

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 265**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/10** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11725838 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2576534**

54 Título: **Profármacos carbanucleosídicos 1'-sustituidos para tratamiento antivírico**

30 Prioridad:

**26.05.2011 US 201113117060**

**10.06.2010 US 353351 P**

**28.05.2010 US 349597 P**

**20.07.2010 US 366041 P**

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

**05.06.2014**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**

**333 Lakeside Drive**

**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CHO, AESOP;**

**KIM, CHOUNG, U.;**

**RAY, ADRIAN, S. y**

**ZHANG, LIJUN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 465 265 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

Profármacos carbanucleosídicos 1'-sustituidos para tratamiento antivírico

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se refiere en general a compuestos con actividad antivírica, lo más particularmente a profármacos de inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de virus de la hepatitis C.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El virus de la hepatitis C (HCV) es una causa importante de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. *et al.* J. Hepatol. 32: 98-112, 2000) y puede conducir a fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Cale, P., Gastroenterology Clin. Biol. 2009, 33, 958). Un enfoque significativo de la investigación antivírica actual está dirigido hacia el desarrollo de procedimientos mejorados de tratamiento de infecciones crónicas por HCV en seres humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., *et al.*, J. Med. Chem. 2005,48, 1-20; Maradpour, D.; *et al.*, Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Se revisan una serie de tratamientos de HCV por Dymock *et al.* en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11: 2; 79-95 (2000).

15 Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivíricos, ribavirina, un análogo nucleosídico, e interferón alfa ( $\alpha$ ) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas por HCV en seres humanos. La ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN vírico, tiene una toxicidad significativa y es conocida por inducir anemia. Se ha reseñado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en la gestión de hepatitis C crónica (Scott, L. J., *et al.* Drugs 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes administrados con este tratamiento muestran un beneficio persistente. Otras solicitudes de patente que dan a conocer el uso de análogos nucleosídicos para tratar virus de la hepatitis C incluyen los documentos WO 01/32153, WO 01160315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, W02008/089105 y W02008/141079, pero no se han puesto a disposición todavía para pacientes tratamientos adicionales para infecciones por HCV. Por lo tanto, se necesitan urgentemente fármacos que tengan propiedades antivíricas y farmacocinéticas mejoradas con actividad potenciada contra el desarrollo de resistencia a HCV, biodisponibilidad oral mejorada, mayor eficacia, menos efectos secundarios indeseables y una semivida eficaz prolongada *in vivo* (De Francesco, R. *et al.* (2003) Antiviral Research 58: 1-16).

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

25 Se ha estudiado extensamente la inhibición de la replicación vírica por nucleósidos (De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22: 73-89) incluyendo nucleósidos que inhiben RdRp. En general, la actividad antivírica de estos nucleósidos se atribuye a la conversión de los nucleósidos en sus trifosfatos de nucleósido (NTP), que actúan como inhibidores de ADN y ARN polimerasas o como terminadores de cadena después de la incorporación a la hebra de ADN o ARN vírico que se alarga. Sin embargo, muchos NTP carecen de una especificidad adecuada por las polimerasas víricas en comparación con las polimerasas del hospedador y, como resultado, causan una toxicidad sustancial. Esto ha conducido a esfuerzos para modificar las estructuras básicas de los nucleósidos para conseguir una mayor selectividad, pero muchas de las modificaciones estructurales han comprometido simultáneamente la producción de NTP en las células (Yamanaka, Antimicrob. Agents Chemother. 1999: 190-193).

30 La mala conversión de nucleósido en NTP puede atribuirse a menudo a la incapacidad de las nucleósido cinasas de convertir el nucleósido en 5'-monofosfato de nucleósido (NMP). Se han usado profármacos de NMP para superar la mala actividad nucleósido cinasa (Schultz, Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 885). Entre estos profármacos, se ha reseñado que los fosforamidatos de NMP aumentan las concentraciones intracelulares de NTP en comparación con el nucleósido solo (McGuigan, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052). Sin embargo, estos profármacos de NMP son sustratos para esterases y fosfodiesterasas en la sangre y otros tejidos corporales, que pueden escindir el profármaco a una molécula cargada o al nucleósido, respectivamente. La molécula cargada es entonces impermeable al órgano o célula diana y el nucleósido se fosforila poco intracelularmente.

35 El desarrollo de un profármaco de NMP no tóxico altamente eficaz es en gran medida un ejercicio de prueba y error impredecible que requiere equilibrar la estabilidad del profármaco de NMP en la sangre con la capacidad del profármaco de alcanzar un órgano o célula diana, de ser absorbido o captado activamente por la célula diana, de ser escindido eficazmente a NMP intracelularmente y de ser convertido posteriormente en un NTP que sea selectivo de la inhibición de la polimerasa vírica (Perrone, J. Med. Chem. 2007, 50, 1840-49; Gardelli, J. Med. Chem. 2009, 52, 5394-5407). Para el caso de un inhibidor de RdRp eficaz oral para tratar infección por HCV, el profármaco de NMP tendría que ser químicamente estable en las condiciones del tracto intestinal superior, absorberse eficazmente por el

tracto intestinal, sobrevivir a las muchas esterases de las células intestinales y la sangre, extraerse eficazmente por hepatocitos y escindirse a NMP y convertirse posteriormente en hepatocitos en un NTP que sea específico de inhibición de la polimerasa NS5B de HCV.

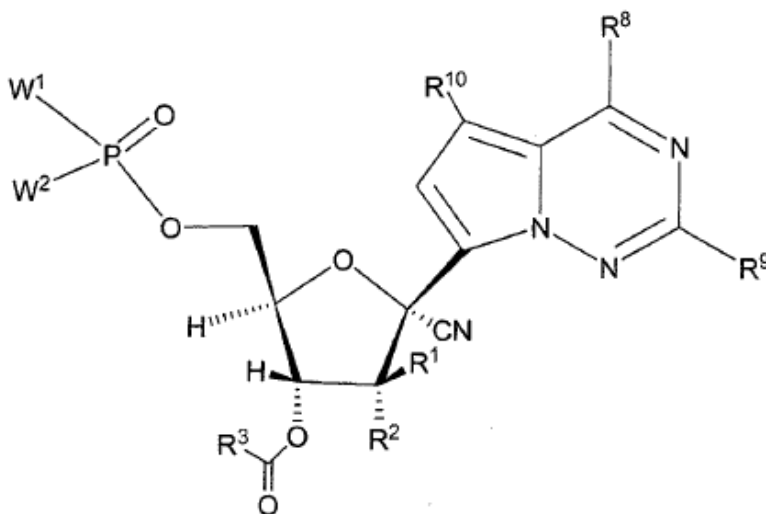
5 Se han dado a conocer ciertos ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina y [1,2,4]triazolo[4,3-*f*][1,2,4]triazina en *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15 (1-3), 793-807; *Tetrahedron. Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 11985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 253(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1999, 20, 2929-2936 y *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Sin embargo, estos compuestos no se han dado a conocer como útiles para el  
10 tratamiento de HCV. Babu, Y. S., W02008/089105 y W02008/141079 dan a conocer ribósidos de nucleobases de pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina con actividad antivírica anti-HCV y actividad anti-RdRp.

Butler, *et al.*, documento W02009132135, dan a conocer ribósidos 1'-sustituídos y profármacos que comprenden nucleobases de pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina que tienen actividad anti-HCV y anti-RdRp, pero no dan a conocer especies de derivados 3'-O-acilados de esos ribósidos ni las propiedades esperadas de dichos derivados.

## 15 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos que inhiben el virus de la hepatitis C. La invención comprende también compuestos que inhiben ácido nucleico polimerasas víricas, particularmente ARN polimerasa dependiente de ARN de HCV (RdRp), en lugar de ácido nucleico polimerasas celulares. Los compuestos son profármacos de monofosfatos de nucleósido que, cuando se administran a animales, se extraen eficazmente por el hígado y se convierten  
20 intracelularmente en trifosfatos de nucleósido. Los presentes compuestos se extraen por el hígado y se convierten en trifosfatos de nucleósido sorprendentemente de forma más eficaz que los compuestos dados a conocer por Butler, *et al.*, documento W02009132135. La extracción potenciada por el hígado limita así la exposición de tejido no diana a los profármacos y monofosfatos de nucleósido. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para tratar infecciones por HCV en seres humanos y otros animales.

25 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

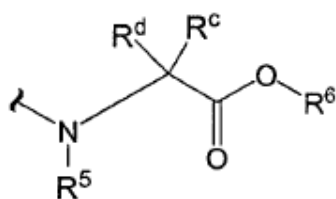
30 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es OH u -OC(O)R<sup>3</sup>;

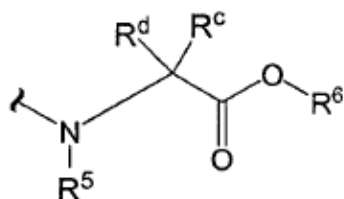
cada R<sup>3</sup> es independientemente H, OR<sup>4</sup>, NH(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>4</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

35 cada R<sup>a</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>6</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo;

uno de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es



y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  o



;

5 cada  $R^c$ ,  $R^d$  o  $R^5$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_8$ , alqueniilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo;

cada  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{11})OR^{11}$ ,  $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ ,  $N_3$ ,  $NO$ ,  $NO_2$ ,  $CHO$ ,  $CN$ ,  $-CH(=NR^{11})$ ,  $-CH=NNHR^{11}$ ,  $-CH=N(OR^{11})$ ,  $-CH(OR^{11})_2$ ,  $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(=O)OR^{11}$ , alquilo  $C_1-C_8$ , alqueniilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-S(O)_n$ -alquilo  $C_1-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ ;

10 cada  $n$  es independientemente 0, 1, o 2;

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

15 cada  $R^{11}$  o  $R^{12}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_8$ , alqueniilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-S(O)_n$ -alquilo  $C_1-C_8$ , o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , tomados conjuntamente con un nitrógeno con el que están ambos enlazados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  o  $-NR^a-$ ; y

20 en la que cada alquilo  $C_1-C_8$ , alqueniilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo de  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$  o  $R^{12}$  está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, hidroxilo,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ .

25 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, seudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula I con actividad contra virus HCV infecciosos. Sin desear ligarse a una teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN vírico e inhibir por tanto la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados por un virus humano tal como de la hepatitis C.

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

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

35 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

40 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores

nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV.

5 En otra realización, la presente solicitud proporciona un procedimiento de inhibición de polimerasa de HCV, que comprende poner en contacto una célula infectada por HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un procedimiento de inhibición de la polimerasa de HCV, que comprende poner en contacto una célula infectada por HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

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

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

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

20 En otro aspecto, la invención proporciona también un procedimiento de inhibición de HCV que comprende administrar a un mamífero infectado con HCV una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz para inhibir la replicación de HCV en células infectadas de dicho mamífero.

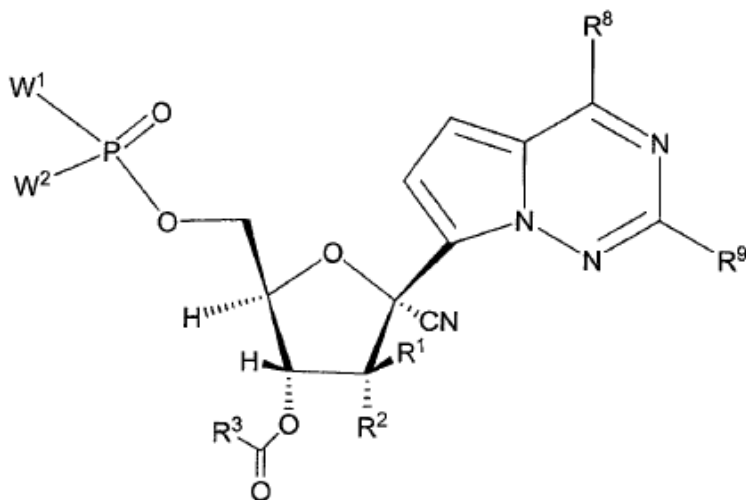
En otro aspecto, la invención proporciona también procesos e intermedios novedosos dados a conocer en la presente memoria que son útiles para preparar compuestos de fórmula I de la invención.

25 En otros aspectos, se proporcionan procedimientos novedosos de síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y ensayo de los compuestos de esta invención.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES EJEMPLARES

30 Se hará referencia ahora con detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización, los compuestos de fórmula I se representan por la fórmula II:



35 Fórmula II

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que:

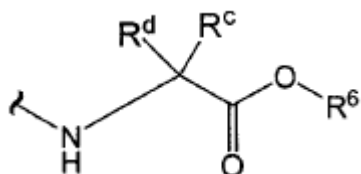
R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es OH u -OC(O)R<sup>3</sup>;

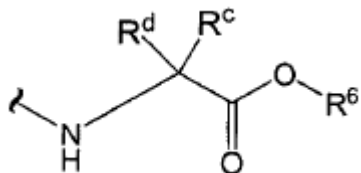
5 cada R<sup>3</sup> es independientemente H, OR<sup>4</sup>, NH(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>4</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>6</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo;

uno de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es



10 y el otro de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es OR<sup>4</sup> o



cada R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo;

cada R<sup>8</sup> es halógeno, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>11</sup>)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, OR<sup>11</sup> o SR<sup>11</sup>;

15 cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada R<sup>9</sup> es independientemente H, halógeno, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>11</sup>)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N<sub>3</sub>, OR<sup>11</sup> o SR<sup>11</sup>;

20 cada R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados junto con un nitrógeno con el que están ambos enlazados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>a</sup>-; y

25 en la que cada alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN, N<sub>3</sub>, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, NH(R<sup>a</sup>), NH<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH(R<sup>a</sup>), C(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NH(R<sup>a</sup>), OC(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(R<sup>a</sup>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup> o R<sup>a</sup>.

En una realización de fórmula II, R<sup>1</sup> es H. En otra realización de fórmula II, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización de fórmula II, R<sup>1</sup> es metilo. En otra realización de fórmula II, R<sup>1</sup> es alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización de fórmula II, R<sup>1</sup> es etenilo. En otra realización de fórmula II, R<sup>1</sup> es alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización de fórmula II, R<sup>1</sup> es etinilo.

30 En una realización de fórmula II, R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es H. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es etenilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es etinilo.

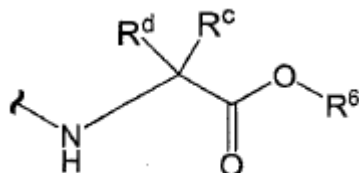
En una realización de fórmula II, R<sup>2</sup> es -OC(O)R<sup>3</sup>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es H.

35 En una realización de fórmula II, cada R<sup>3</sup> es independientemente H, OR<sup>4</sup>, NH(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o SR<sup>4</sup>.

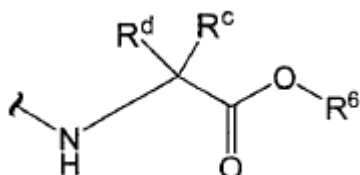
En una realización de fórmula II, cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto, cada R<sup>3</sup> es

independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y R<sup>1</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es -OC(O)R<sup>3</sup>.

En otra realización de fórmula II, cada W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> es independientemente

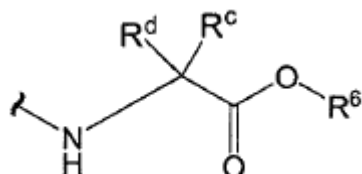


En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada



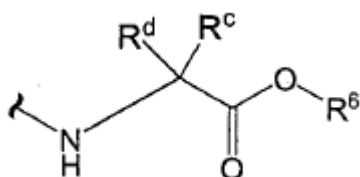
comprende un éster de α-aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En otra realización de fórmula II, cada W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> es independientemente



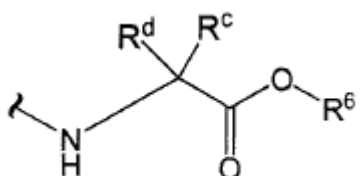
y cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es

independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada



comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

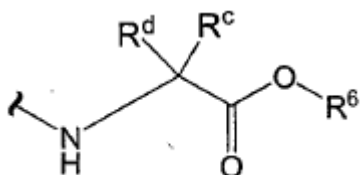
5 En una realización de fórmula II, cada W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> es independientemente



y cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>6</sup> es 2-propilo. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada R<sup>c</sup> es H y cada R<sup>d</sup> es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es H. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>2</sup> es OH y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es OH y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada

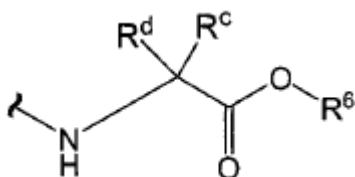
10

15



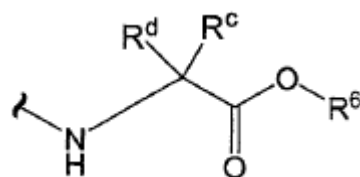
comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula II, uno de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es OR<sup>4</sup> y el otro de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es



20 En otro aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN, N<sub>3</sub>, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, NH(R<sup>a</sup>), NH<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH(R<sup>a</sup>), C(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NH(R<sup>a</sup>), OC(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(R<sup>a</sup>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup> o R<sup>a</sup>. En otro aspecto de esta realización, cada

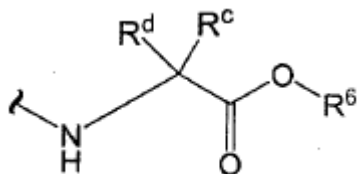
25



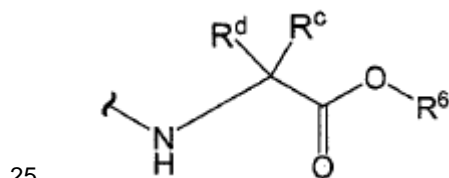


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula II, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

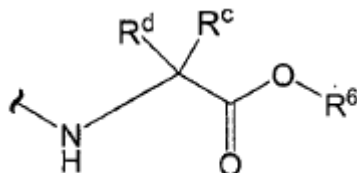


5 en la que  $R^4$  es fenilo no sustituido. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es H. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$  y  $R^2$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ ,  $R^2$  es OH y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo y  $R^2$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo,  $R^2$  es OH y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  o  $R^d$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  y  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  y  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada

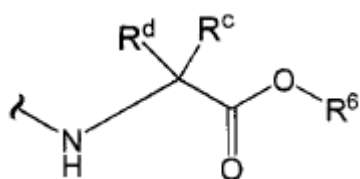


25 comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula II, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

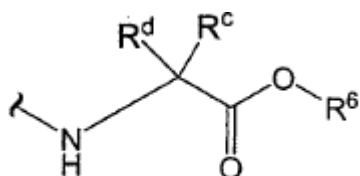


30 en la que uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en el que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en el que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es H. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$  y  $R^2$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ ,  $R^2$  es OH y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo y  $R^2$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo,  $R^2$  es OH y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada

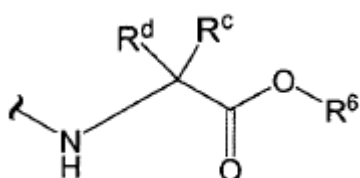


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula II, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

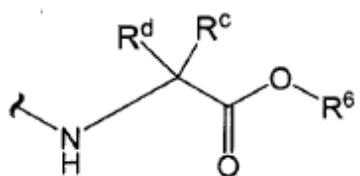


- 5 en la que  $R^4$  es fenilo no sustituido, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S y la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R y la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es H. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$  y  $R^2$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ ,  $R^2$  es OH y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo y  $R^2$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es metilo,  $R^2$  es OH y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada



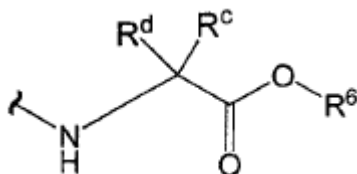
- 20 comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula II, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es



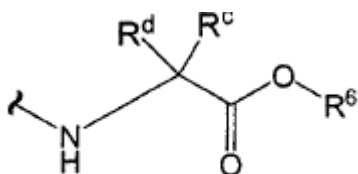
- 25 en la que  $R^4$  es fenilo no sustituido y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$  o carbocicliclilo  $C_4-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$

es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada



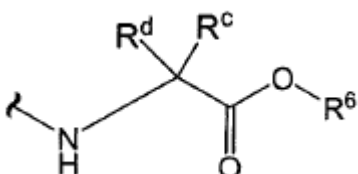
5 comprende un éster de α-aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula II, uno de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es OR<sup>4</sup> y el otro de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es



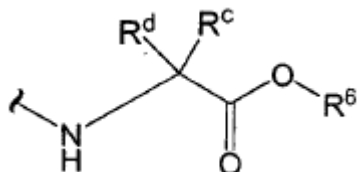
10 en la que uno de R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es H y el otro de R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es metilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>6</sup> es alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización, R<sup>6</sup> es 2-propilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN, N<sub>3</sub>, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, NH(R<sup>a</sup>), NH<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH(R<sup>a</sup>), C(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NH(R<sup>a</sup>), OC(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(R<sup>a</sup>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup> o R<sup>a</sup>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es H. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>2</sup> es OH y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es OH y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada

20



comprende un éster de α-aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

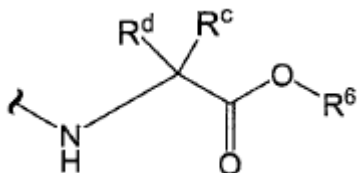
En una realización de fórmula II, uno de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es OR<sup>4</sup> y el otro de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es



25 en la que R<sup>4</sup> es fenilo no sustituido, uno de R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es H y el otro de R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es metilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>6</sup> es alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización, R<sup>6</sup> es 2-propilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es H. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>2</sup> es OH y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es OH. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es OH y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, R<sup>8</sup> es halógeno, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OR<sup>11</sup> o SR<sup>11</sup>. En otro aspecto de esta realización,

30

- 5  $R^8$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $OH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $SH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $H$ , halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $H$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NR^{11}R^{12}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $OH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $SH$ . En otro aspecto de esta realización, cada

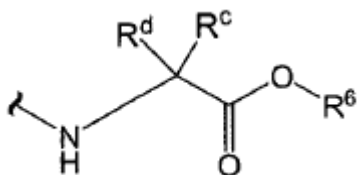


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

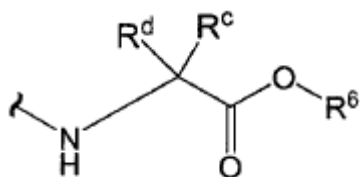
- 10 En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $OH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $SH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $H$ , halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $H$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NR^{11}R^{12}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $OH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $SH$ .

