 min. Los valores de ACT ($CT_{5B} - CT_{GAPDH}$) se representaron contra la concentración del compuesto de prueba y se ajustaron al modelo de respuesta a dosis sigmoide usando el software GraphPad PRISM. La CE_{50} se definió como la concentración de inhibidor necesaria para lograr $\Delta CT=1$ con respecto a la referencia proyectada; la CE_{90} la concentración necesaria para lograr $ACT=3,2$ con respecto a la referencia. Alternativamente, para cuantificar la cantidad absoluta de ARN de replicón se estableció una curva patrón que incluía transcritos T7 diluidos en serie de ARN de replicón en el ensayo Taqman. Todos los reactivos Taqman fueron de PE Applied Biosystems. Un procedimiento de ensayo tal fue como se ha descrito en detalle en, por ejemplo, Malcolm y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50: 1013-1020 (2006).

Los datos del ensayo de replicones del VHC para los compuestos de la invención que se probaron se obtuvieron usando el procedimiento anterior. Los valores de CE_{90} calculados se informan para cada compuesto en la Tabla I como un descenso dentro de los siguientes intervalos:

“A” - inferior a o igual a aproximadamente 5 μM

“B” - superior a aproximadamente 5 μM

“***” indica que el valor no estuvo disponible para el compuesto

Los compuestos de la invención son útiles en medicina y veterinaria para tratar o prevenir una infección viral o un trastorno relacionado con un virus en un paciente. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente en necesidad de tratamiento o prevención de una infección viral o trastorno relacionado con un virus.

Por consiguiente, se desvelan procedimientos para tratar una infección viral en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención o una sal, éster, profármaco, isómero, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. También se desvelan procedimientos para tratar un trastorno relacionado con un virus en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tratamiento o prevención de una infección viral

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir una infección viral. Los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir replicación viral. Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de la replicación del VHC. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades virales y trastornos relacionados con la actividad de un virus tal como polimerasa del VHC.

Tales usos como se describen en la presente memoria pueden realizarse en un paciente en necesidad del mismo, aunque también se contemplan usos *in vitro* y *ex vivo*, tales como en contextos de diagnóstico e investigación. Referencias hechas en la presente memoria al uso de compuestos de la invención también se refieren a usos de composiciones que comprenden compuestos de la invención.

Ejemplos de infecciones virales que pueden tratarse o prevenirse usando los presentes procedimientos incluyen, pero no se limitan a, infección por hepatitis A, infección por hepatitis B e infección por hepatitis C.

En una realización, la infección viral es infección por hepatitis C.

En una realización, la infección por hepatitis C es hepatitis C aguda. En otra realización, la infección por hepatitis C es hepatitis C crónica.

Las composiciones y combinaciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar un paciente que padece infección relacionada con cualquier genotipo del VHC. Los tipos y subtipos del VHC pueden diferenciarse en su antigenicidad, nivel de viremia, gravedad de enfermedad producida y respuesta a terapia con interferón como se describen en Holland y col., Pathology, 30(2):192-195 (1998). La nomenclatura expuesta en Simmonds y col., J Gen Virol, 74(Pt11):2391-2399 (1993) se usa ampliamente y clasifica cepas aisladas en seis genotipos importantes, 1 a 6, con dos o más subtipos relacionados, por ejemplo, 1a, 1b. Se han propuesto genotipos 7-10 y 11 adicionales, sin embargo, se ha cuestionado la base filogenética en la que se basa esta clasificación, y así las cepas aisladas de tipos 7, 8, 9 y 11 se han reasignado como tipo 6, y las cepas aisladas de tipo 10 como tipo 3 (véase Lamballerie y col., J Gen Virol, 78(Pt1):45-51 (1997)). Los principales genotipos se han definido por tener similitudes de secuencia de entre el 55 y el 72% (media del 64,5%), y los subtipos dentro de tipos por tener similitud del 75%-86% (media del 80%) cuando se secuencian en la región NS-5 (véase Simmonds y col., J Gen Virol, 75(Pt 5):1053-1061 (1994)).

Tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con el virus

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir un trastorno relacionado con un virus. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos relacionados con la actividad de un virus, tales como inflamación del hígado o cirrosis. Los trastornos relacionados con un virus incluyen, pero no se limitan a, trastornos relacionados con polimerasa dependiente de ARN y trastornos relacionados con infección por el VHC.

Tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN

Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN (RdRp) en un paciente. Tales trastornos incluyen infecciones virales en las que el virus infeccioso contiene una enzima RdRp.

Por consiguiente, se desvela un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con infección por el VHC

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir un trastorno relacionado con una infección por el VHC. Ejemplos de tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, cirrosis, hipertensión portal, ascitis, dolor de huesos, varices, ictericia, encefalopatía hepática, tiroiditis, porfiria cutánea tardía, crioglobulinemia, glomerulonefritis, síndrome seco, trombocitopenia, liquen plano y diabetes mellitus.