- 20 En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es  $NH_2$  y  $R^9$  es  $H$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es  $H$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alqueno  $C_2-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquino  $C_2-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^2$  es  $OH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^2$  es  $OH$  y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es  $H$  y cada  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es  $H$  y cada  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono al que cada uno de dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es  $S$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es  $H$  y cada  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono al que cada uno de dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es  $R$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ .

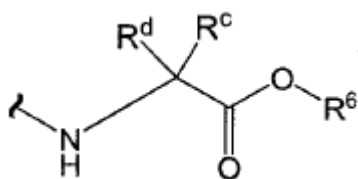
- 30 En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es  $NH_2$ ,  $R^9$  es  $H$  y  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^2$  es  $OH$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^2$  es  $OH$  y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^6$  es independientemente alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización, cada  $W^1$  y  $W^2$  es independientemente



En otro aspecto de esta realización, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  y  $W^2$  es

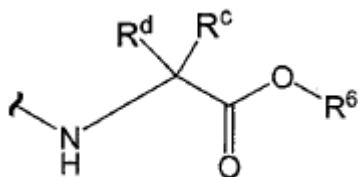


- 35 En otro aspecto de esta realización, cada

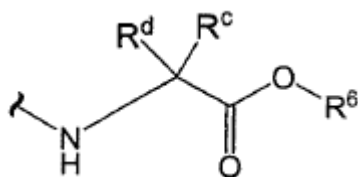


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es  $NH_2$ ,  $R^9$  es H y uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

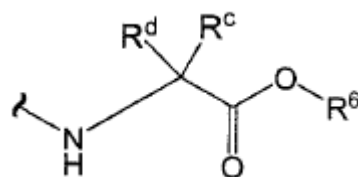


- 5 En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono al que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada
- 10

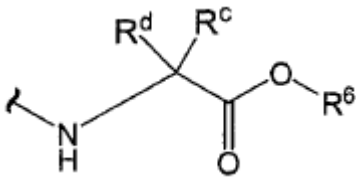


- 15 comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es  $NH_2$ ,  $R^9$  es H,  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_8$  y uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es



- 20 En otro aspecto de esta realización,  $R^2$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^2$  es OH y  $R^3$  es alquilo  $C_1$ - $C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es alquilo  $C_1$ - $C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada
- 25



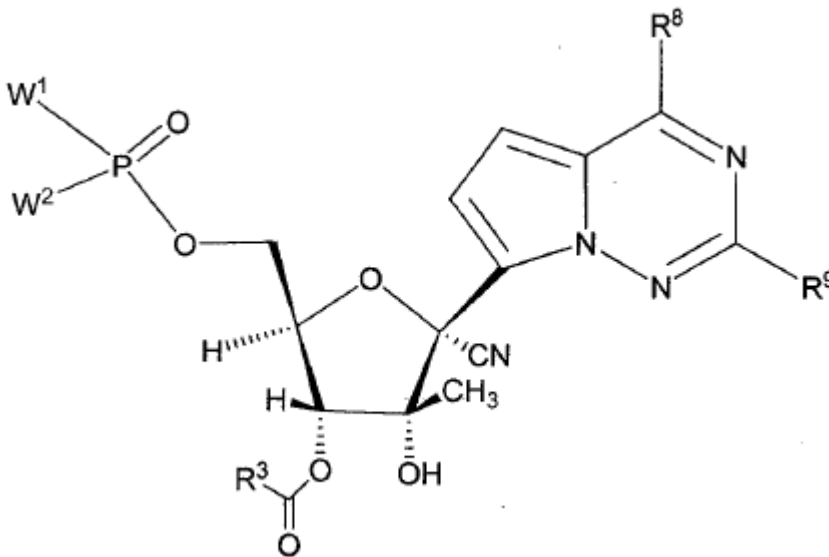
comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es  $NH_2$  y  $R^9$  es  $NH_2$ .

En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es OH y  $R^9$  es  $NH_2$ .

5 En otra realización de fórmula II,  $R^8$  es OH y  $R^9$  es OH.

En otra realización, los compuestos de fórmula I se representan por la fórmula III:



Fórmula III

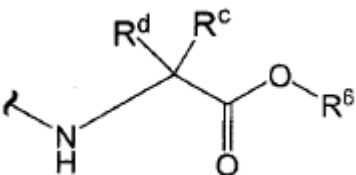
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos;

10 en la que:

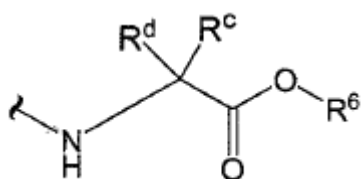
$R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  o  $R^9$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterociclilo o heteroarilo;

15 uno de  $W^1$  o  $W^2$  es



y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  o



cada  $R^c$  o  $R^d$  es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heterocicliclilo o heteroarilo;

cada  $R^d$  es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo;

5 cada  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{11})OR^{11}$ ,  $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ ,  $N_3$ ,  $-S(O)_n$ -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ ;

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

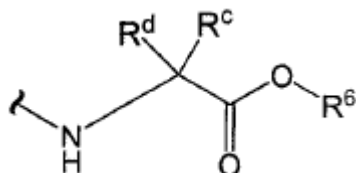
cada  $R^9$  es independientemente H, halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{11})OR^{11}$ ,  $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ ,  $N_3$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ ,

10 cada  $R^{11}$  o  $R^{12}$  es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicliclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  $-S(O)_n$ -alquilo C<sub>1-8</sub> o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , tomados conjuntamente con un nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  o  $-NR^a-$ ; y

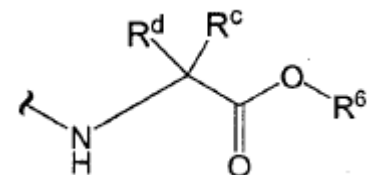
15 en los que cada alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicliclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo de  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$  o  $R^{12}$  está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ .

20 En una realización de fórmula III,  $R^3$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o carbocicliclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización de fórmula III,  $R^3$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización de fórmula III,  $R^3$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en la que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con  $NH_2$ .

En una realización de fórmula III, cada  $W^1$  y  $W^2$  es independientemente

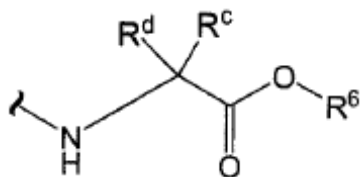


25 En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  o  $R^d$  es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicliclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicliclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicliclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicliclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada

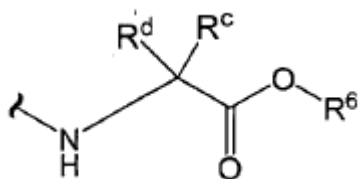


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En otra realización de fórmula III, cada  $W^1$  y  $W^2$  es independientemente

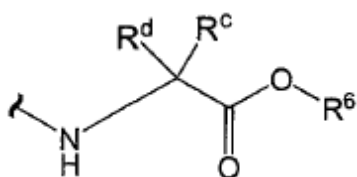


- 5 y cada  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$  o carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  o  $R^d$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterocicclilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterocicclilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterocicclilo o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterocicclilo o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterocicclilo o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterocicclilo o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada

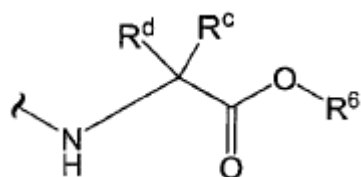


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula III, cada  $W^1$  y  $W^2$  es independientemente



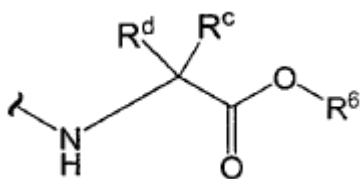
- 25 y cada  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^6$  es independientemente alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^6$  es 2-propilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono al que dicho  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono al que dicho  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, cada



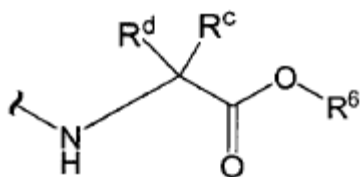
comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula III, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es



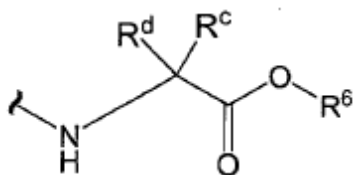


- 5 En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenoilo  $C_2-C_8$ , alquiniilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización, cada

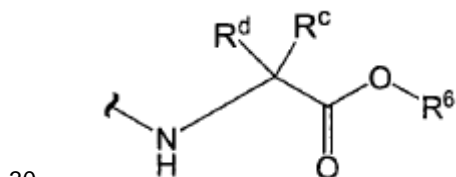


- 10 comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula III, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

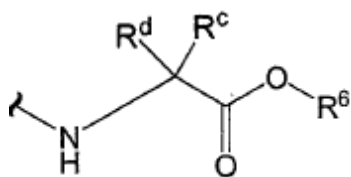


- 15 en la que  $R^4$  es fenilo no sustituido. En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  o  $R^d$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenoilo  $C_2-C_8$ , alquiniilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenoilo  $C_2-C_8$ , alquiniilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenoilo  $C_2-C_8$ , alquiniilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterocicliclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada

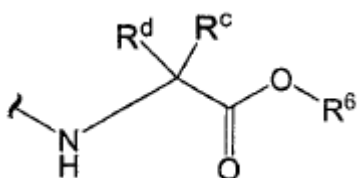


- comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula III, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

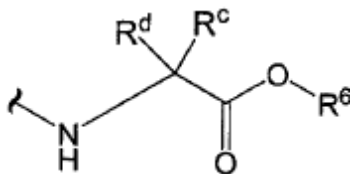


- 5 en la que uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada



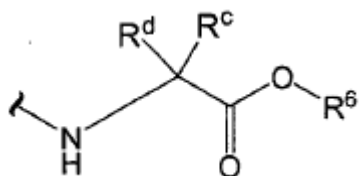
comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula III, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es



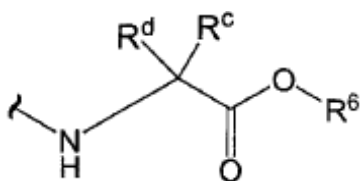
- 15 en la que  $R^4$  es fenilo no sustituido, uno de  $R^c$  y  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S y la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R y la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada

25

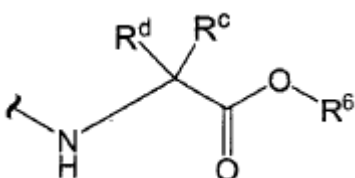


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula III, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

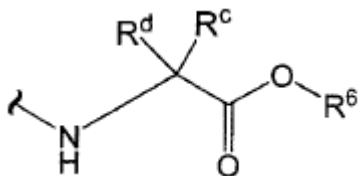


- 5 en la que  $R^4$  es fenilo no sustituido y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$  o carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, un de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , en el que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ , en el que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada

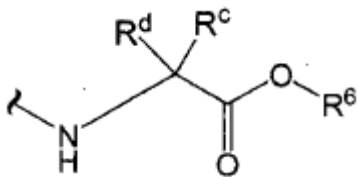


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

- 20 En una realización de fórmula III, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

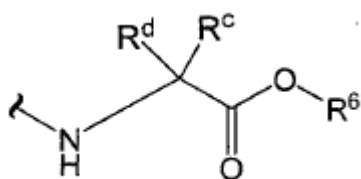


- 25 en la que uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es 2-propilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada

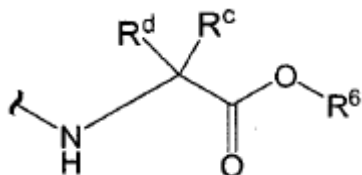


comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En una realización de fórmula III, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es



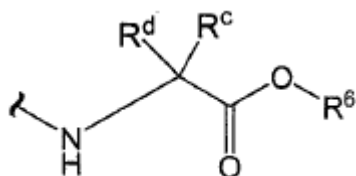
5 en la que  $R^4$  es fenilo no sustituido, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es alquilo secundario. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  es 2-propilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es SH. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es H, halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es H. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NR^{11}R^{12}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es SH. En otro aspecto de esta realización, cada



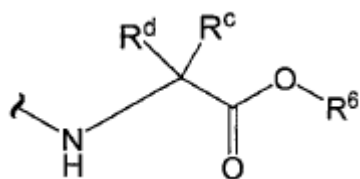
comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

20 En otra realización de fórmula III,  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es SH. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es H, halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es H. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es halógeno. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NR^{11}R^{12}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es OH. En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^9$  es SH.

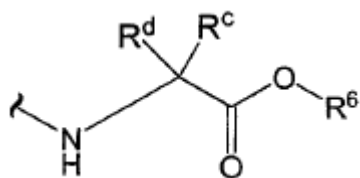
30 En otra realización de fórmula III,  $R^8$  es  $NH_2$  y  $R^9$  es H. En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono al que cada  $R^c$  y  $R^d$  se unen es S. En otro aspecto de esta realización, cada  $R^c$  es H y cada  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono al que cada  $R^c$  y  $R^d$  se unen es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización, cada  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ . En otra realización de esta realización, cada  $R^6$  es independientemente alquilo secundario. En otra otro aspecto de esta realización, cada  $W^1$  y  $W^2$  es independientemente



En otro aspecto de esta realización, uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es

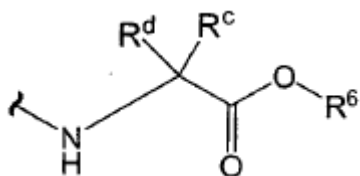


En otro aspecto de esta realización, cada



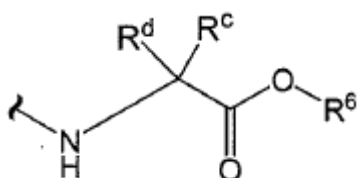
comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

- 5 En otra realización de fórmula III,  $R^8$  es  $NH_2$ ,  $R^9$  es H y uno de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es



En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es S. En otro aspecto de esta realización, uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es metilo, en los que la quiralidad del carbono con el que dichos  $R^c$  y  $R^d$  están enlazados es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, cada

15



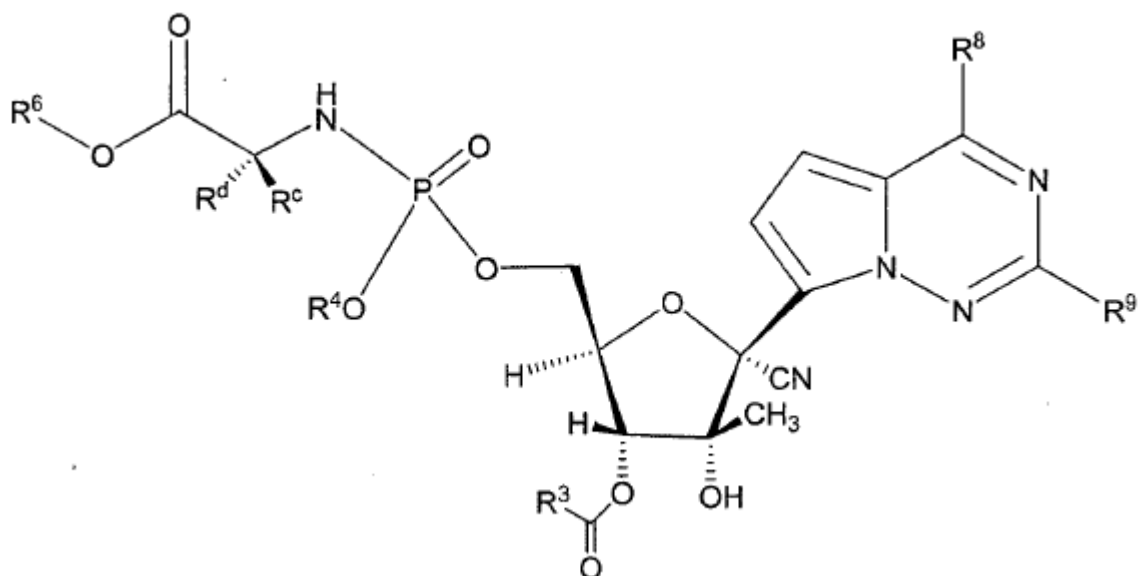
comprende un éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno.

En otra realización de fórmula III,  $R^8$  es  $NH_2$  y  $R^9$  es  $NH_2$ .

En otra realización de fórmula III,  $R^8$  es OH y  $R^9$  es  $NH_2$ .

- 20 En otra realización de fórmula III,  $R^8$  es OH y  $R^9$  es OH.

En otra realización, los compuestos de fórmula I se representan por la fórmula IV:



Fórmula IV

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que

5  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$  o carbociclicilalquilo  $C_4-C_8$ ;

cada  $R^a$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclicilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclicilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo;

cada  $R^c$  o  $R^d$  es independientemente H o metilo;

$R^4$  es arilo  $C_6-C_{20}$ ;

10  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$  o carbociclicilalquilo  $C_4-C_8$ ;

cada  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{11})OR^{11}$ ,  $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ ,  $N_3$ ,  $-S(O)_n$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ ;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada  $R^9$  es independientemente H, halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{11})OR^{11}$ ,  $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ ,  $N_3$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ ;

15 cada  $R^{11}$  o  $R^{12}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclicilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclicilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-S(O)_n$ -alquilo  $C_1-C_8$ , o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , tomados conjuntamente con un nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  o  $-NR^a-$ ; y

20 en la que cada alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbociclicilalquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclicilalquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$  o  $R^{12}$  está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ .

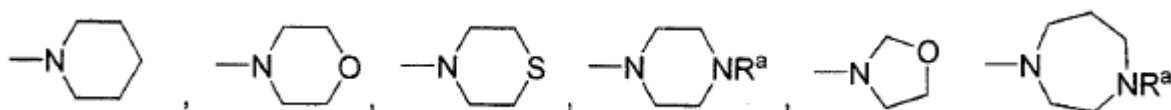
25 En una realización de fórmula IV,  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^3$  es 2-propilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^c$  es metilo y  $R^d$  es H. En otro aspecto de esta realización,  $R^c$  es metilo,  $R^d$  es H y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización,  $R^c$  es metilo,  $R^d$  es H y la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^c$  es H y  $R^d$  es metilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^c$  es H,  $R^d$  es metilo y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización,  $R^c$  es H,  $R^d$  es metilo y la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN,  $N_3$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $NH(R^a)$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)N(R^a)_2$ ,  $C(O)NH(R^a)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(R^a)_2$ ,  $OC(O)NH(R^a)$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $S(O)_nR^a$ ,  $S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $S(O)_2NH(R^a)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $OR^a$  o  $R^a$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^4$  es fenilo no sustituido. En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $NH_2$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^8$  es  $OR^{11}$ . En otro aspecto de



en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN, N<sub>3</sub>, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, NH(R<sup>a</sup>), NH<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH(R<sup>a</sup>), C(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NH(R<sup>a</sup>), OC(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(R<sup>a</sup>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup> o R<sup>a</sup>. En otro aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es fenilo no sustituido. En otro aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es fenilo no sustituido y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son 2-propilo, R<sup>4</sup> es fenilo no sustituido y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son 2-propilo, R<sup>4</sup> es fenilo no sustituido y la quiralidad en el fósforo es R. En otro aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son 2-propilo, R<sup>c</sup> es metilo y R<sup>d</sup> es H. En otro aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son 2-propilo, R<sup>c</sup> es metilo, R<sup>d</sup> es H y la quiralidad en el fósforo es S. En otro aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son 2-propilo, R<sup>c</sup> es metilo, R<sup>d</sup> es H y la quiralidad en el fósforo es R.