Por consiguiente, se desvelan procedimientos para tratar un trastorno relacionado con el VHC en un paciente, en los que el procedimiento comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Terapia de combinación

Los procedimientos para tratar o prevenir una infección viral pueden comprender además la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser uno o más compuestos adicionales de la invención. Tales uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente distinto de un compuesto de la invención.

El agente terapéutico adicional puede ser un agente antiviral. Ejemplos no limitantes de agentes antivirales son como se describen en la presente memoria e incluyen, por ejemplo, interferón.

El agente terapéutico adicional puede ser un agente inmunomodulador, tal como un agente inmunosupresor.

Por consiguiente, se desvelan procedimientos para tratar una infección viral en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente: (i) al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) al menos un agente antiviral distinto de un compuesto de la invención, en los que las cantidades administradas son juntas eficaces para tratar o prevenir una infección viral.

Cuando se administra una combinación tal a un paciente, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición farmacéutica o composiciones que comprenden los agentes terapéuticos, pueden administrarse en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, concurrentemente, juntos, simultáneamente y similares. Las cantidades de los diversos activos en tal terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades de dosificación diferentes) o las mismas cantidades (mismas cantidades de dosificación). Así, para fines de ilustración no limitantes, un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional pueden estar presentes en cantidades fijas (cantidades de dosificación) en una unidad de dosificación única (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares). (Un ejemplo comercial de tal unidad de dosificación unitaria que contiene cantidades fijas de dos compuestos activos diferentes es VYTORIN®

(disponible de Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, Nueva Jersey)).

En una realización, el al menos un compuesto de la invención se administra en el momento en el que (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

5 En otra realización, el al menos un compuesto de la invención y el (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se administran en dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección viral.

En otra realización, el al menos un compuesto de la invención y el (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se administran en dosis inferiores a las dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección viral.

10 En otra realización, el al menos un compuesto de la invención y el (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) actúan sinérgicamente y se administran en dosis inferiores a las dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección viral.

En una realización, el al menos un compuesto de la invención y el (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) están presentes en la misma composición. En una realización, esta composición es adecuada para administración por vía oral. En otra realización, esta composición es adecuada para administración intravenosa.

15 Infecciones virales y trastornos relacionados con virus que pueden tratarse o prevenirse usando la combinación de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos enumerados anteriormente.

En una realización, la infección viral es infección por el VHC.

20 El al menos un compuesto de la invención y el (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) pueden actuar aditivamente o sinérgicamente. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de menores dosificaciones de uno o más agentes y/o administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosificación menor o administración menos frecuente de uno o más agentes puede reducir la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

En una realización, la administración de al menos un compuesto de la invención y el (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) puede inhibir la resistencia de una infección viral a estos agentes.

25 Ejemplos no limitantes de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones y procedimientos incluyen un inhibidor de polimerasa viral (por ejemplo, VHC), un inhibidor de proteasa viral (por ejemplo, VHC), un interferón, un inhibidor de la replicación viral, un agente antisentido, una vacuna terapéutica, un inhibidor de proteasa viral, un inhibidor de la producción de viriones, un agente inmunosupresor, un anticuerpo antiviral, un inhibidor de CYP-450, un potenciador antiviral y un sensibilizador antiviral, y cualquier agente útil para tratar un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN.
30

En una realización, el al menos un agente antiviral adicional es un inhibidor de polimerasa viral.

En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es un inhibidor de polimerasa del VHC.

En una realización, el al menos un agente antiviral adicional es un inhibidor de proteasa viral.

En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es un inhibidor de proteasa del VHC.

35 En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es un interferón.

En todavía otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es un inhibidor de la replicación viral.

En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es un agente antisentido.

En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es una vacuna terapéutica.

En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es un inhibidor de la producción de viriones.

40 En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional es un anticuerpo.

En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional comprende un inhibidor de proteasa y un inhibidor de polimerasa.

En todavía otra realización, el al menos un agente antiviral adicional comprende un inhibidor de proteasa y un agente inmunosupresor.

En otra realización más, el al menos un agente antiviral adicional comprende un inhibidor de polimerasa y un agente inmunosupresor.

En otra realización, el al menos un agente antiviral adicional comprende un inhibidor de proteasa, un inhibidor de polimerasa y un agente inmunosupresor.

5 En otra realización el al menos un agente adicional es ribavirina, Levovirin o Viramidine.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de CYP-450. Ejemplos no limitantes de inhibidores de CYP-450 adecuados incluyen ritonavir.

10 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un interferón. Ejemplos no limitantes de tal interferón son como se describen en la presente memoria e incluyen interferón alfa, interferón PEGilado y conjugados de los mismos. Ejemplos no limitantes adicionales de interferón incluyen interferón PEGilado de la marca PEG-intron™, interferón PEGilado de la marca Pegasys™, interferón de la marca Inergen™ e interferón PEGilado de la marca Alferon™.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un interferón. Comprenden además ribavirina, Levovirin o Viramidine.

15 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de proteasa.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención, un inhibidor de proteasa y un interferón.

20 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención, un inhibidor de proteasa, un interferón y ribavirina.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención, un inhibidor de polimerasa y un interferón.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención, un inhibidor de polimerasa, un interferón y ribavirina.

25 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención, un inhibidor de proteasa, inhibidor de polimerasa y un interferón.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un compuesto de la invención, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de polimerasa, un interferón y ribavirina.

30 Inhibidores de polimerasa del VHC útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a. VP-19744 (Wyeth/ViroPharma), VHC-796 (Wyeth/ViroPharma), NM-283 (Idenix/Novartis), R-1626 (Roche), MK-0608 (Merck), A848837 (Abbott), GSK-71185 (GlaxoSmithKline), XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals), y los desvelados en Ni y col., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7(4):446 (2004); Tan y col., Nature Reviews, 1:867 (2002); y Beaulieu y col., Current Opinion in Investigational Drugs, 5:838 (2004).

35 Ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de polimerasa del VHC útiles en las presentes composiciones incluyen: MK00608, NM283, HCV796, R1626, A848837, GSK71185, R7128, VCH759, GS9190, VP19744 y XTL2125.

40 Ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de polimerasa del VHC e inhibidores de proteasa del VHC útiles en las presentes composiciones incluyen: ANA598 (Anadys Pharmaceuticals), ABT-333 (Abbott), VCH-916 (Virochem), MK7009 (Merck), PF-00868554 (Pfizer) VX-500 (Vertex) GS9190 (Gilead), GSK625433 (GlaxoSmithKline), ITMN-191 (R-7227), (Intermune), R7128, (Pharmasset/Roche), VCH-759 (Virochem), R1626 (Roche), TMC435350 (Medivir/Tibotec), SCH 503034 (Boceprevir), SCH900518 (Schering) y VX 950 (telaprevir) (Vertex). Ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de polimerasa del VHC incluyen MK-3281 (Merck), PSI-7851 (Pharmasset), IDX184 (Idenix), ANA598 (Anadys), ABT-333 (Abbott), VCH-916 (Vertex), PF-0086554 (Pfizer), R7128 (Pharmasset/Roche), GS 9190 (Gilead) y VCH-759 (Vertex).

45 Ejemplos no limitantes adicionales de agentes útiles en las presentes composiciones incluyen: SPC3649 (LNA-antimiRTM-122), microRNA, Santaris Pharma, CF102, (AGONISTAS DE A3AR) (CAN-FITE), IMO-2125, agonista de TLR9, (Idera Pharmaceuticals), PYN17, Botanical, (Phynova), bavituximab (anteriormente tarvacina), terapia anti-fosfolípidos (Peregrine), A-831 y/o A-832 (cada uno de los cuales se enumeran como inhibidores de NS5A de ArrowTherapeutics Ltd.), BMS-790052 (inhibidores de NS5A de BMS), NOV-205, inmunomodulador (Novelos Therapeutics), CTS-1027, antiinflamatorio (Conatus), oglufanida disodio, inmunomodulador (Implicit Bioscience), Alinia

(nitazoxanida), tiazolidas (Romark Laboratories), SCV-07, inmunoestimulante de amplio espectro (SciClone), MitoQ (mitoquinona), inhibidor de inflamación/fibrosis (Antipodean Pharmaceuticals), DEBIO-025, inhibidor de ciclofilina (Debio Pharm Group), SCY-635, inhibidor de ciclofilina (SCYNEXIS), PF-03491390 (anteriormente IDN-6556), inhibidor de pancaspasa (Pfizer Pharmaceuticals), Civacir, globulina inmune al VHC, NABI, MX-3253 (celgosivir), inhibidor de glucosidasa I (MIGENIX), VGX-410C (mifepristona), inhibidor de IRES (VGX Pharmaceuticals), Viramidine (Taribavirin), análogo de nucleósidos (Valeant Pharmaceuticals) y ZADAXIN® (timalfasina o timosina alfa 1), inmunomodulador, (SciClone/Sigma-Tau).

Ejemplos no limitantes adicionales de agentes útiles en las presentes composiciones incluyen: agonistas de TLR (por ejemplo, ANA773, Anadys Pharmaceuticals), inmunomoduladores (por ejemplo, CYT107, Cytheris; oglufanida disodio, Implicit Bioscience), microRNA (por ejemplo, SPC3649 (LNA-antimiR™-122, Santaris Pharma), agonistas de A3AR (por ejemplo, CF102, CAN-FITE), agonistas de TLR9 (por ejemplo, Idera Pharmaceuticals), terapéuticos antifosfolípido (por ejemplo, bavituximab (anteriormente Tarvacin), Peregrine), inmunomoduladores (por ejemplo, NOV-205, Novelos Therapeutics), inhibidores de caspasa (por ejemplo, GS-9450, Gilead), antiinflamatorios (por ejemplo, CTS-1027, Conatus), tiazolidas (por ejemplo, Alinia (nitazoxanida), Romark Laboratories), inmunoestimulantes de amplio espectro (por ejemplo, SCV-07, SciClone), inhibidores de inflamación/fibrosis (por ejemplo, MitoQ (mitoquinona), Antipodean Pharmaceuticals, inhibidores de ciclofilina (por ejemplo, DEBIO-025, Debio Pharm Group), inhibidores de pancaspasa (por ejemplo, PF-03491390 (anteriormente IDN-6556, Pfizer Pharmaceuticals) y análogos de nucleósido (por ejemplo, Viramidine (Taribavirin), Valeant Pharmaceuticals).