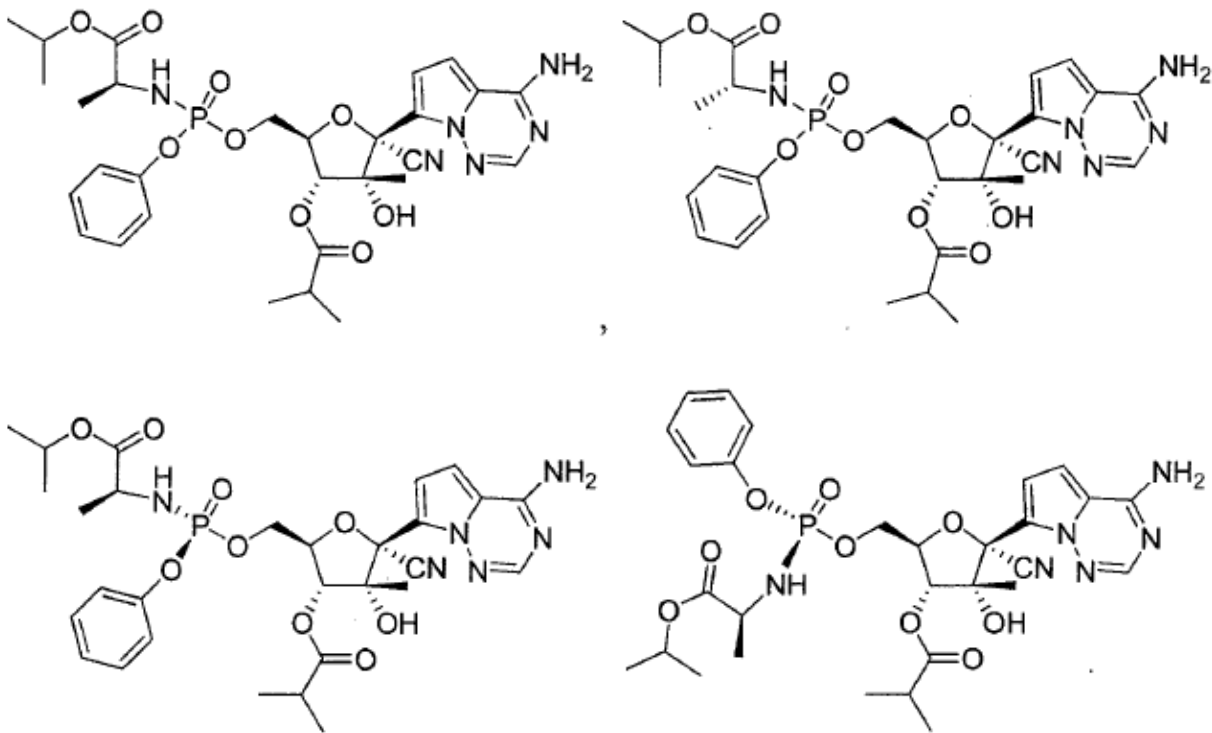
En otra realización de fórmula IV, R<sup>8</sup> es OH y R<sup>9</sup> es OH.

En una realización de fórmulas I-IV, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados conjuntamente con un nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en el que cualquier átomo de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S- o -NR<sup>a</sup>-. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, el resto NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> puede representarse por los heterociclos:

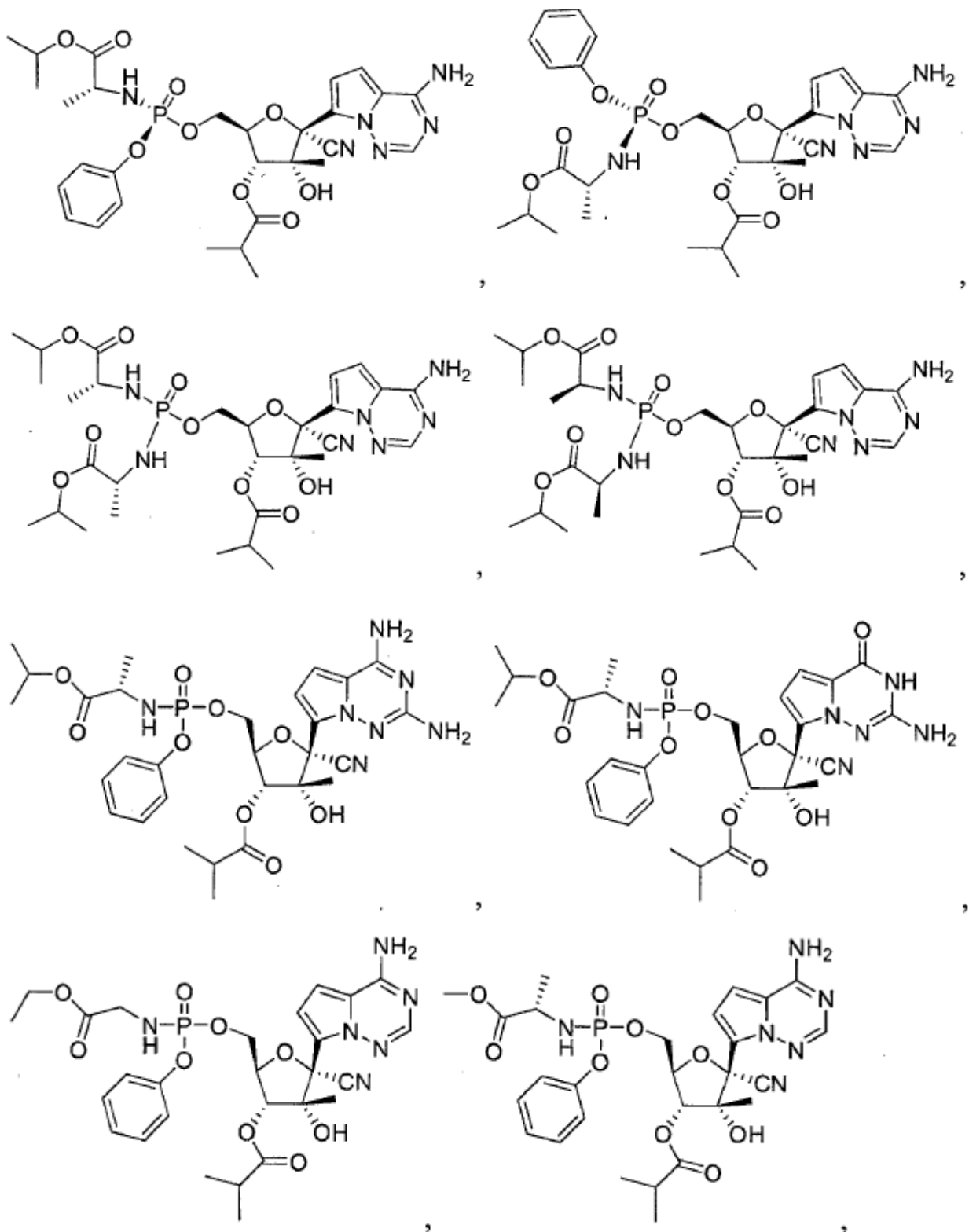


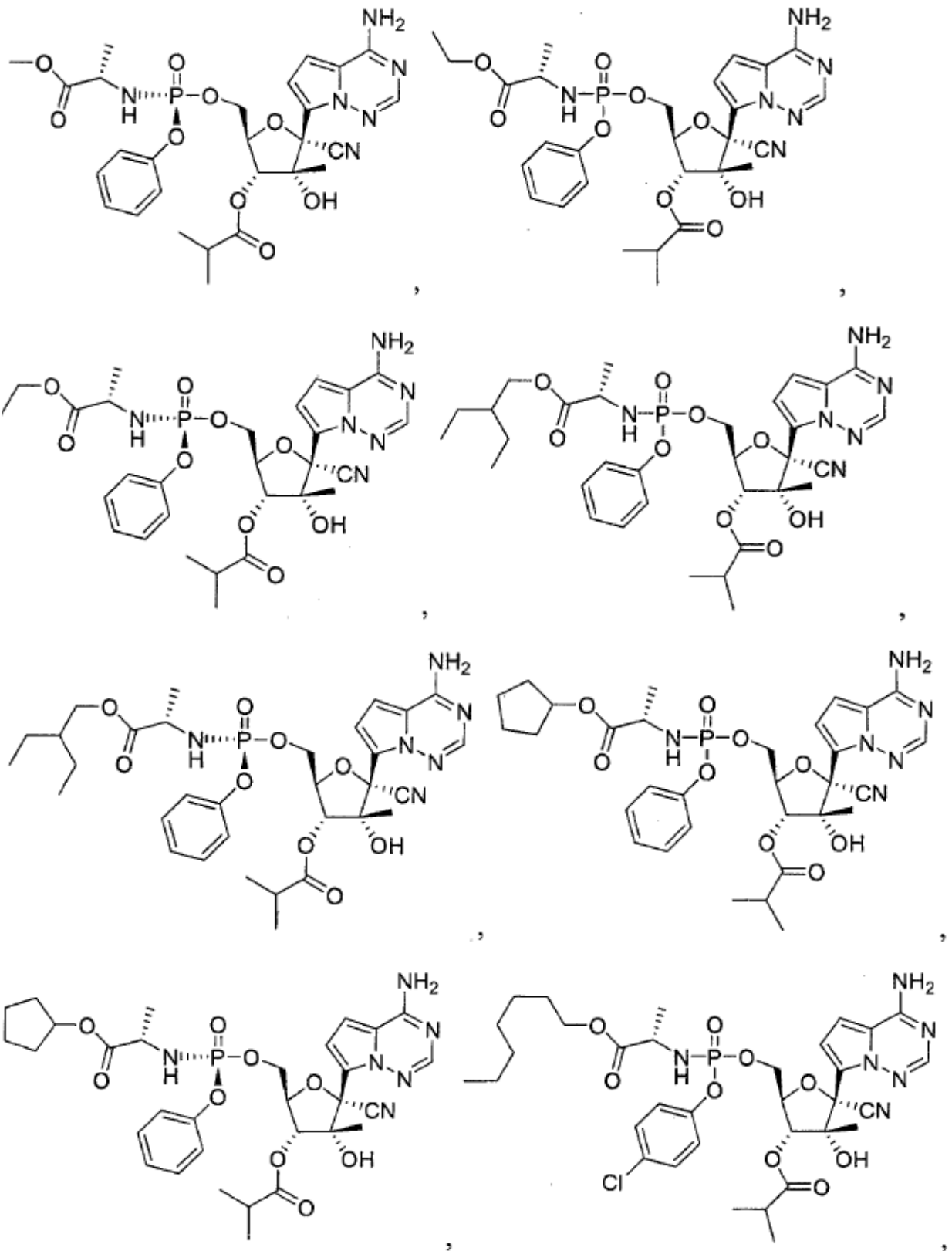
y similares.

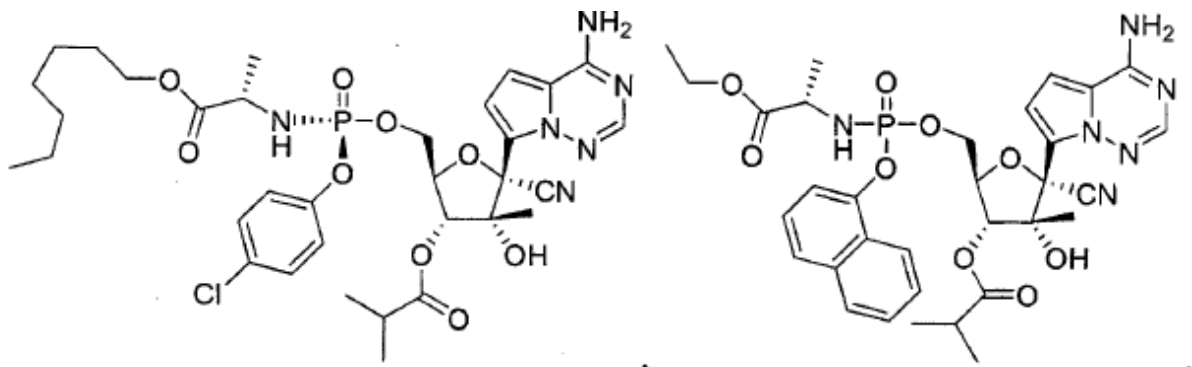
En otra realización, las fórmulas I-IV son un compuesto seleccionado del grupo consistente en





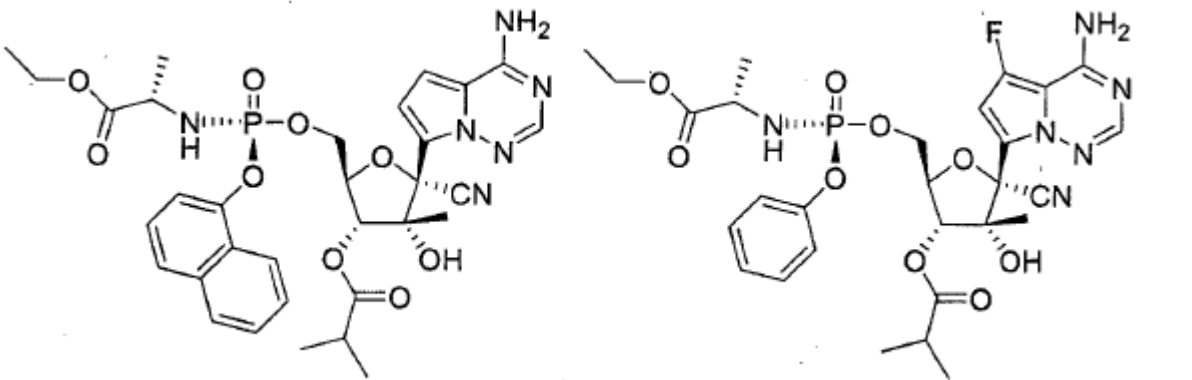






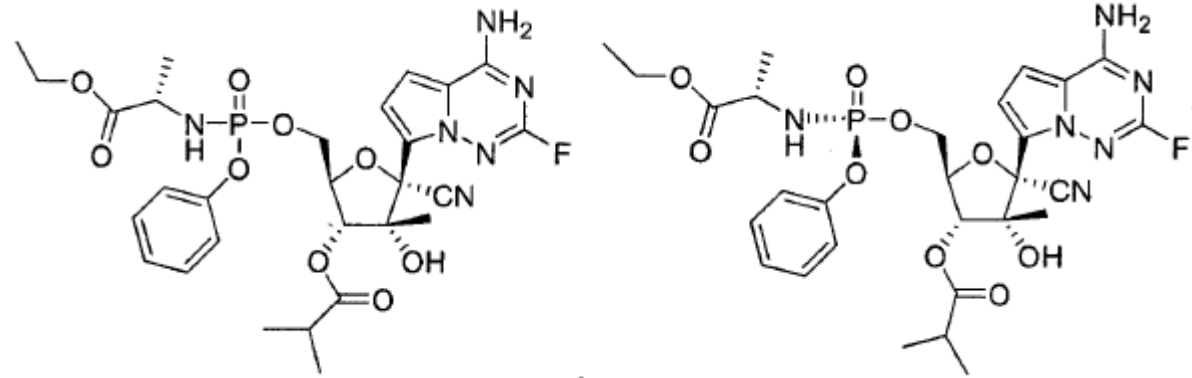
,

,



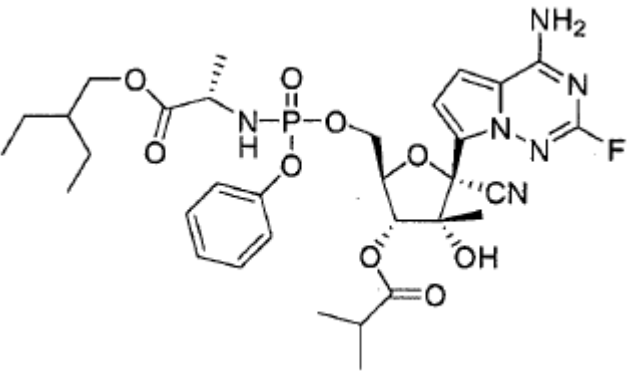
,

,

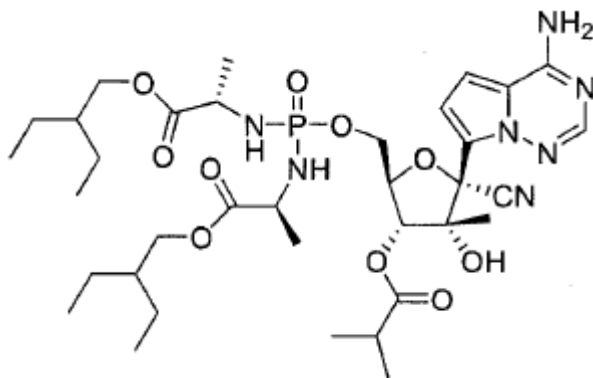
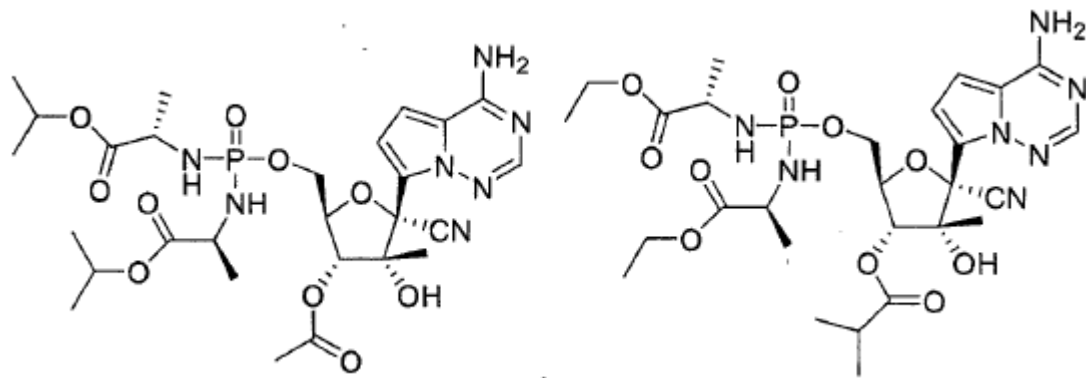
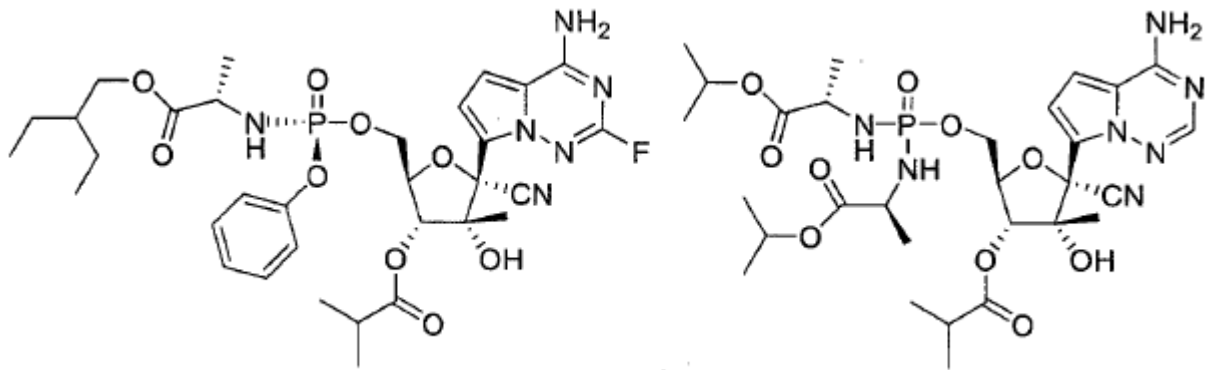