Interferones útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1 y conjugados de PEG-interferón alfa. "Conjugados de PEG-interferón alfa" son moléculas de interferón alfa covalentemente unidas a una molécula de PEG. Conjugados de PEG-interferón alfa ilustrativos incluyen interferón alfa-2a (Roferon™, Hoffman La-Roche, Nutley, Nueva Jersey) en forma de interferón alfa-2a PEGilada (por ejemplo, como se comercializa bajo el nombre comercial Pegasys™), interferón alfa-2b (Intron™, de Schering-Plough Corporation) en forma de interferón alfa-2b PEGilado (por ejemplo, como se comercializa bajo el nombre comercial PEG-Intron™), interferón alfa-2c (Berofer Alpha™, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania), polipéptidos de fusión de interferón alfa, o interferón consenso como se define por la determinación de una secuencia consenso de interferones alfa que se producen naturalmente (Infergen™, Amgen, Thousand Oaks, California).

Ejemplos adicionales de interferones útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a: IL-29 (PEG-interferón lambda), interferón de acción prolongada, ZymoGenetics, interferón alfa oral, interferón oral (Amarillo Biosciences), Belerofon (oral), interferón oral (Nautilus Biotech), BLX-883 (Locteron), interferón de acción prolongada (Biolex Therapeutics / OctoPlus), interferón omega, interferón, (Intarcia Therapeutics), Albuferon, interferón de acción prolongada (inyecciones cada dos semanas) (Human Genome Sciences), interferón consenso (Infergen) e interferón, (Three Rivers Pharma).

Anticuerpos antivirales (agentes de terapia con anticuerpos) útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos específicos para IL-10 (tales como los desvelados en la publicación de patente de EE.UU. nº US2005/0101770, 12G8 humanizado, un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-10 humana, plásmidos que contienen los ácidos nucleicos que codifican las cadenas ligeras y pesadas de 12G8 humanizado se depositaron en la Colección americana de cultivos tipo (ATCC) como los números de depósito PTA-5923 y PTA-5922, respectivamente), y similares). Inhibidores de proteasa viral útiles en los presentes procedimientos y composiciones incluyen, pero no se limitan a, inhibidor de serina proteasa NS3 (que incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las patentes de EE.UU. nº 7.012.066, 6.914.122, 6.911.428, 6.846.802, 6.838.475, 6.800.434, 5.017.380, 4.933.443, 4.812.561 y 4.634.697; y las publicaciones de patente de EE.UU. nº US20020160962, US20050176648 y US20050249702), inhibidores de proteasas del VHC (por ejemplo, SCH503034 (Schering-Plough), VX-950 (Vertex), GS-9132 (Gilead/Achillion), ITMN-191 (InterMune/Roche)) e inhibidores de proteasa del VIH (por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosemprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir y TMC114).

Inhibidores de la replicación viral útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de helicasa NS3, inhibidores de NS5A, ribavirina, Viramidine, A-831 (Arrow Therapeutics); un agente antisentido o una vacuna terapéutica.

En una realización, inhibidores de la replicación viral útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de helicasa NS3 o inhibidores de NS5A.

Ejemplos de inhibidores de proteasa incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de proteasa del VHC y un inhibidor de serina proteasa NS-3.

Ejemplos de inhibidores de serina proteasa NS-3 incluyen, pero no se limitan a, SCH 503034 (Boceprevir), SCH900518 (Schering), Telaprevir (VX950), ITMN-191, TMC435350, GS9132, MK7009 y BILN2061.

Ejemplos de inhibidores de proteasa del VHC útiles incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en Landro y col.,

Biochemistry, 36(31):9340-9348 (1997); Ingallinella y col., Biochemistry, 37(25):8906-8914 (1998); Llinàs-Brunet y col., Bioorg Med Chem Lett, 8(13):1713-1718 (1998); Martin y col., Biochemistry, 37(33):11459-11468 (1998); Dimasi y col., J Virol, 71(10):7461-7469 (1997); Martin y col., Protein Eng, 10(5):607-614 (1997); Elzouki y col., J Hepat, 27(1):42-48 (1997); BioWorld Today, 9(217):4 (10 de noviembre de 1998); y publicaciones internacionales n° WO 98/14181; WO 98/17679, WO 98/17679, WO 98/22496 y WO 99/07734. Ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de proteasa incluyen ACH-1625 (Achillion), ABT-450 (Abbott/Enanta), B1201335 (Boehringer Ingelheim Pharma), VX-813 (Vertex), PHX1766 (Phenomix), VX-500 (Vertex), ITMN-191 (R-7227) (InterMune), MK7009 (Merck), BI 207127 (Boehringer Ingelheim), SCH900518 (Schering/Merck), TMC435 (Medivir/Tibotec), SCH 503034 (Boceprevir), SCH900518 (Schering), Telaprevir (VX950) y (Vertex), XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals).

10 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones incluyen vacunas. Ejemplos no limitantes de vacunas antivirales incluyen: ChronVac-C, vacuna terapéutica basada en ADN (Inovio / Tripep), TG4040, vacuna terapéutica (Transgene), PeviPROTM, vacuna terapéutica (Pevion Biotect), VHC/MF59, vacuna(s), (Chiron/Novartis), GI-5005, vacuna terapéutica, (Globe Immune), IC41, vacuna terapéutica (InterCell), VHC/MF59 (Chiron /Novartis), GI-5005 (Globe Immune) y Civacir (NABI).

15 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones incluyen agentes anticancerígenos. Ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos antivirales incluyen: ZIO-101, anti-cáncer de hígado (arsénico) (Ziopharm Oncology), GV1001 (Heptovax), anti-cáncer de hígado (Pharmexa), PI-88, anti-cáncer de hígado (Progen Industries), Nexavar (sorafenib), anti-cáncer de hígado (Onyx Pharmaceuticals) y ThermoDox (doxorubicina), anti-cáncer de hígado (Celsion). Ejemplos no limitantes adicionales de agentes anticancerígenos virales incluyen CF102 (Can-Fite BioPharma), ZIO-101 (Ziopharm Oncology), GV1001 (HeptoVax) (Pharmexa), PI-88 (Progen Industries), ThermoDox (doxorubicina) (Celsion) y Nexavar (sorafenib) (Onyx Pharmaceuticals).

20 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, Levovirin™ (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406™ (Viropharma, Incorporated, Exton, Pensilvania), ISIS 14803™ (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), Heptazyme™ (Ribozyne Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX-950™ (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), Thymosin™ (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), NKB-122 (JenKen Bioscience Inc., North Carolina), micofenolato mofetilo (Hoffman-LaRoche, Nutley, Nueva Jersey).

30 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones incluyen terapéuticos auxiliares tales como antagonistas del receptor de trombopoyetina (por ejemplo, LGD-4665, Ligand Pharmaceuticals Inc., y eltrombopag (Promacta), GlaxoSmithKline).

35 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a: VHC/MF59, interferón alfa oral, Viramidine, Infergen/consenso, JBK-122, Bavituximab (Tarvacin), Civacir, Albuferon, IL-29 (PEG-interferón lambda), interferón omega, ZADAXIN® (timalfasina o timosina alfa 1), NOV-205, PF-03491390 (anteriormente IDN-6556), Nexavar, ITMN-191, IC41, VX950 (telaprevir), R1656, MX-3253 (Celgosivir), SCH 503034 (Boceprevir), SCH900518 (Schering), Belerofon (oral), VGX-410C, ThermoDox (doxorubicina), R7128, R1626, A-831, DEBIO-025, PeviPROTM, GV1001, PYN17, PI-88, TG4040, BLX-883 (Locteron), ChronVac-R, MitoQ, GSK625433, SOV-07, IMO-2125, Alinia (nitazoxanida), LGD-4665, ZIO-101, CF102, VCH-759, VCH-916, oglufanida disodio, VX-500, TMC435350, PF-00868554, GGI-5005 (Tarmogen), SPC3649 (LNA-antimiR™-122), CTS-1027, ABT-333, eltrombopag y ANA598.

40 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, terapéuticos auxiliares. Ejemplos no limitantes incluyen: LGD-4665, antagonista del receptor de trombopoyetina (Ligand Pharmaceuticals Inc.) y eltrombopag (Promacta), agonista del receptor de trombopoyetina (GlaxoSmithKline).

45 Las dosis y pauta de dosificación de los otros agentes usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o prevención de una infección viral pueden determinarse por el profesional clínico adjunto, teniendo en cuenta las dosis autorizadas y pauta de dosificación en el prospecto; la edad, sexo y salud general del paciente; y el tipo y gravedad de la infección viral o enfermedad o trastorno relacionado. Cuando se administra en combinación, el (los) compuesto(s) de la invención y el (los) otro(s) agente(s) para tratar las enfermedades o afecciones enumeradas anteriormente pueden administrarse simultáneamente (es decir, en la misma composición o en composiciones separadas una justo después de la otra) o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación se administran en diferentes programas de dosificación, por ejemplo, un componente se administra una vez al día y otro cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas preferidas son diferentes, por ejemplo, una es un comprimido y una es una cápsula. Por tanto, es ventajoso un kit que comprende las formas de dosificación separadas.