,

,

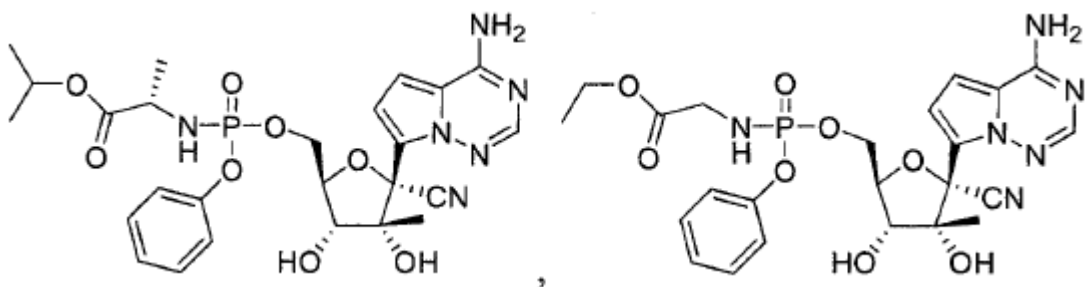


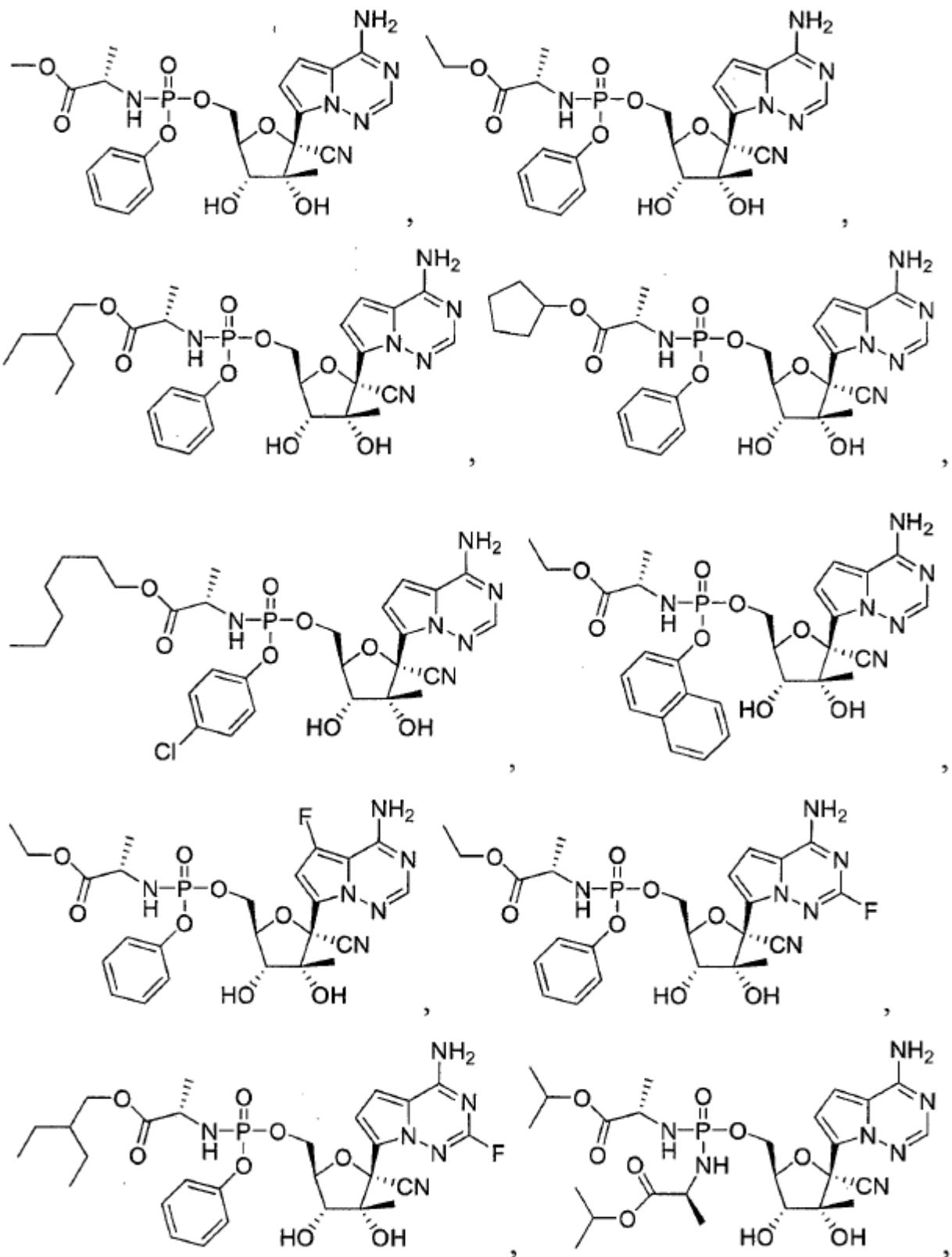
,

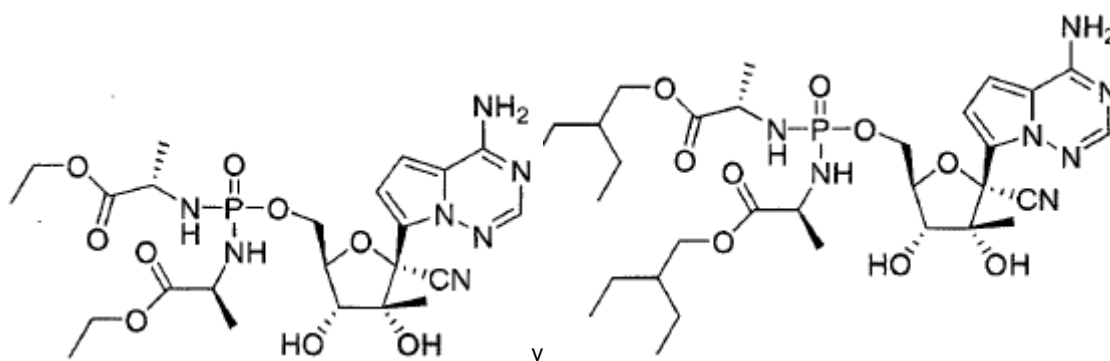


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En otra realización, se proporcionan compuestos útiles para sintetizar los compuestos de fórmula I seleccionados del grupo consistente en







o una sal o éster de los mismos.

### DEFINICIONES

5 A menos que se afirme otra cosa, los siguientes términos y frases como se usan en la presente memoria se pretende que tengan los siguientes significados:

Quando se usan en la presente memoria nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto del nombre comercial y el ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos del producto del nombre comercial.

10 Como se usa en la presente memoria, "un compuesto de la invención" o un compuesto de fórmula I" significa un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De forma similar, con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 El término "tratar" y equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usan en el contexto de tratar una enfermedad, significa retardar o detener la progresión de una enfermedad o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferiblemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga vírica de HCV en un ser humano infectado por HCV y/o reducir la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado por HCV.

20 "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (concretamente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 8 átomos de carbono (concretamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (concretamente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupo alquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, isopropilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, isobutilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, sec-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, *terc*-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>.

35 "Alcoxilo" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en que un grupo alquilo como se define anteriormente está ligado a la molécula original mediante un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (concretamente, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (concretamente, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (concretamente, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alcoxilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxilo (-O-CH<sub>3</sub> u -OMe), etoxilo (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> u -OEt), *terc*-butoxilo (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> u -OtBu) y similares.

40 "Halogenoalquilo" es un grupo alquilo como se define anteriormente en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están remplazados por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo halogenoalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (concretamente, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (concretamente, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (concretamente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupo halogenoalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

45 "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, concretamente un doble enlace sp<sup>2</sup> carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (concretamente, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (concretamente, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (concretamente, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de

grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), alilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), ciclopentenilo ( $-\text{C}_5\text{H}_7$ ) y 5-hexenilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

5 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, concretamente un triple enlace sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (concretamente, alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ ), de 2 a 8 átomos de carbono (concretamente, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_8$ ) o de 2 a 6 átomos de carbono (concretamente, alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), propargilo ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) y similares.

10 "Alquileo" hace referencia a un radical hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal o cíclica que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes del alcano original. Por ejemplo, un grupo alquileo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno ( $-\text{CH}_2-$ ), 1,1-etilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ), 1,2-etilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,1-propilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ), 1,2-propilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ), 1,3-propilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,4-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) y similares.

15 "Alquenileno" hace referencia a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal o cíclica que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes del alqueno original. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

20 "Alquinileno" hace referencia a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal o cíclica que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino original. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), propargilo ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ) y 4-pentileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ).

25 "Amino" hace referencia en general a un radical nitrogenado que puede considerarse un derivado de amoníaco, que tiene la fórmula  $-\text{N}(\text{X})_2$ , en que cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente  $\text{sp}^3$ . Los tipos no limitantes de amino incluyen  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{carbociclilo})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{carbociclilo})$ ,  $-\text{N}(\text{heterociclilo})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$ ,  $-\text{N}(\text{arilo})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{arilo})$ ,  $\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$ ,  $-\text{N}(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$ ,  $\text{N}(\text{aril})(\text{heteroarilo})$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$ , etc. El término "alquilamina" hace referencia a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{fenilo})$ ,  $-\text{N}(\text{fenilo})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{bencilo})$ ,  $-\text{N}(\text{bencilo})_2$ , etc. Alquilamino sustituido hace referencia en general a grupos alquilamino como se definen anteriormente en que al menos un alquilo sustituido, como se define en la presente memoria, está ligado al átomo de nitrógeno del amino. Los ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen  $-\text{NH}(\text{alquilen-C}(\text{O})-\text{OH})$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilen-C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})$ ,  $\text{N}(\text{alquilen-C}(\text{O})-\text{OH})_2$ ,  $-\text{N}(\text{alquilen-C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})_2$ , etc.

40 "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del sistema de anillo aromático original. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

45 "Aralalquilo" hace referencia a un radical alquilo acíclico en que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , está reemplazado por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

50 "Aralalqueno" hace referencia a un radical alqueno acíclico en que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , pero también un átomo de carbono  $\text{sp}^2$ , está reemplazado por un radical arilo. La porción arilo del arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo dados a conocer en la presente memoria, y la porción alqueno del arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alqueno dados a conocer en la presente memoria. El grupo arilalqueno puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alqueno es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

55 "Aralalquinilo" hace referencia a un radical alquinilo acíclico en que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , pero también un átomo de carbono sp, está reemplazado por un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo dados a conocer en la presente memoria, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo dados a conocer en la presente memoria. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a

14 átomos de carbono.

El término "sustituido" con referencia a alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, alcoxilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" significa, a menos que se afirme otra cosa, alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o carbociclilo, respectivamente, en que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados por un sustituyente que no es hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación,  $-X$ ,  $-R^b$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^b_2$ ,  $-N^+R^b_3$ ,  $=NR^b$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-NHC(=O)NR^b_2$ ,  $-S(=O)_2^-$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-OS(=O)_2OR^b$ ,  $-S(=O)_2NR^b_2$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-OP(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(O^-)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)SR^b$ ,  $-C(S)SR^b$ ,  $-C(O)NR^b_2$ ,  $-C(S)NR^b_2$ ,  $-C(=NR^b)NR^b_2$ , en que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada  $R^b$  es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o resto de profármaco. Alquileo, alqueniilo y alquinileo pueden estar sustituidos también de forma similar. A menos que se indique otra cosa, cuando el término "sustituido" se usa junto con grupos tales como arilalquilo, que tiene dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden unirse al resto arilo, al resto alquilo o a ambos.

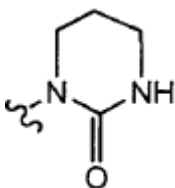
El término "profármaco" como se usa en la presente memoria hace referencia a cualquier compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico, genera la sustancia farmacológica, concretamente el ingrediente activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones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

Un especialista en la materia reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmulas I-IV deberían seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de fórmulas I-IV que tienen dicha estabilidad entran dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmulas I-IV incluyen también moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T,  $^{14}C$ ,  $^{13}C$  y  $^{15}N$ . Todas dichas variaciones isotópicas de estas moléculas están comprendidas dentro de la presente invención.

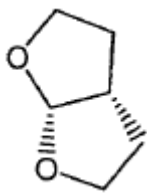
"Heteroalquilo" hace referencia a un grupo alquilo en que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está ligado a la molécula original se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos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

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





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



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

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos por nitrógeno están unidos en posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en posición 2 de un isoindol o isoindolina, en posición 4 de una morfolina y en posición 9 de un carbazol o  $\beta$ -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

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

"Heterociclilalquenilo" hace referencia a un radical alquenilo acíclico en que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp^2$ , está reemplazado por un radical heterociclilo (concretamente, un resto heterociclilalquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente memoria, incluyendo aquellos descritos en "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry", y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo dados a conocer en la presente memoria. Un especialista en la materia entenderá también que el grupo heterociclilo puede estar ligado a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" hace referencia a un radical alquinilo acíclico en que uno de los átomos de hidrógeno unidos a

un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp$ , está reemplazado por un radical heterociclilo (concretamente, un resto heterociclilalquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente memoria, incluyendo aquellos descritos en "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry", y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo dados a conocer en la presente memoria. Un especialista en la materia entenderá también que el grupo heterociclilo puede estar ligado a la porción alquinilo del heterociclilalquinilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

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

"Carbociclo" o "carbocíclico" hace referencia a un anillo saturado (concretamente cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos de anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema bicíclico [5,6] o [6,6], o anillos espiralfusionados. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos bicíclicos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

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

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

"Heteroarilalquilo" hace referencia a un grupo alquilo como se define en la presente memoria en que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen  $-CH_2$ -piridinilo,  $-CH_2$ -pirrolilo,  $-CH_2$ -oxazolilo,  $-CH_2$ -indolilo,  $-CH_2$ -isoindolilo,  $-CH_2$ -purinilo,  $-CH_2$ -furanilo,  $-CH_2$ -tienilo,  $-CH_2$ -benzofuranilo,  $-CH_2$ -benzotiofenilo,  $-CH_2$ -carbazolilo,  $-CH_2$ -imidazolilo,  $-CH_2$ -tiazolilo,  $-CH_2$ -isoxazolilo,  $-CH_2$ -pirazolilo,  $-CH_2$ -isotiazolilo,  $-CH_2$ -quinolilo,  $-CH_2$ -isoquinolilo,  $-CH_2$ -piridazilo,  $-CH_2$ -pirimidilo,  $-CH_2$ -pirazilo,  $-CH(CH_3)$ -piridinilo,  $-CH(CH_3)$ -pirrolilo,  $-CH(CH_3)$ -oxazolilo,  $-CH(CH_3)$ -indolilo,  $-CH(CH_3)$ -isoindolilo,  $-CH(CH_3)$ -purinilo,  $-CH(CH_3)$ -furanilo,  $-CH(CH_3)$ -tienilo,  $-CH(CH_3)$ -benzofuranilo,  $-CH(CH_3)$ -benzotiofenilo,  $-CH(CH_3)$ -carbazolilo,  $-CH(CH_3)$ -imidazolilo,  $-CH(CH_3)$ -tiazolilo,  $-CH(CH_3)$ -isoxazolilo,  $-CH(CH_3)$ -pirazolilo,  $-CH(CH_3)$ -isotiazolilo,  $-CH(CH_3)$ -quinolilo,  $-CH(CH_3)$ -isoquinolilo,  $-CH(CH_3)$ -piridazilo,  $-CH(CH_3)$ -pirimidilo,  $-CH(CH_3)$ -pirazilo, etc.

El término "opcionalmente sustituido" con referencia a un resto particular del compuesto de fórmulas I-IV (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) hace referencia a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto pueden estar reemplazados por sustituyentes tales como los enumerados en la definición de "sustituido".

El término "opcionalmente reemplazado" con referencia a un resto particular del compuesto de fórmulas I-IV, por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo  $C_1$ - $C_8$  pueden estar opcionalmente reemplazados por -O-, -S- o  $-NR^a$ - significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo  $C_1$ - $C_8$  pueden estar reemplazados por 0, 1, 2 o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S- o  $-NR^a$ -).

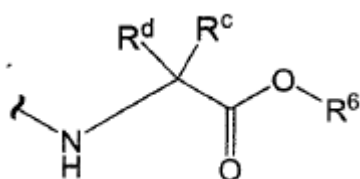
El término "átomo o átomos de carbono no terminales" con referencia a un resto alquilo, alqueno, alquinilo, alquilenilo, alquilenileno o alquinileno hace referencia a los átomos de carbono en el resto que se interponen entre el

primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono del resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, en el resto alquilo  $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_3$  o el resto alquileo  $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2$ , los átomos  $\text{C}^*$  serían considerados los átomos de carbono no terminales.

- 5 “Ligador” o “ligamiento” significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los ligadores incluyen unidades repetidas de alquiloxilo (por ejemplo, polietileno oxilo, PEG, polimetileno oxilo) y alquilamino (por ejemplo, polietileno amino, Jeffamine™); y ésteres y amidas de diácido incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

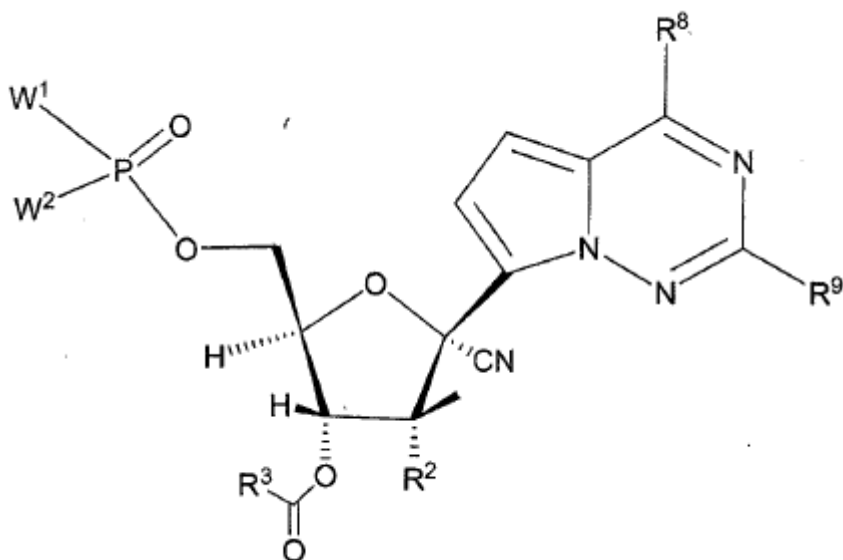
- 10 Los términos tales como “ligado a oxígeno”, “ligado a nitrógeno”, “ligado a carbono”, “ligado a azufre” o “ligado a fósforo” significan que, si puede formarse un enlace entre dos restos usando más de un tipo de átomo en el resto, entonces el enlace formado entre los restos es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido ligado por nitrógeno estaría unido a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

Algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas I-IV comprenden el resto

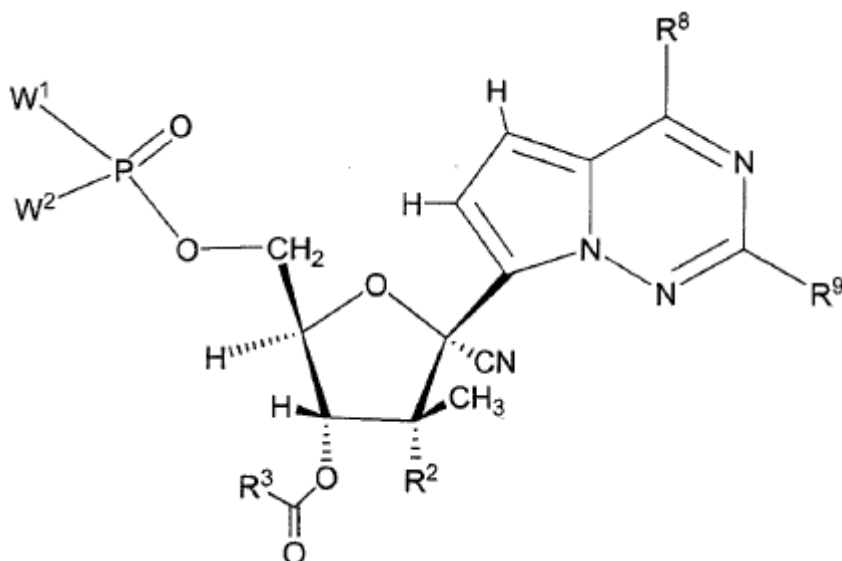


- 15 que puede comprender un radical de éster de  $\alpha$ -aminoácido de origen natural ligado por nitrógeno. Los ejemplos de aminoácidos de origen natural incluyen isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina, ornitina y taurina. Los ésteres de estos aminoácidos comprenden cualquiera de los descritos para el sustituyente  $\text{R}^6$ , particularmente aquellos en que  $\text{R}^6$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido.

- 20 A menos que se especifique otra cosa, los átomos de carbono de los compuestos de fórmulas I-IV se pretenden que tengan una valencia de 4. En algunas representaciones estructurales químicas en que los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables enlazadas para producir una valencia de 4, debería suponerse que los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de 4 son hidrógeno. Por ejemplo,



- 25 tiene el mismo significado que



“Grupo protector” hace referencia a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en conjunto. La subestructura química del grupo protector varía ampliamente. Es una función de un grupo protector servir como intermedio en la síntesis de la sustancia farmacológica original. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la materia. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar a la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo creando y rompiendo enlaces químicos de forma ordenada y planeada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas aparte de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos.