55 En general, una dosificación diaria total del al menos un compuesto de la invención y el (los) agente(s) antiviral(es) adicional(es), cuando se administra como terapia de combinación, puede oscilar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg por día, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la diana de la

terapia, el paciente y la vía de administración. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En todavía otra realización, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1500 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En todavía otra realización, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas.

En una realización, si el otro agente terapéutico es el interferón alfa 2b INTRON-A (comercialmente disponible de Schering-Plough Corp.), este agente se administra por inyección subcutánea a 3 MUI (12 mcg)/0,5 ml/TIW durante 24 semanas o 48 semanas para la primera vez de tratamiento.

En otra realización, si el otro agente terapéutico es el interferón alfa 2b pegilado PEG-INTRON (comercialmente disponible de Schering-Plough Corp.), este agente se administra por inyección subcutánea a 1,5 mcg/kg/semana, dentro de un intervalo de 40 a 150 mcg/semana, durante al menos 24 semanas.

En otra realización, si el otro agente terapéutico es el interferón alfa 2a ROFERON A (comercialmente disponible de Hoffmann-La Roche), este agente se administra por inyección subcutánea o intramuscular a 3 MUI (11,1 mcg/ml)/TIW durante al menos 48 a 52 semanas, o alternativamente 6 MUI/TIW durante 12 semanas seguido de 3 MUI/TIW durante 36 semanas.

En otra realización, si el otro agente terapéutico es el interferón alfa 2a PEGilado PEGASYS (comercialmente disponible de Hoffmann-La Roche), este agente se administra por inyección subcutánea a 180 mcg/1 ml o 180 mcg/0,5 ml una vez a la semana durante al menos 24 semanas.

En otra realización, si el otro agente terapéutico es el interferón alfacon-1 INFERGEN (comercialmente disponible de Amgen), este agente se administra por inyección subcutánea a 9 mcg/TIW durante 24 semanas para la primera vez de tratamiento y hasta 15 mcg/TIW durante 24 semanas para tratamiento no sensible o de recaída.

En otra realización, si el otro agente terapéutico es ribavirina (comercialmente disponible como ribavirina REBETOL de Schering-Plough o ribavirina COPEGUS de Hoffmann-La Roche), este agente se administra a una dosificación diaria de aproximadamente 600 a aproximadamente 1400 mg/día durante al menos 24 semanas.

Composiciones y administración

Los compuestos de la invención pueden usarse como productos químicos puros o como parte de una composición, tal como una composición farmacéutica. Por ejemplo, cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención pueden administrarse como un componente de una composición que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En las composiciones farmacéuticas y procedimientos de la presente invención, los principios activos se administrarán normalmente en mezcla con materiales de vehículo adecuados adecuadamente seleccionados con respecto a la forma prevista de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas (tanto rellenas de sólido, rellenas de semi-sólido como rellenas de líquido), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y de acuerdo con prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración por vía oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente de fármaco puede combinarse con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición inventiva. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración por vía oral.

Además, si se desea o necesita, aglutinantes, lubricantes, agentes de disgregación y agentes colorantes adecuados también pueden incorporarse en la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes aquí pueden mencionarse para su uso en estas formas de dosificación ácido bórico, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. También pueden incluirse edulcorantes y aromatizantes y conservantes cuando corresponda.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones y pueden incluir agua o disoluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral.

Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir disoluciones para administración intranasal.

5 Preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida para tanto administración oral como parenteral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.

10 Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero, y el principio activo se dispersa homogéneamente en su interior como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar y así solidifican.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones, y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como es convencional en la materia para este fin.

15 Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la tasa de liberación controlada de uno cualquiera o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antiinflamatoria y similares. Formas de dosificación adecuadas para liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de tasas de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y moldeadas en la forma de comprimido
20 o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

En una realización, el uno o más compuestos de la invención están en una forma adecuada para administración por vía oral.

En otra realización, el uno o más compuestos de la invención están en una forma adecuada para administración intravenosa.

25 En otra realización, el uno o más compuestos de la invención están en una forma adecuada para administración tópica.

En otra realización, el uno o más compuestos de la invención están en una forma adecuada para administración sublingual.

30 En una realización, una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención se formula en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

35 Las composiciones pueden prepararse según procedimientos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 99% del (de los) compuesto(s) de la invención en peso o volumen. En diversas realizaciones, las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 70% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60% del (de los) compuesto(s) de la invención en peso o volumen.

La cantidad de compuesto(s) de la invención en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg. En diversas realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, 100 mg a aproximadamente 200 mg, 500 mg a aproximadamente 2000 mg, 100 mg a aproximadamente 1000 mg, y 1 mg a aproximadamente 500 mg.

40 Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea. En una realización, la dosificación diaria se administra en una porción. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en dos dosis divididas durante un periodo de 24 horas. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en tres dosis divididas durante un periodo de 24 horas. En todavía otra realización, la dosificación diaria total se administra en cuatro dosis divididas durante un periodo de 24 horas.