Los compuestos protegidos pueden exhibir también propiedades *in vitro* e *in vivo* alteradas, y en algunos casos optimizadas, tales como el paso a través de membranas celulares y la resistencia a degradación enzimática o secuestro. En este contexto, puede hacerse referencia a los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco original en un profármaco, con lo que se libera el fármaco original tras conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco original, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco original. Los grupos protectores se retiran *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

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

El grupo fosfato puede ser un resto de profármaco de fosfato. El resto de profármaco puede ser sensible a la hidrólisis. Como alternativa, el resto de profármaco puede ser sensible a la escisión enzimática potenciada, tal como un grupo éster lactato o éster fosfonoamidato.

Ha de observarse que se abarcan por la presente invención todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos y seudopolimorfos de los compuestos dentro del alcance de las fórmulas I-IV y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de fórmulas I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o seudopolimorfos. Como se usa en la presente memoria, el polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado

de diferencias en el empaquetado cristalino (polimorfismo de empaquetado) o de diferencias en el empaquetado entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en la presente memoria, seudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los seudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetado cristalino (seudopolimorfismo de empaquetado) o debido a diferencias en el empaquetado entre diferentes conformeros de la misma molécula (seudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y seudopolimorfos de los compuestos de fórmulas I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de fórmulas I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir también en forma de un sólido amorfo. Como se usa en la presente memoria, un sólido amorfo es un sólido en que no hay orden a larga distancia de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño de cristal es de 2 nm o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de fórmulas I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de fórmulas I-IV están presentes en grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede indicar otro caso del mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente puede estar presente un gran número de compuestos en cualquier realización dada. Un especialista en la materia de la química médica entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseables del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra la diana pretendida y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis. Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. Un especialista en la materia de la química médica entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que están presentes sustituyentes recursivos en una realización de la invención, pueden indicar otro caso de los mismos, 0, 1, 2, 3 o 4 veces.

El modificador "aproximadamente" usado respecto a una cantidad es inclusivo del valor afirmado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado a la medida de la cantidad particular).

Cualquier referencia a los compuestos de la invención descritos en la presente memoria incluye también una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tales como un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup> y Mg<sup>+2</sup>), amonio y NR<sup>a</sup><sub>4</sub><sup>+</sup> (en la que R<sup>a</sup> se define en la presente memoria). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo y yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na<sup>+</sup> y NR<sup>a</sup><sub>4</sub><sup>+</sup>.

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

Finalmente, ha de entenderse que las composiciones de la presente memoria comprenden compuestos de la invención en su forma desionizada así como dipolar, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

Los compuestos de la invención, ejemplificados por las fórmulas I-IV, tienen centros quirales, por ejemplo átomos de carbono o fósforo quirales. Por ejemplo, los átomos de fósforo de fórmulas I-IV pueden ser quirales porque tienen cuatro sustituyentes diferentes. Los compuestos de la invención incluyen por tanto mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropoisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes en las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente exentos de sus compañeros enantioméricos o

diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácidos o bases, seguido de conversión de nuevo en sustancias ópticamente activas. En la mayoría de casos, se sintetiza el isómero óptico deseado mediante reacciones estereoespecíficas, empezando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

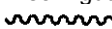
El término "quiral" hace referencia a moléculas que tienen la propiedad de no superposición con el compañero imagen especular, mientras que el término "aquiral" hace referencia a moléculas que son superponibles con el compañero imagen especular.

El término "estereoisómeros" hace referencia a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" hace referencia a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, reactividades y propiedades biológicas. Por ejemplo, los compuestos de fórmulas I-IV pueden tener un átomo de fósforo quiral cuando el fósforo tiene cuatro sustituyentes diferentes, por ejemplo, en la fórmula IV cuando la quiralidad es R o S. Cuando R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> del aminoácido del fosforamido de fórmula IV son diferentes, existen dos centros de quiralidad en la molécula que conducen a mezclas diastereoméricas potenciales de compuestos, por ejemplo, isómeros R,S; S,R; S,S y R,R. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis, cristalización y/o cromatografía. Los diastereómeros pueden tener diferentes atributos físicos tales como, pero sin limitación, solubilidad, estabildades químicas y cristalinidad, y pueden tener también diferentes propiedades biológicas tales como, pero sin limitación, estabilidad enzimática, absorción y estabilidad metabólica.

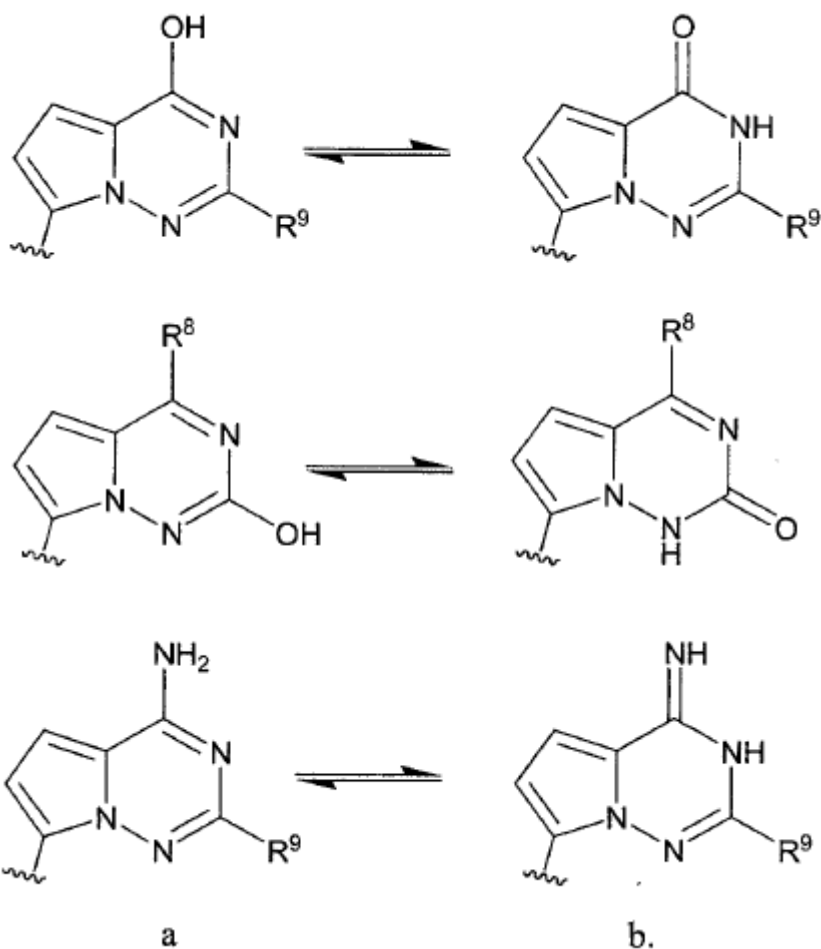
"Enantiómeros" hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente memoria siguen en general a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill "Dictionary of Chemical Terms" (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds" (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, concretamente, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para designar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando S, (-) o l que el compuesto es levorrotatorio, mientras que un compuesto prefijado con R, (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Puede hacerse referencia también a un estereoisómero específico como enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama a menudo una mezcla enantiomérica. Se hace referencia a una mezcla 50:50 de enantiómeros como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Siempre que un compuesto descrito en la presente memoria este sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo "R<sup>a</sup>" o "R<sup>1</sup>", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, concretamente, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas "" indican el sitio de enlazamiento del enlace covalente con las subestructuras, grupos, restos o átomos adyacentes.

Los compuestos de la invención pueden existir también como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas dichas formas están contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de enamina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todos sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Un especialista en la materia reconocerá que los nucleósidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes como se muestra a continuación:



Todas las posibles formas tautoméricas de los heterociclos en todas las realizaciones dadas a conocer en la presente memoria están dentro del alcance de la invención.

- 5 Los compuestos de fórmulas I-IV incluyen también moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$ . Todas dichas variaciones isotópicas de estas moléculas se proporcionan por la presente invención.

#### Procedimientos de inhibición de polimerasa de HCV

Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos de inhibición de la actividad de polimerasa de HCV, que comprenden la etapa de tratar una muestra sospechosa de contener HCV con una composición de la invención.

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

- 25 En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener polimerasa de HCV incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejido o células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de

tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada y similares. Típicamente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que produce polimerasa de HCV, frecuentemente un organismo patógeno tal como HCV. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento de la invención comprende añadir la composición de la invención a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier procedimiento de administración como se describe anteriormente.

Si se desea, la actividad de polimerasa de HCV después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier procedimiento, incluyendo procedimientos directos e indirectos de detección de la actividad polimerasa de HCV. Los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de la actividad polimerasa de HCV están todos contemplados. Típicamente, se aplica uno de los procedimientos de cribado descritos anteriormente, sin embargo, es también aplicable cualquier otro procedimiento tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

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

Sin embargo, al cribar compuestos capaces de inhibir virus de inmunodeficiencia humana, debería tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivo celular. Por tanto, un ensayo basado en células debería ser la herramienta de cribado primaria.

#### Cribados para inhibidores de polimerasa de HCV

Se criba en las composiciones de la invención la actividad inhibidora contra polimerasa de HCV mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. En el contexto de la invención, en las composiciones se criba típicamente en primer lugar la inhibición de polimerasa de HCV *in vitro* y en las composiciones que muestran actividad inhibidora, se criba entonces la actividad *in vivo*. Se prefieren para uso *in vivo* composiciones que tienen una  $K_i$  *in vitro* (constantes inhibidoras) de menos de aproximadamente  $5 \times 10^{-6}$  M, típicamente de menos de aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  M y preferiblemente de menos de aproximadamente  $5 \times 10^{-8}$  M.

Se han descrito cribados *in vitro* útiles con detalle y no se elaborarán aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro* adecuados.

#### Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica normal. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Se preparan formulaciones acuosas en forma estéril, y cuando se pretenden para suministro por administración distinta de oral, serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones está en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es normalmente de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible administrar los ingredientes activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables para el mismo y opcionalmente otros agentes terapéuticos. El portador o portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la materia farmacéutica. Se encuentran técnicas y formulaciones en general en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede administrarse también como bolo, electuario o pasta.



Se forma un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden formarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p (incluyendo ingrediente o ingredientes activos en un intervalo entre 0,1 y 20 % en incrementos de 0,1 % p/p tal como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferiblemente de 0,2 a 15 % p/p y lo más preferiblemente de 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible con agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

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

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. Se prefiere también incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores conforman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa conforman la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema.

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

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación está basada en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferiblemente un producto no graso que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar derrames de tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres alquílicos de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden una combinación según la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, pueden prepararse por ejemplo comprimidos, trociscos, pastillas masticables, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la materia de fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granuladores y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación, para retardar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina

blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida de origen natural (por ejemplo lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, poli(estearato de oxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, poli(monooleato de oxietilensorbitán)). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

15 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como aquellos expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20 Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los dados a conocer anteriormente. Pueden estar también presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluye gomitas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como poli(monooleato de oxietilensorbitán). La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y aromatizantes. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante, un agente aromatizante o colorante.

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

45 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal pretendida para administración a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de un material portador, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso/peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por ml de solución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

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

Las formulaciones adecuadas para administración tópica a la boca incluyen pastillas masticables que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina o glicerina o sacarosa y goma arábiga y

colutorios que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

5 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500  $\mu\text{m}$ , tal como 0,5, 1, 30, 35 etc., que se administran mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse según procedimientos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por HCV como se describe a continuación.

10 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del ingrediente activo, aquellos portadores que son conocidos en la materia por ser apropiados.

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

20 Las formulaciones se presentan en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se preparan soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita anteriormente. Son formulaciones de dosificación unitaria preferidas aquellas que contienen una dosis diaria o subdosificación diaria unitaria como se indica anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

25 Debería entenderse que, además de los ingredientes anteriormente mencionados particularmente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un portador veterinario para el mismo.

30 Los portadores veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la materia veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra vía deseada.

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

40 La dosis eficaz de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se esté tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis menores) o contra una infección vírica activa, del procedimiento de suministro y de la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico usando estudios de ajuste de dosis convencionales. Puede esperarse que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; más típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día; lo más típicamente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará en el intervalo de 1 mg a 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de una dosis única o múltiples.

45

#### Vías de administración

50 Se administran uno o más compuestos de la invención (a los que se hace referencia en la presente memoria como ingredientes activos) mediante cualquier vía apropiada para la afección para tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo con la afección del receptor. Es una ventaja de los compuestos de esta invención que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación

Las composiciones de la invención se usan también en combinación con otros ingredientes activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticamente activos son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de RCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de polimerasa NS5B de RCV, inhibidores no nucleosídicos de NS5B de RCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV.

Las combinaciones de los compuestos de fórmulas I-IV se seleccionan típicamente basándose en la afección para tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo HCV), las composiciones de la invención se combinan con uno o más de otros agentes terapéuticos activos (tales como, pero sin limitación, aquellos descritos en la presente memoria).

Los agentes o ingredientes terapéuticos activos adecuados que pueden combinarse con los compuestos de fórmulas I-IV pueden incluir interferones, por ejemplo, rIFN- $\alpha$  2b pegilado, rIFN- $\alpha$  2a pegilado, rIFN- $\alpha$  2b, IFN  $\alpha$ -2b XL, rIFN- $\alpha$  2a, IFN  $\alpha$  de consenso, Infergen, Rebif, Locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN- $\beta$  pegilado, interferón  $\alpha$  oral, Feron, Reaferon, Intermax  $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , Infergen + Actimmune, IFN- $\omega$  con DUROS y Albuferon; análogos de ribavirina, por ejemplo, Rebetol, Copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina); inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052; inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125; inhibidores de proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065; inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (Celgosivir) y UT-231B; hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451; potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina; agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320; antagonistas de mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de HMG-CoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragóxico); antagonistas de receptor de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán; inhibidores de enzima convertora de angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril; otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y antagonistas de endotelina, por ejemplo bosentano y ambrisentano; inhibidores no nucleosídicos de HCV, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina y otros fármacos para tratar HCV, por ejemplo, Zadaxin, nitazoxanida (Alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VOX-410C, EMZ-702, ABT-450, AVI 4065, bavituximab, BMS650032, VX-813, GS-9256, ABT-072, BMS791325, MK-3281, VCH-222, AZD7295, SCY-635, BMS-824393, MK-1220, MK-5172, B1201335, MK-7009, SCH 900518, TMC435, ABT-333, ANA-598, BI207127, GS-9190, PF-00868554, BMS790052, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-773, ANA-975, PF-04878691, XTL-6865, ANA 971, NOV-205; tarvacina, EHC-18 y NIM811. Una combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ribavirina. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y telaprevir. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y boceprevir. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo e INX-08189. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y PSI-7851 o PSI-7977. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y RG7128. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R7227. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y Locteron, Albuferon, Peg-Intron, Pegasys o Copegus. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y DEBIO-025. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y GS-9190. Otra combinación preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y RG7348.

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

Según la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV.

En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en rIFN- $\alpha$  2b pegilado, rIFN- $\alpha$  2a pegilado, rIFN- $\alpha$  2b, IFN  $\alpha$ -2b XL, rIFN- $\alpha$  2a, IFN  $\alpha$  de consenso, Infergen, Rebif, Locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN- $\beta$  pegilado, interferón  $\alpha$  oral, Feron, Reaferon, Intermax  $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , Infergen + Actimmune, IFN- $\omega$  con DUROS, Albuferon, Rebeto, Copegus, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, MX-3253 (Celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-36032, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, Zadaxin, nitazoxanida (Alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, ABT-450, AVI 4065, bavituximab, BMS650032, VX-813, GS-9256, ABT-072, BMS791325, MK-3281, VCH-222, AZD7295, SCY-635, BMS-824393, MK-1220, MK-5172, BI201335, MK-7009, SCH 900518, TMC435, ABT-333, ANA-598, BI207127, GS-9190, PF-00868554, BMS790052, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-773, ANA-975, PF-04878691, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, estatinas, himeglusina, ácido zaragózico, antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima convertora de angiotensina, amilorida, antagonistas de endotelina y NIM811, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ribavirina. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y telaprevir. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y boceprevir. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e INX-08189. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y PSI-7851 o PSI-7977. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y RG7128. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R7227. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y Locteron, Albuferon, Peg-Intron, Pegasys o Copegus. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y DEBIO-025. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y GS-9190. Otra composición farmacéutica preferida comprende un compuesto de fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y RG7348.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona una combinación de agentes farmacéuticos que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleotídicos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV y combinaciones de los mismos.

Pueden seleccionarse combinaciones de compuestos de fórmulas I-IV y agentes terapéuticos activos adicionales para tratar pacientes infectados por HCV y otras afecciones tales como infecciones por VIH. Por consiguiente, los compuestos de fórmulas I-IV pueden combinarse con uno o más compuestos útiles en el tratamiento de VIH, por ejemplo compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleotídicos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV.

Más específicamente, pueden combinarse uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente en 1) inhibidores de proteasa de VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir,

brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453.061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovedina, MIV-210, racivir ( $\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfizada, fozivudina tidoxilo, fosalvudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleotídico de transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, tenofovir, disoproxilfumarato de tenofovir + emtricitabina, disoproxilfumarato de tenofovir + emtricitabina + efavirenz y adefovir, 5) un inhibidor de integrasa de VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido achicórico, derivados de ácido achicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éter fenético de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de la entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN- $\alpha$  2b pegilado, rIFN- $\alpha$  2a pegilado, rIFN- $\alpha$  2b, IFN  $\alpha$ -2b XL, rIFN- $\alpha$  2a, IFN  $\alpha$  de consenso, Infergen, Rebif, Locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN- $\beta$  pegilado, interferón  $\alpha$  oral, Feron, Reaferon, Intermax  $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , Infergen + Actimmune, IFN- $\omega$  con DUROS y Albuferon, 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, Rebetol, Copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina), 13) inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 15) inhibidores de proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, 16) inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (Celgosivir) and UT-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, 18) antagonistas de mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de HMG-CoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragóxico), 19) antagonistas de receptor de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, 20) inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril, 21) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y antagonistas de endotelina, por ejemplo bosentano y ambrisentano, 22) inhibidores no nucleosídicos de HCV, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 23) otros fármacos para tratar HCV, por ejemplo, Zadaxin, nitazoxanida (Alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, ABT450, AVI 4065, baviximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18 y NIM811, 24) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, cobicistat y SPI452, 25) inhibidores de ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 24) otros agente anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, citolina, Polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

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

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos hace referencia generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de tal modo que estén presentes cantidades terapéuticamente eficaces tanto del compuesto de la invención como del uno o más de otros agentes terapéuticos activos en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo la administración de los compuestos de la invención al cabo de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, puede administrarse en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida al cabo de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Como alternativa, puede administrarse en primer lugar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención al cabo de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención en primer lugar, seguida después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas) de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos en primer lugar, seguida después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas) de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y ser "sinérgica", concretamente el efecto conseguido

cuando se usan conjuntamente los ingredientes activos es mayor que la suma de los efectos resultantes de usar los compuestos separadamente. Puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos: (1) se coformulan y administran o suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se suministran alternadamente o en paralelo como formulaciones separadas o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia alternada, puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, concretamente en serie, mientras que en la terapia de combinación se administran conjuntamente dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos. Un efecto antivírico sinérgico designa un efecto antivírico que es mayor que los efectos puramente aditivos predichos de los compuestos individuales de la combinación.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos de inhibición de polimerasa de HCV en una célula que comprenden: poner en contacto una célula infectada por HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, con lo que se inhibe la polimerasa de HCV. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

En aún otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para inhibir polimerasa de HCV en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada por HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, con lo que se inhibe la polimerasa de HCV. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos para inhibir polimerasa de HCV en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada por HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo consistente en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos de tratamiento de HCV en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos de tratamiento de HCV en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico activo adicional, con lo que se inhibe la polimerasa de HCV. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona procedimientos de tratamiento de HCV en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo consistente en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una infección por HCV en un paciente. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más

preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de fórmulas I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar una infección por HCV. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de fórmulas I-IV es al menos un 70 % un solo diastereómero, un 80 % un solo diastereómero, un 90 % un solo diastereómero o lo más preferiblemente un 95 % un solo diastereómero.

#### Metabolitos de los compuestos de la invención

Están también dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente memoria, en la medida en que dichos productos sean novedosos y no obvios para la técnica anterior. Dichos productos pueden ser el resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye los compuestos novedosos y no obvios producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo,  $^{14}\text{C}$  o  $^3\text{H}$ ) de la invención, administrándolo por vía parenteral a una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, conejillos de Indias, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (típicamente, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas), y aislando sus productos de conversión de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente puesto que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza del mismo modo que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los especialistas en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad inhibitoria de polimerasa de HCV por sí mismos.

Son conocidas recetas y procedimientos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales vicarias. Los compuestos se definen en la presente memoria como estables en el tracto gastrointestinal cuando se desprotegen menos de aproximadamente 50 % en moles de los grupos protegidos en jugos intestinales o gástricos vicarios tras incubación durante 1 hora a 37°C. Simplemente porque los compuestos sean estables en el tracto gastrointestinal, no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos de la invención serán típicamente estables en el sistema digestivo, pero pueden hidrolizarse sustancialmente hasta el fármaco original en el lumen digestivo, hígado u otro órgano metabólico, o en células en general.

#### **Ejemplos**

Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayoría de ellos serían conocidos por un especialista en la materia, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]-5-undeceno

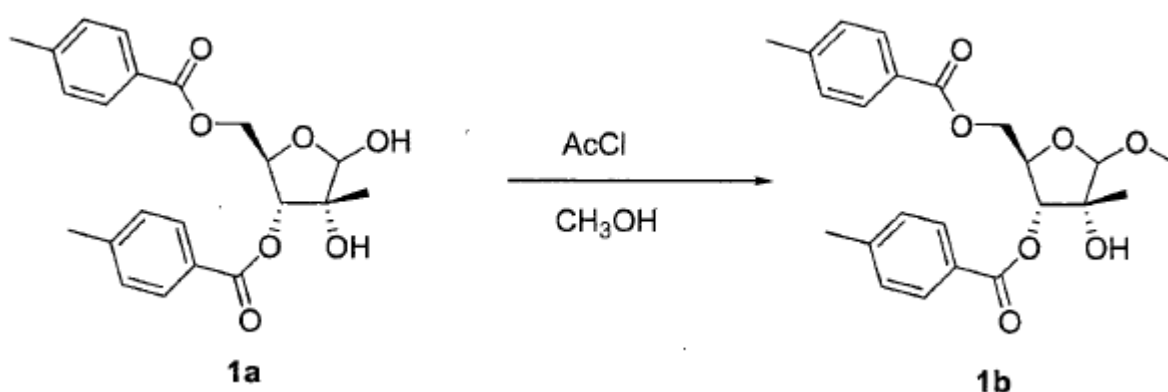


DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
AcOEt	acetato de etilo
IEP	ionización por electropulverización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida a alta presión
LDA	diisopropilamiduro de litio
EMBR	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de monometoxitritilo
m/z o m/e	relación de masa a carga
MH <sup>+</sup>	masa más 1
MH <sup>-</sup>	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o em	espectro de masas
MTBE	metil- <i>terc</i> -butiléter
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo

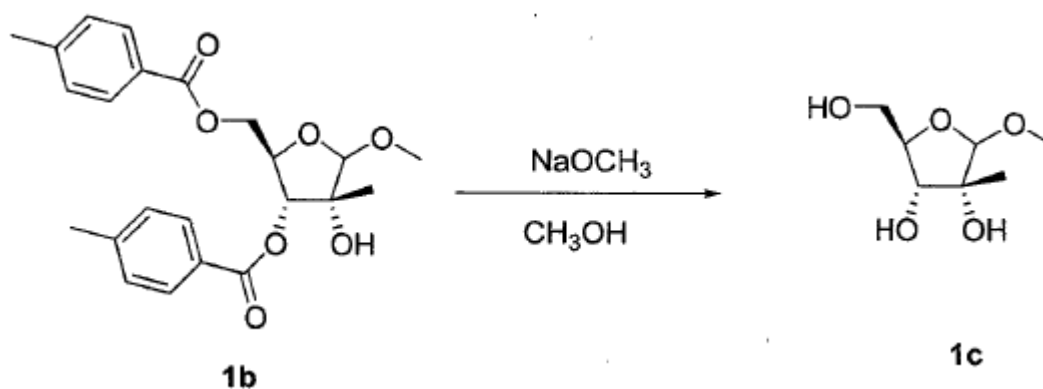
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía en capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenceno
$\delta$	partes por millón campo abajo del tetrametilsilano

### Preparación de compuestos

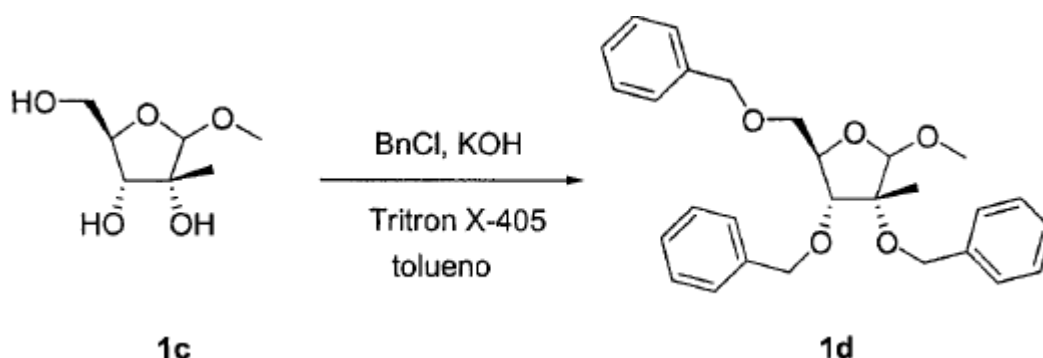
#### Compuesto 1a-1f



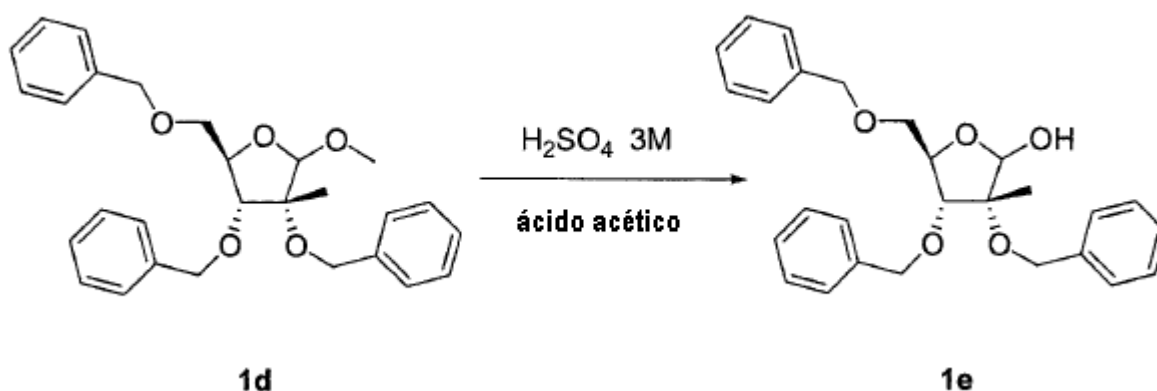
- 5 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (22 ml) a una solución de **1a** (22,0 g, 54,9 mmol, preparada según los procedimientos descritos en J.O.C., 2004, 6257) en metanol (300 ml) a 0°C usando un embudo de adición durante un periodo de 30 min, y se agitó entonces a temperatura ambiente durante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



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



- 5 Se calentó a reflujo una mezcla de **1c** (obtenido en la etapa previa), Tritron X-405 (al 70 % en agua, 6,0 g), 50 % de KOH (en agua, 85 g) en tolueno (500 ml) con una trampa de Dean-Stark enlazada. Después de 1 hora de recoger ~25 ml de agua, se añadió cloruro de bencilo (33 g, 260 mmol) y se siguió a reflujo con agitación durante 16 h. Se enfrió entonces la mezcla y se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (300 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (300 ml) y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~20 % de AcOEt/hexanos), proporcionando el metiléter **1d** en forma de un aceite (22,0 g, 89 % en tres etapas). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3 (m, 15H), 4,5-4,9 (m, 7H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).



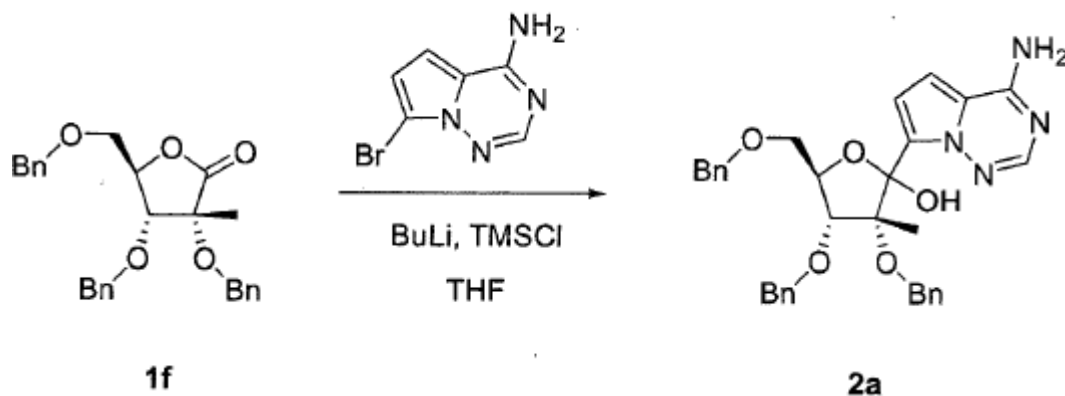
- 10 Se añadió ácido sulfúrico ~3 M (preparado mezclando 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 ml de agua) a una solución de **1d** (22,0 g, 49,0 mmol) en ácido acético (110 ml) y se agitó a 70 °C durante 8 h. Se concentró la mezcla a un volumen de ~20 ml y se repartió entre acetato de etilo y NaOH 2 N enfriado con hielo. Se concentró la fase de acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~35 % de AcOEt/hexanos), proporcionando **1e** en forma de un aceite (17,0 g, 80 %). EM= 457,2 (M+Na<sup>+</sup>).



- 15 Se añadió gota a gota anhídrido acético (90 ml, 815 mmol) a una solución de **1e** (45 g, 104 mmol) en DMSO (135 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente y se vertió entonces en agua con hielo (1 l) con agitación. Después de fundirse completamente el hielo (~30 min), se añadió acetato de etilo (~500 ml). Se separó la fase orgánica. Se repitió este proceso de extracción tres veces (3 x 500 ml). Se combinaron y concentraron los extractos orgánicos. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel
- 20

de sílice (~20 % de AcOEt/hexanos), proporcionando **1f** en forma de aceite (39 g, 88 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,3 (m, 15H), 4,4-4,8 (m, 7H), 4,08 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J*= 2,4, 11,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J*= 5,4, 11,4 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H).

### Compuesto 2

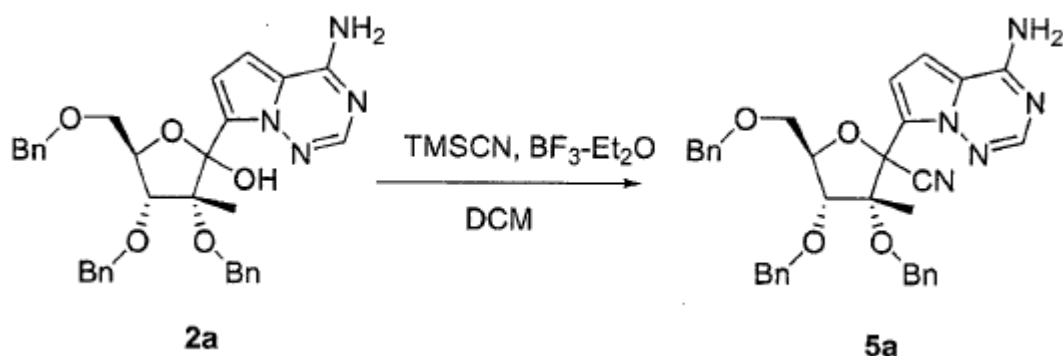


Se añadieron 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamina (234 mg, 1,10 mmol) (preparada según el documento W02007056170) y THF anhidro (1,5 ml) a un matraz de fondo redondo seco purgado con argón (100 ml). Se añadió entonces TMSCl (276 μl, 2,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se dispuso el matraz en un baño de hielo seco/acetona (~-78 °C) y se añadió gota a gota BuLi (2,5 ml, 4,0 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de 1 h, se enfrió a 0 °C una solución de **1f** (432,5 mg, 1,0 mmol) en THF y se añadió gota a gota entonces al matraz de reacción. Después de 1 hora de agitación a -78 °C, se calentó el matraz a 0 °C y se añadió NH<sub>4</sub>Cl sat. (5 ml) para inactivar la reacción. Se extrajeron los productos orgánicos usando AcOEt (3 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas usando MgSO<sub>4</sub>. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el material bruto usando cromatografía ultrarrápida (hexanos/AcOEt). Se aislaron 560 mg (90 %) de **2a** en forma de una mezcla de dos anómeros. CL/EM= 567,2 (M+H<sup>+</sup>). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (m, 1H), 7,27 (m, 15H), 7,01 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,66 (m, 8H), 4,40 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 1,62 (s, 2'-CH<sub>3</sub> de un anómero), 1,18 (s, 2'-CH<sub>3</sub> del otro anómero).

### Procedimientos alternativos para 2a

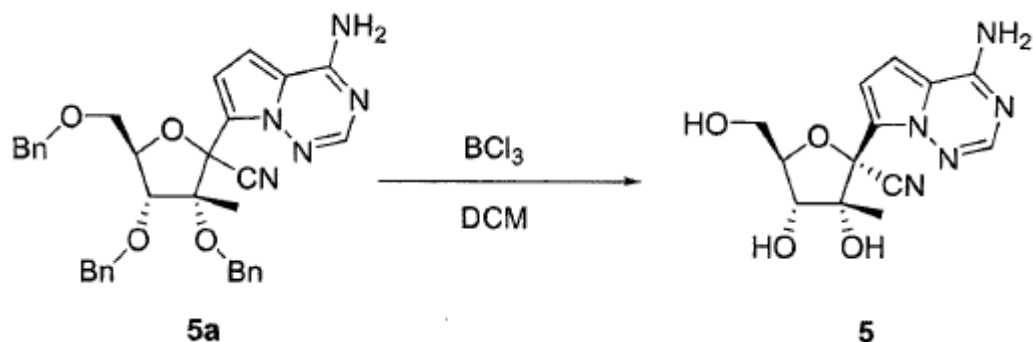
Se añadieron 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamina (9,6 g, 45 mmol) y THF anhidro (60 ml) a un matraz de fondo redondo seco purgado con argón. Se añadió entonces TMSCl (12,4 ml, 99 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se dispuso el matraz en un baño de hielo seco/acetona (~-78 °C) y se añadió gota a gota BuLi (98 ml, 158 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de 1 h, se añadió esta mezcla de reacción a una solución de **1f** (13,0 g, 30 mmol) en THF a -78 °C por una cánula. Después de 2 h de agitación a -78 °C, se calentó el matraz a 0 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (150 ml) para inactivar la reacción. Se extrajeron los productos orgánicos usando AcOEt (3 x 100 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas usando MgSO<sub>4</sub>. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el material bruto usando cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (hexanos/AcOEt). Se aislaron 7,5 g (44 %) del material **2a** deseado. CL/EM= 567,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Compuesto 5



Se añadieron TMSCN (1,4 ml, 10,5 mmol) y BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1 ml, 8,1 mmol) a una solución del compuesto **2a** (1 g, 1,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 h y entonces a temperatura ambiente durante 0,5 h adicionales. Se inactivó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> a 0 °C y se diluyó con CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Et. Se

separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice y se eluyó con  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -hexanos (1 : 1 a 2:1), dando el compuesto deseado **5a** (620 mg, 61 %) en forma de una mezcla isomérica. EM= 576,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

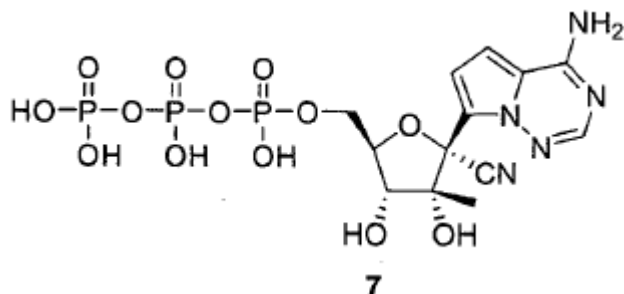


- 5 Se añadió  $\text{BCl}_3$  (2 ml, 1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a una solución del compuesto **5a** (150 mg, 0,26 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se inactivó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  mediante la adición gota a gota de TEA (2 ml) y MeOH (5 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, se evaporó y se coevaporó con MeOH varias veces. Se trató el residuo con  $\text{NaHCO}_3$  (1 g en 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ ), se concentró y se purificó por HPLC, dando el producto deseado compuesto **5** (48 mg, 60 %). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,74 (s, 1H), 6,76 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 0,84 (s, 3H). EM= 305,9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
- 10 Se obtuvo también el otro anómero  $\alpha$  (9 mg, 11 %): RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,70 (s, 1H), 6,8 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 6,7 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 4,25 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 1,6 (s, 3H). EM= 306,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

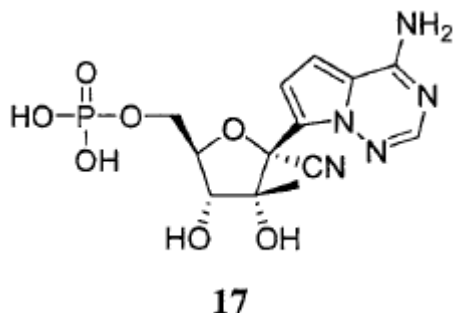
#### Procedimiento general para la preparación de un trifosfato de nucleósido

- 15 Se carga un matraz en forma de pera (5-15 ml) con un nucleósido (~20 mg). Se añade fosfato de trimetilo (0,5-1,0 ml). Se enfría la solución con un baño de hielo-agua. Se añade  $\text{POCl}_3$  (40-45 mg) y se agita a  $0^\circ\text{C}$  hasta que se completa la reacción (de 1 a 4 h; se monitoriza la progresión de la reacción mediante HPLC de intercambio iónico; las muestras analíticas se preparan tomando ~3  $\mu\text{l}$  de la mezcla de reacción y diluyéndola con  $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$  1,0 M (30-50  $\mu\text{l}$ )). Se añade entonces una solución de pirofosfato- $\text{Bu}_3\text{N}$  (250 mg) y se añade entonces  $\text{Bu}_3\text{N}$  (90-105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1,5 ml). Se agita a mezcla a  $0^\circ\text{C}$  durante 0,3 a 2,5 h y se inactiva entonces la reacción con  $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$  1,0 M (~5 ml). Se agita la mezcla resultante durante 0,5-1 h adicionales con calentamiento hasta temperatura ambiente. Se concentra la mezcla hasta sequedad, se redisuelve en agua (4 ml) y se purifica por HPLC de intercambio iónico. Se concentran las fracciones que contienen el producto deseado hasta sequedad, se disuelven en agua (~5 ml), se concentran hasta sequedad y se disuelven de nuevo en agua (~5 ml). Se añade  $\text{NaHCO}_3$  (30-50 mg) y se concentra hasta sequedad. Se disuelve el residuo en agua y se concentra hasta sequedad de nuevo. Se repite el proceso 2-5 veces. Se somete entonces el residuo a purificación por HPLC C-18, proporcionando el producto deseado en forma de una sal de sodio.
- 25

#### Compuesto 7



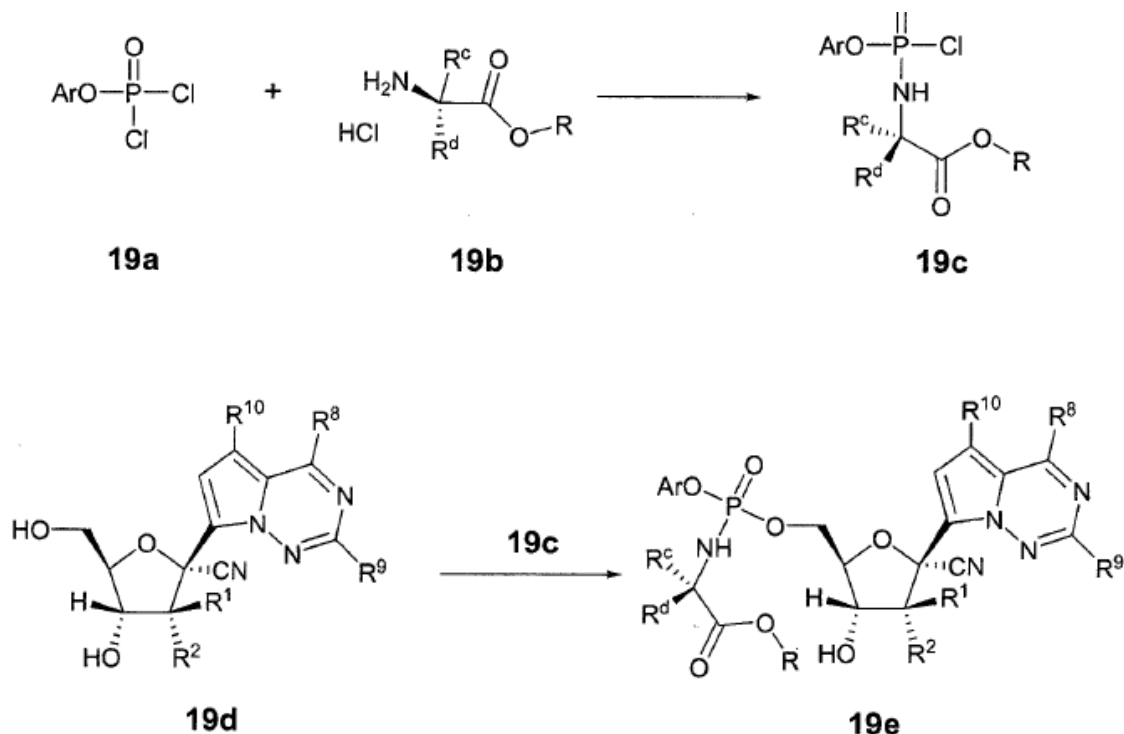
- 30 Se preparó el **compuesto 7** mediante el procedimiento general, usando el **compuesto 5** como material de partida. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,76 (s, 1H), 6,95 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 6,8 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 4,25 (m, 3H), 4,0 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 0,92 (s, 3H). RMN- $^{31}\text{P}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -5,6, -10,7, -21,4. EM= 545,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 544,0 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

**Compuesto 17**

Se sella una mezcla de aproximadamente 0,05 mmol del **compuesto 5** y aproximadamente 0,5 ml de fosfato de trimetilo en un envase durante aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. Se enfría la mezcla de aproximadamente -10 a aproximadamente 10 °C y se añaden aproximadamente 0,075 mmol de oxicluro de fósforo. Después de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, se inactiva la reacción con aproximadamente 0,5 ml de bicarbonato de tetraetilamonio 1 M y se aísla la fracción deseada por cromatografía de intercambio aniónico. Se desalan entonces las fracciones apropiadas por cromatografía en fase inversa, dando el **compuesto 17**.