45 La cantidad y frecuencia de administración del (de los) compuesto(s) de la invención se determinará según el criterio del profesional clínico adjunto considerando factores tales como edad, afección y tamaño del paciente, además de la gravedad de los síntomas que están tratándose. Generalmente, una dosificación diaria total del (de los) compuesto(s) de la invención oscila de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg por día, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la diana de la terapia, el paciente y la vía de administración. En una realización, la
50 dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis

5 divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 2000 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En todavía otra realización, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg/día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas.

10 Las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de aquellos descritos anteriormente. Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (i) al menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son un compuesto de la invención; y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que las cantidades en la composición son juntas eficaces para tratar una infección viral o un trastorno relacionado con un virus.

Kits

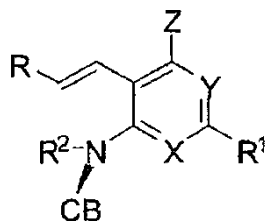
15 En otra realización, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una sal, solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de la invención, o una sal, solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional enumerado anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más componentes producen un efecto terapéutico deseado.

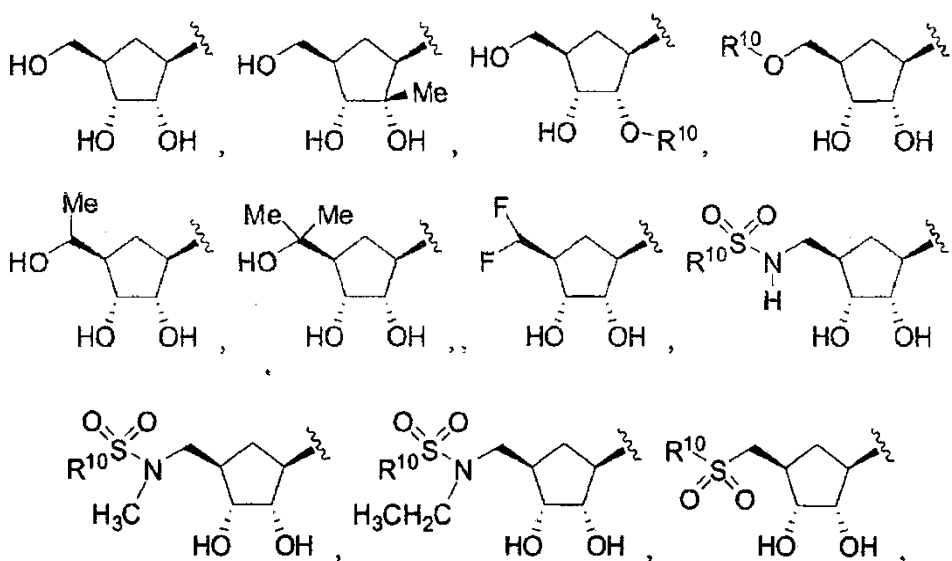
20 La presente invención no debe limitarse por las realizaciones específicas desveladas en los ejemplos que están previstos como ilustraciones de algunos aspectos de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de aquellas mostradas y descritas en la presente memoria, serán evidentes para aquellos expertos en la materia y pretenden encontrarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

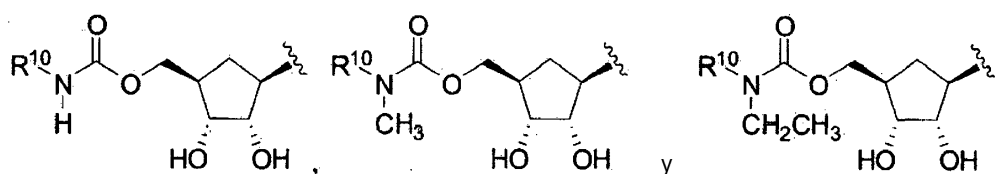
1. Un compuesto, o tautómero de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula (I.a.10.j):



5 en la que: CB es un resto seleccionado del grupo que consiste en:



y



10

en las que cada R¹⁰ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

X y Y son N;

R² es H;

Z está seleccionado del grupo que consiste en H, metilo y cloro;

15 R es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, -CN, -NH₂ y -NO₂,

o, alternativamente, R es heteroarilo sin sustituir o heteroarilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, cicloalquilo, halógeno, -CN, -NH₂ y -NO₂; y

20 R¹ es -NH₂;

en las que alquilo significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de uno a veinte átomos de carbono;

heteroarilo significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que tiene de 5 a 14 átomos de anillo en el que uno o más de los átomos de anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre;

cicloalquilo significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que contiene de 3 a 10 átomos de carbono;

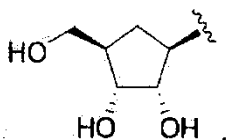
- 5 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o tautómero de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que:

R es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, -CN, -NH₂ y -NO₂,

- 10 o, alternativamente, R es piridilo sin sustituir o piridilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, -CN, -NH₂ y -NO₂;

R¹ es -NH₂; y

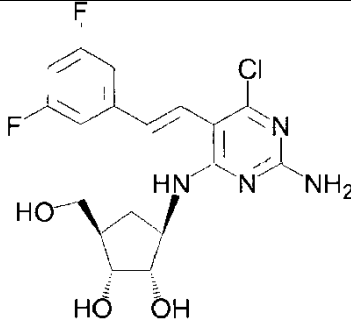
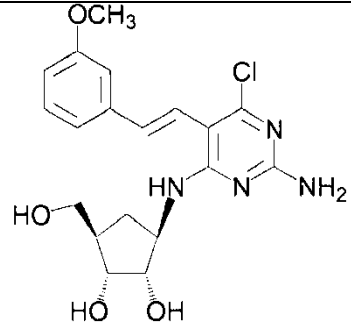
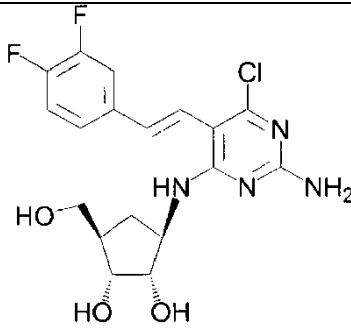
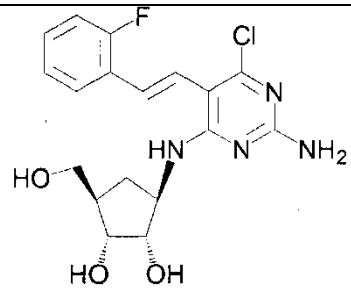
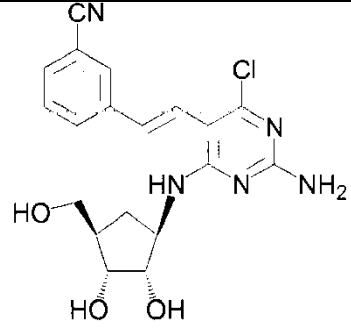
CB es un resto que tiene una fórmula:



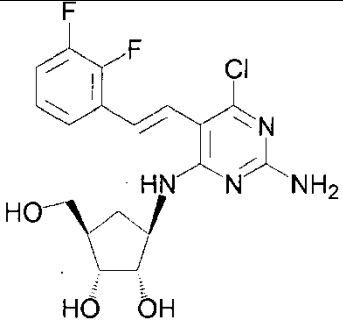
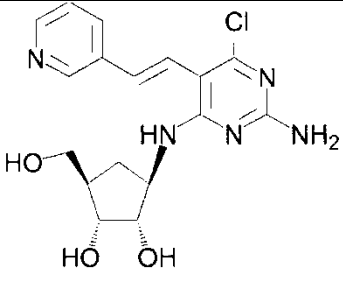
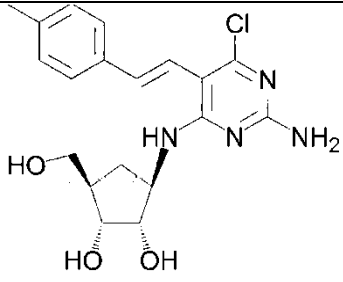
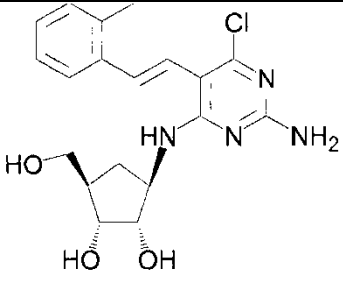
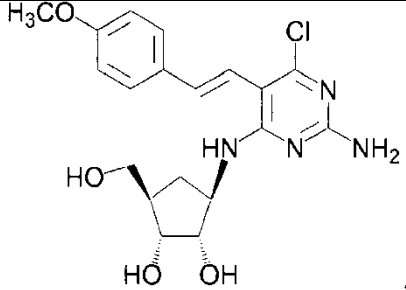
- 15 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o tautómero de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, dicho compuesto seleccionado de:

Comp nº	Estructura
1	
2	
3	

(continuación)

Comp nº	Estructura
4	
5	
6	
7	
8	

(continuación)

Comp nº	Estructura
9	
11	
12	
13	
14	

4. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o tautómero de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

5. Una combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o tautómero de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de: un inhibidor de polimerasa del VHC, un interferón, un inhibidor de la replicación viral, un agente antisentido, una vacuna terapéutica, un inhibidor de proteasa viral, un inhibidor de la producción de viriones, un agente inmunosupresor, un anticuerpo antiviral, un inhibidor de CYP-450, un potenciador antiviral y un sensibilizador antiviral.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un tautómero del mismo de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano por terapia.
7. Un compuesto, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable para su uso según la reivindicación 6 en el que la terapia es el tratamiento de una infección viral o trastorno relacionado con un virus, tal como infección por el VHC.
8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un tautómero de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral o trastorno relacionado con un virus, tal como infección por el VHC.