**Profármacos de monofosforamido**

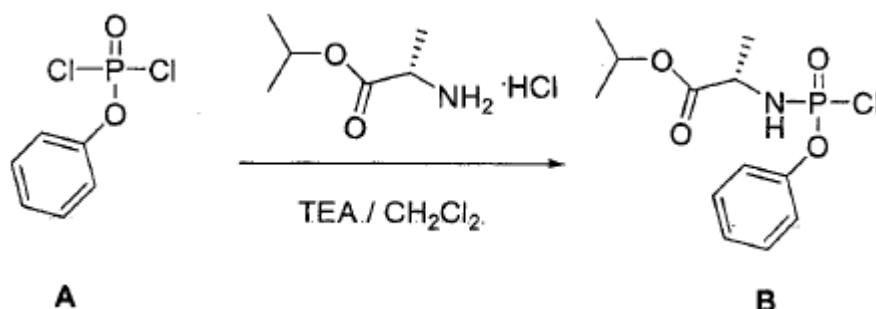
Pueden prepararse ejemplos no limitantes de profármacos de monofosforamido que comprende la presente invención según el esquema general 1.

**Esquema 1**

El procedimiento general comprende la reacción de una sal éster de aminoácido **19b**, por ejemplo, sal HCl, con un diclorofosfato de arilo **19a** en presencia de aproximadamente 2 a 10 equivalentes de una base adecuada, dando el fosforamido **19c**. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Se prefieren particularmente las aminas terciarias. Preferiblemente, se usa el producto de cada etapa directamente en las etapas posteriores sin recristalización ni cromatografía. Pueden encontrarse ejemplos específicos, pero no limitantes, de **19a**, **19b** y **19c** en el documento WO 2006/121820, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Una base nucleosídica **19d** reacciona con el fosforamido **19c** en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBD. El producto **19e** puede

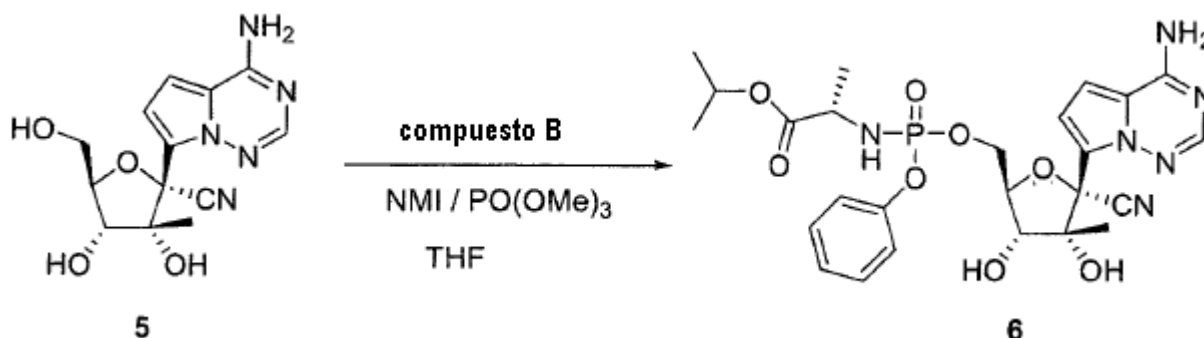
aislarse mediante recristalización y/o cromatografía.

#### Preparación de cloruros de fosoramidilo



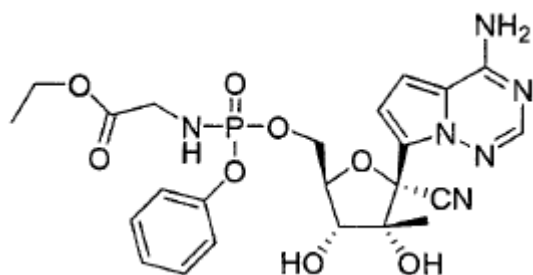
Se disolvió el compuesto A (disponible comercialmente, 4,99 g, 23,8 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadió clorhidrato de éter isopropílico de anilina (3,98 g, 23,8 mmol). Se enfrió la solución transparente resultante a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota trietilamina (6,63 ml, 47,5 mmol) durante 15 min. Se dejó calentar entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de 16 h, se retiró el disolvente por corriente de argón. Se condensó entonces el residuo en MTBE (25 ml) y se retiró la parte insoluble por filtración en atmósfera de argón. Se condensó entonces el filtrado por corriente de argón y se usó el producto bruto **B** para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,1-7,4 (m, 5H), 5,1 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,2 (m, 6H). RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,8 y 8,4 (2s).

#### Preparación del compuesto 6



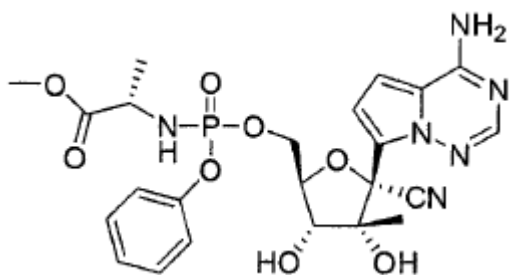
Se añadió *N*-metilimidazol (1,5 g, 18,3 mmol) a una solución del compuesto **5** (1,03 g, 3,37 mmol) en fosfato de trimetilo (2,0 ml) y THF (20 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución del compuesto **B** (2,5 g, 8,18 mmol) en THF (3 ml). Se dejó calentar a temperatura ambiente la mezcla resultante durante 1,5 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase de acetato de etilo y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo a 10 % de etanol/acetato de etilo), proporcionando 1,15 g (59 %) del compuesto **6** en forma de una mezcla diastereomérica 1:1 en el fósforo. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 5H), 6,8 (2d, 1H), 6,7 (2d, 1H), 6,08 (s a, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,2 (m, 6H), 0,83 (s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,78 (s). EM= 5751 (M+H<sup>+</sup>).

Usando los procedimientos generales descritos para la preparación del **compuesto 6**, se prepararon los **compuestos 20-29**.



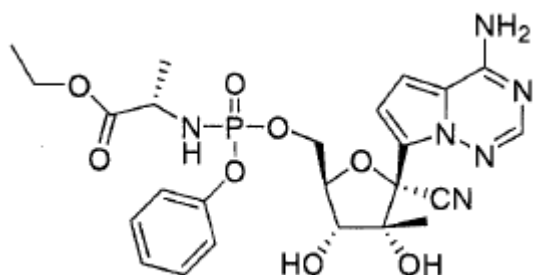
#### 25 **Compuesto 20**

Compuesto **20**: RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,76, 3,80. EM= 547,0 (M+H<sup>+</sup>).



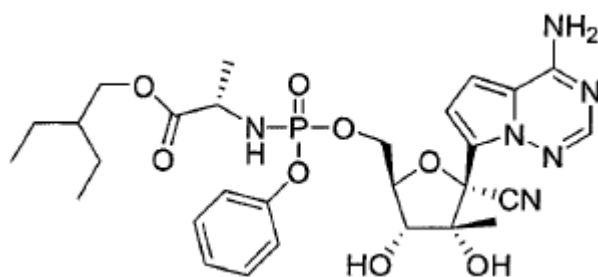
**Compuesto 21**

Compuesto **21**: RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,64, 2,68. EM= 547,1 (M+H<sup>+</sup>).



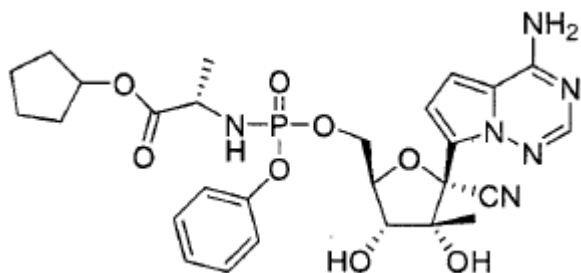
5 **Compuesto 22**

Compuesto **22**: RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,81, 3,94. EM= 561,1 (M+H<sup>+</sup>).



**Compuesto 23**

Compuesto **23**: RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,72, 2,72. EM= 617,2 (M+H<sup>+</sup>).

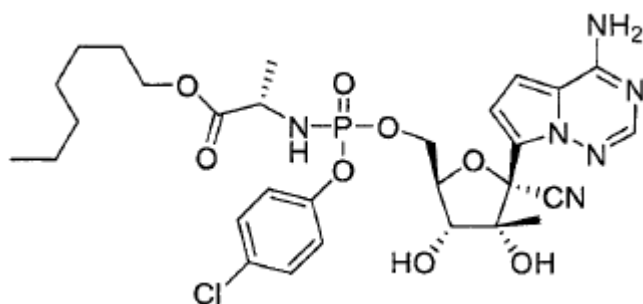


10

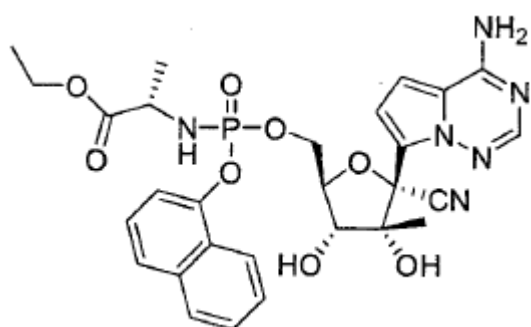
**Compuesto 24**

Compuesto **24**: RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,92. EM= 601,2 (M+H<sup>+</sup>).

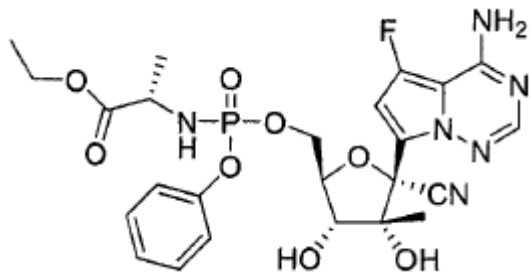


**Compuesto 25**

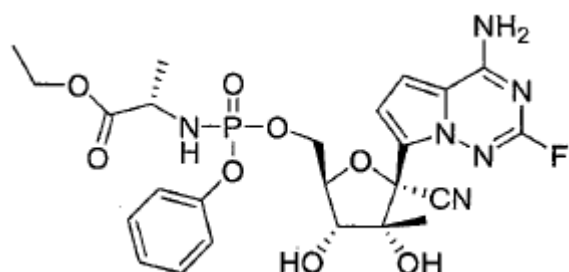
Compuesto **25**: RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,82. EM= 665,4 (M+H<sup>+</sup>).

5 **Compuesto 26**

Compuesto **26**: RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,04. EM= 611,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Compuesto 27**

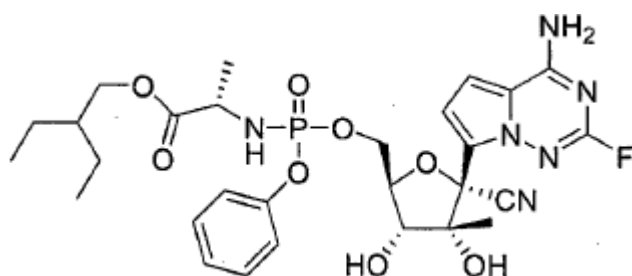
Compuesto **27**: RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,75, 2,83. EM= 579,0 (M+H<sup>+</sup>).



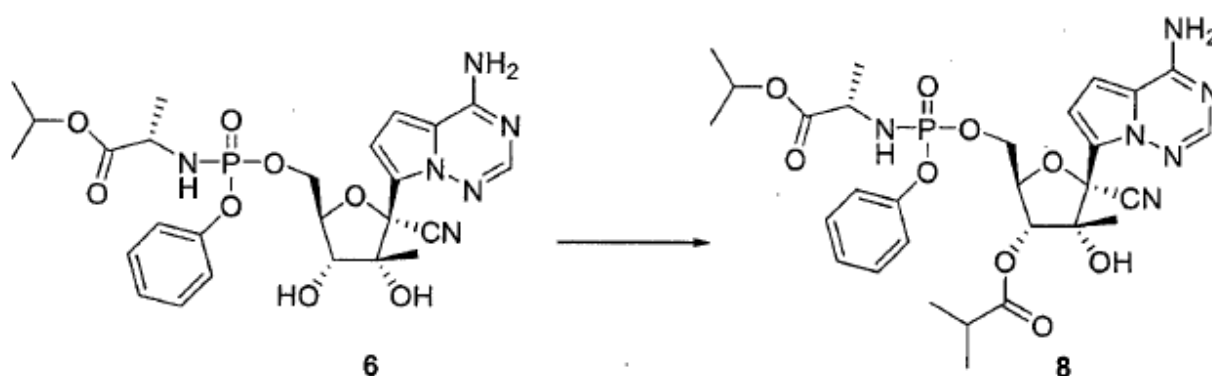
10

**Compuesto 28**

Compuesto **28**: RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,83. EM= 579,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Compuesto 29**

Compuesto 29: RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,71, 2,75. EM= 633,3 (M-H<sup>+</sup>).

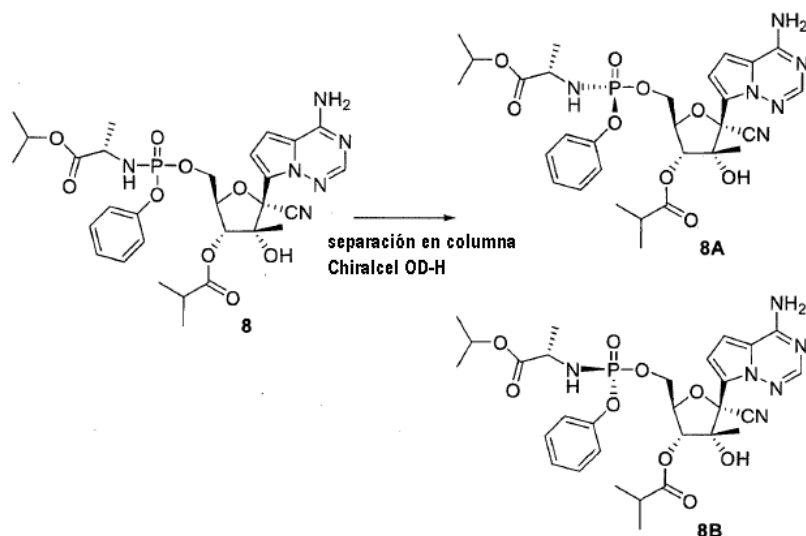
**Preparación del compuesto 8**

5

10

15

Se añadió dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (41 µl, 0,34 mmol, 1,1 eq) a una solución del compuesto **6** (175 mg, 0,305 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se completó la reacción (por CLEM). Se concentró entonces la mezcla hasta sequedad. Se añadieron al residuo DCC (250 mg, 1,21 mmol, 4 eq.), acetonitrilo (5 ml) y ácido isobutírico (55 mg, 58 µl, 2 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadieron agua (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se añadió bicarbonato de sodio (500 mg) a 0 °C. Se agito la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % de metanol/diclorometano), proporcionando 144 mg (73 %) del compuesto **8** en forma de una mezcla diastereomérica 1:1 en el fósforo. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 6,71 (2d, 1H), 5,97 (s a, 2H), 5,94 (d, 1H), 5,07 (2d, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,4 (2d, 3H), 1,2-1,3 (12H), 0,98 y 0,99 (2s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,56 y 2,65 (2s). EM= 645,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Separación en columna quiral de los dos diastereómeros del compuesto 8**

Se disolvió el compuesto **8** en heptano e isopropanol (70 %:30 %, 230 mg en 4,5 ml de los disolventes mezclados) y

se sometió a separación en columna quiral, proporcionando los compuestos **8A** y **8B** en las siguientes condiciones:

Columna: Chiralcel OD-H, 2 x 25 cm

Sistema disolvente: 70 % de heptano y 30 % de isopropanol

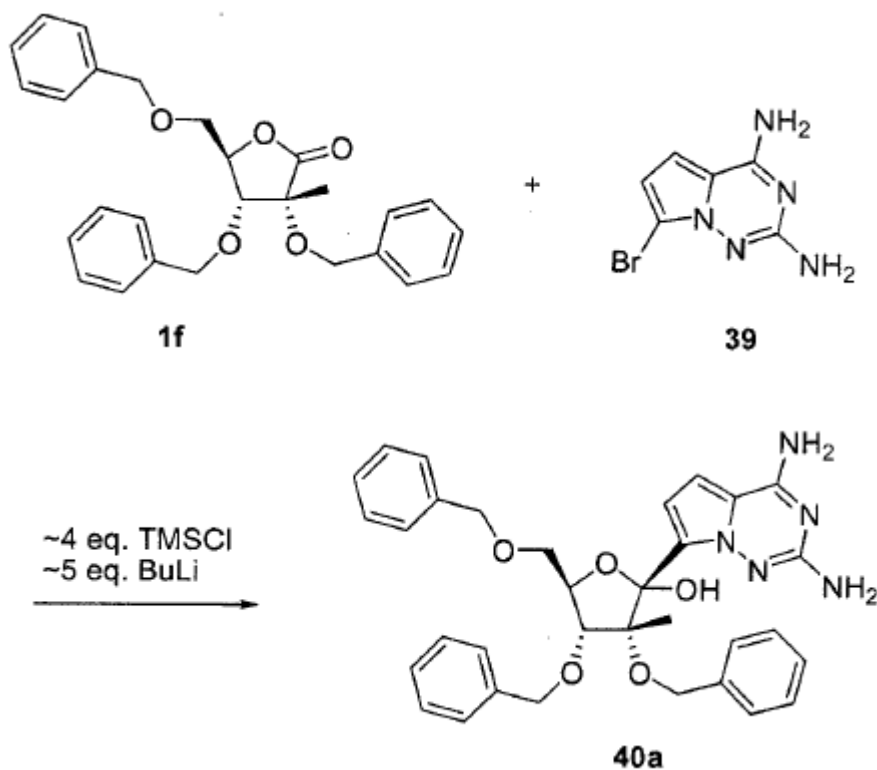
Caudal: 6 ml/min.

5 Volumen de carga por tanda: 2,5 ml.

Compuesto **8A**: tiempo de retención 20 min. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,09 (s a, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,67 (c, 1H), 4,35-4,52 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 1,2-1,3 (12H), 0,98 (s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,72 (s). Se recristalizó posteriormente el compuesto **8A** con MTBE para cristales de calidad de rayos X.

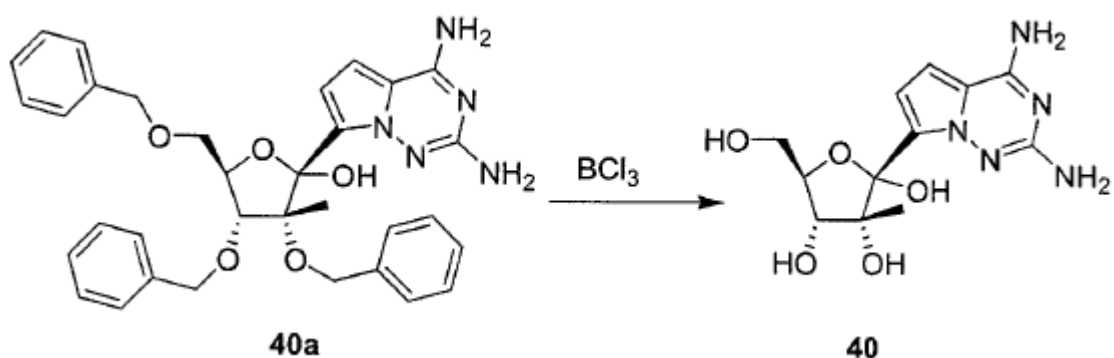
10 Compuesto **8B**: tiempo de retención 50 min. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,02 (s a, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,68 (c, 1H), 4,38-4,56 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 1,2-1,3 (12H), 0,99 (s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,61 (s).

#### Compuesto 40



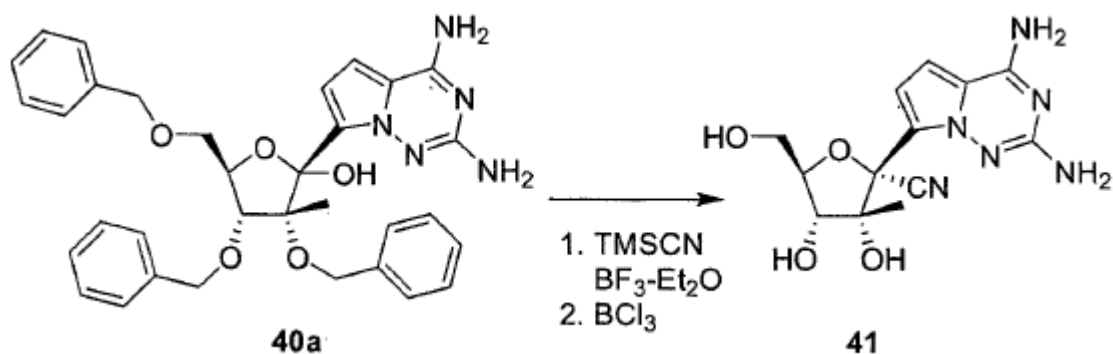
15 Se agita una solución de aproximadamente 1 parte de **39** y aproximadamente 4 partes de cloruro de trimetilsililo en THF a aproximadamente 20 a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 6 horas. Se enfría la solución a aproximadamente -70 a aproximadamente -100 °C y se añade una solución de aproximadamente 5 partes de butil-litio en hexanos. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 horas, se deja calentar la reacción aproximadamente a 0 °C durante aproximadamente 3 horas. Se inactiva la reacción con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrae la mezcla con éter. Se lavan los extractos de éter con salmuera, se secan y se evapora el disolvente dando **40a**, que puede purificarse adicionalmente por cromatografía.

20



5 Se enfría una solución de una parte de **40a** en diclorometano a aproximadamente -100 a aproximadamente -70 °C. Se añade una solución de  $\text{BCl}_3$  1,0 M en diclorometano (aproximadamente 10 a 20 partes) y se agita la reacción durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 horas. Se añade entonces una mezcla de piridina y metanol (aproximadamente 1:2) para inactivar la reacción. Se calienta lentamente la mezcla resultante a temperatura ambiente y se concentra. Se suspende el residuo en hidróxido de amonio aproximadamente al 27 % y se concentra. Se repite este proceso dos veces. Se redissuelve el residuo en metanol y se concentra. Se repite este proceso una vez. Se purifica el residuo por HPLC-FI, dando **40**.

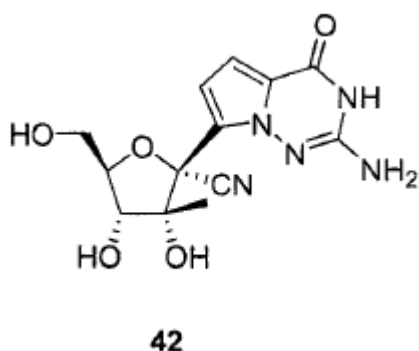
#### Compuesto 41

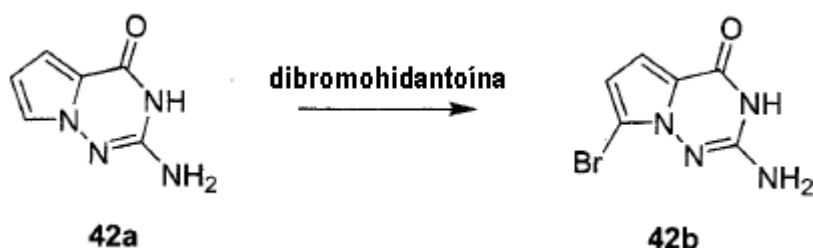


10

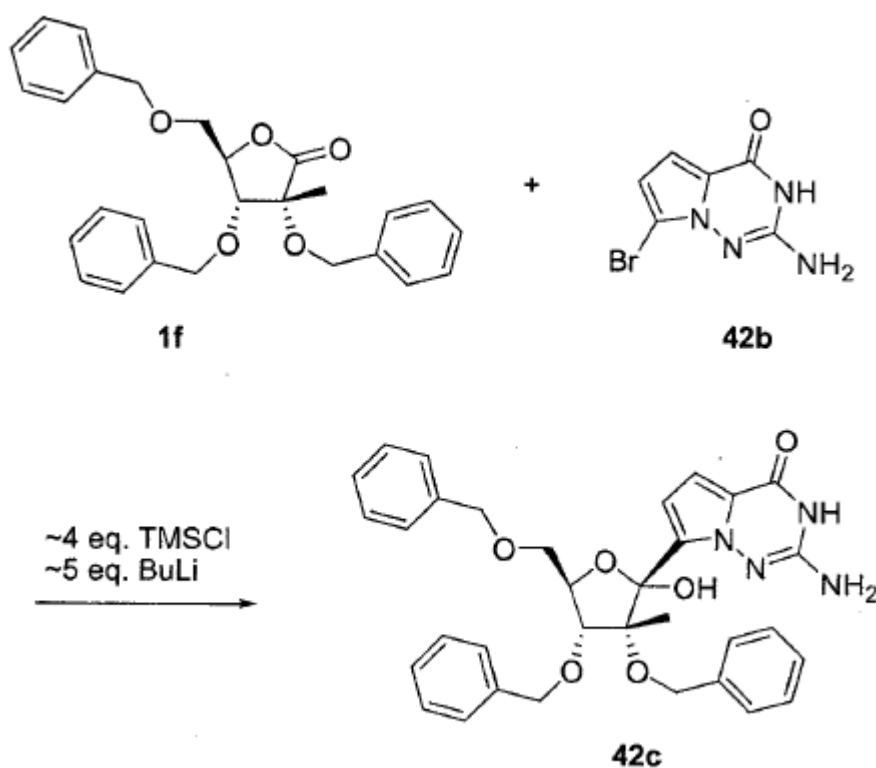
El **compuesto 41** puede prepararse a partir del **compuesto 40a** de la misma manera que el **compuesto 5** se preparó a partir del **compuesto 2a**.

#### Compuesto 42



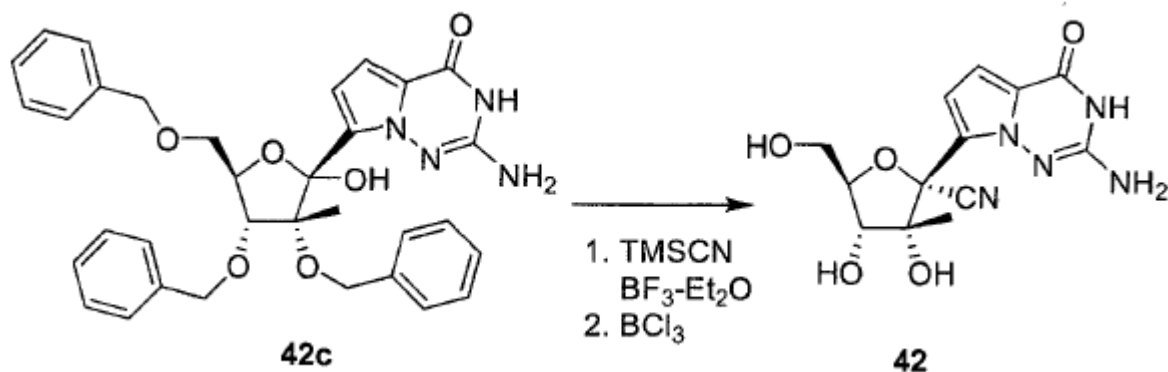


5 Se enfría a aproximadamente  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  una solución de aproximadamente 1 parte de **compuesto 42a** (Patil, *et al.*, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1994, 31(4), 781-6) en DMF anhidra y se añaden aproximadamente 0,5 partes de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en porciones. Después de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, se añade una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio y se recogen los sólidos por filtración. Se reparten los sólidos entre acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso diluido. Se lava la fase orgánica con carbonato de sodio diluido, se seca entonces y se concentra, dando el **compuesto 42b**.



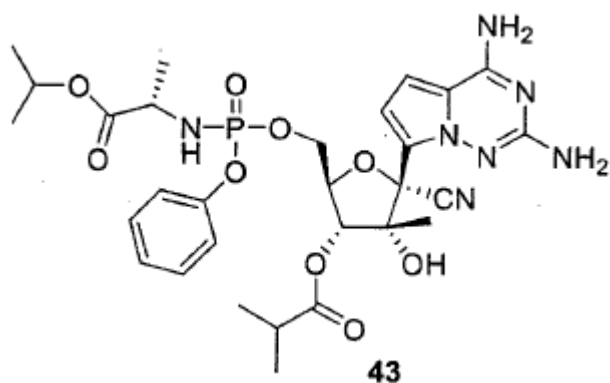
10 Se agita una solución de aproximadamente 1 parte de **42b** y aproximadamente 4 partes de cloruro de trimetilsililo en THF aproximadamente a  $20$  a aproximadamente  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 6 horas. Se enfría la solución de aproximadamente  $-70$  a aproximadamente  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añade una solución de aproximadamente 5 partes de butil-litio en hexanos. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 horas, se deja calentar la reacción aproximadamente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 3 horas. Se inactiva la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrae la mezcla con éter. Se lavan los extractos de éter con salmuera, se secan y se evapora el disolvente dando **42c** que puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía.

15



El **compuesto 42** puede prepararse a partir del **compuesto 42a** de la misma manera que el **compuesto 5** se preparó a partir del **compuesto 2a**.

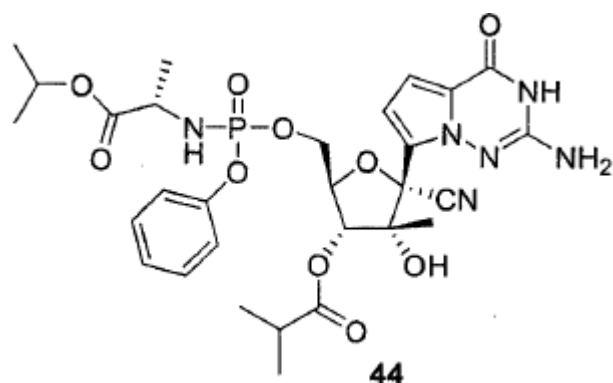
#### Preparación del compuesto 43



5

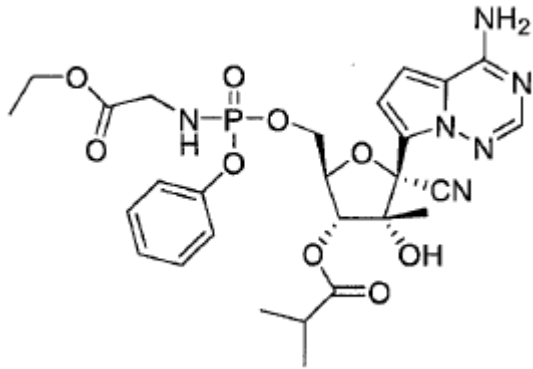
El **compuesto 43** puede prepararse de la misma manera que el **compuesto 8**, partiendo del **compuesto 41** en lugar del **compuesto 6**.

#### Preparación del compuesto 44

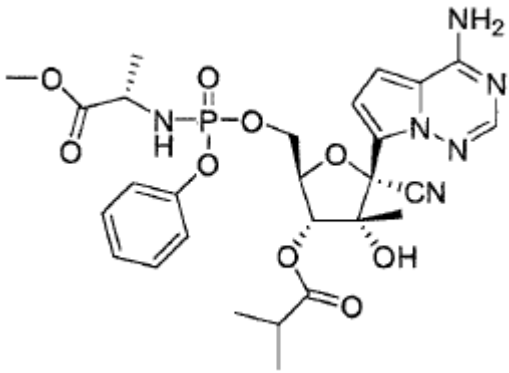


10 El **compuesto 44** puede prepararse de la misma manera que el **compuesto 8**, partiendo del **compuesto 42** en lugar del **compuesto 6**.

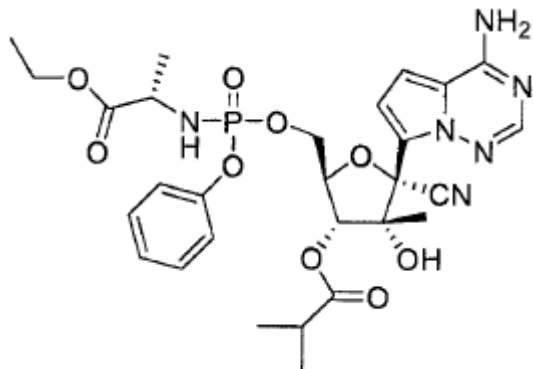
Usando el mismo procedimiento para la preparación del **compuesto 8** a partir del **compuesto 6**, pueden prepararse los **compuestos 50-59** a partir de los **compuestos 20-29**, respectivamente.



Compuesto 50

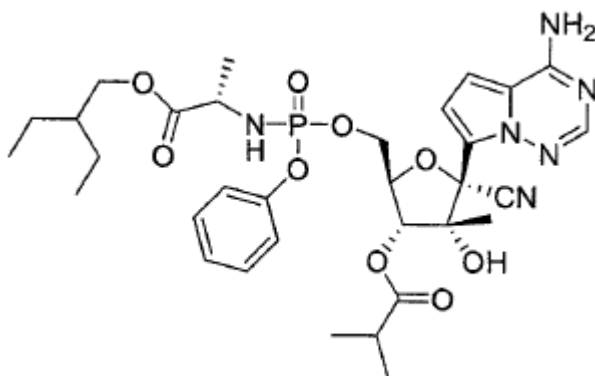


Compuesto 51

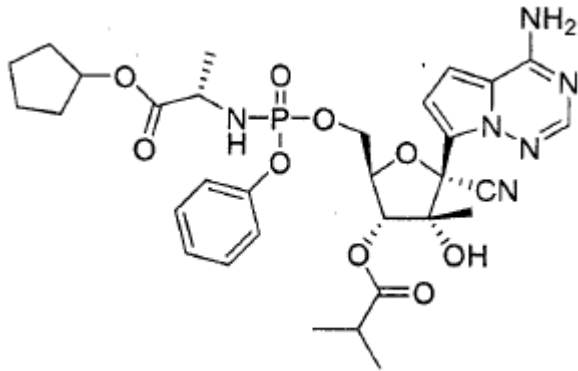


5

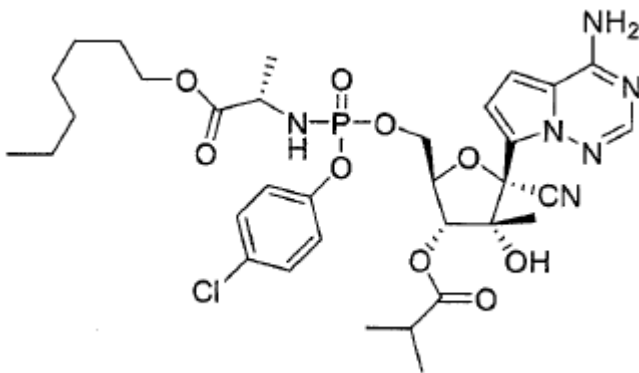
Compuesto 52



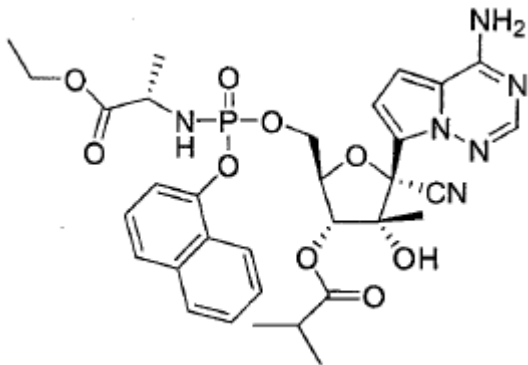
Compuesto 53



Compuesto 54

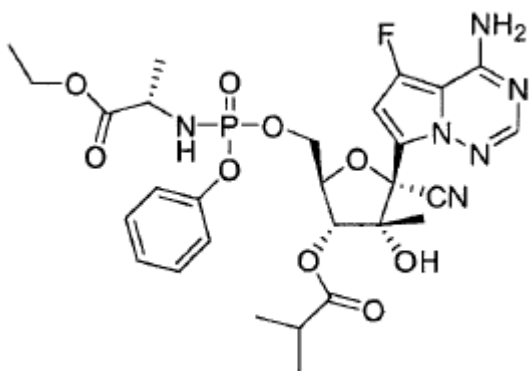


Compuesto 55

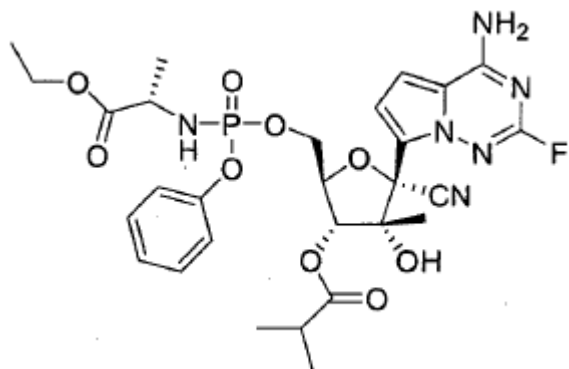
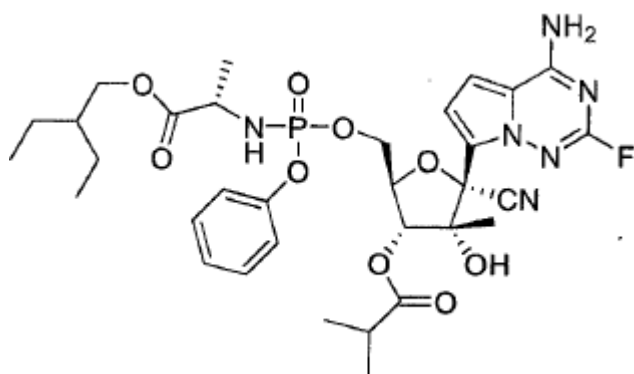
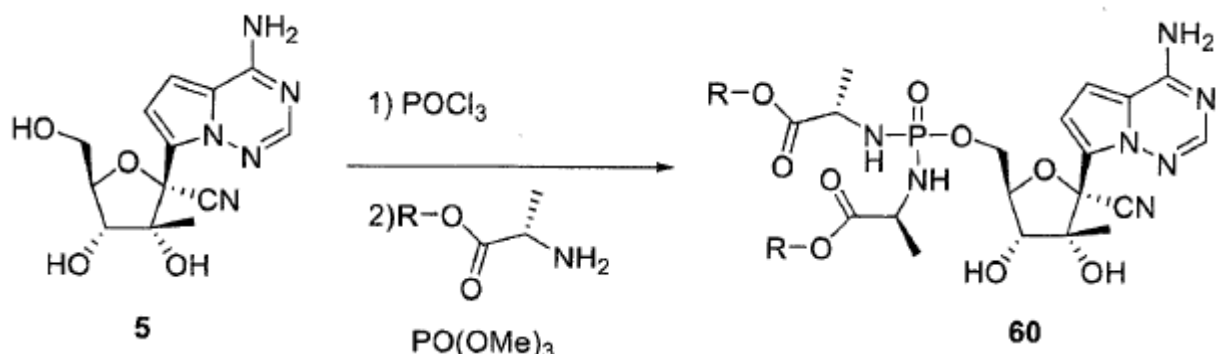


5

Compuesto 56



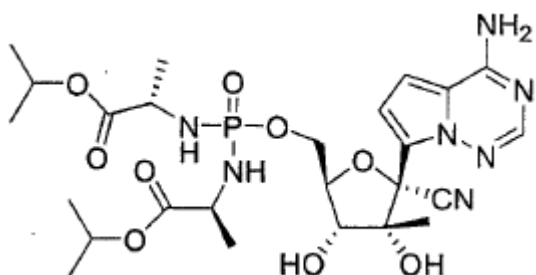


**Compuesto 57****Compuesto 58****Compuesto 59****5 Procedimiento general para la preparación de fármacos de bisamidato**

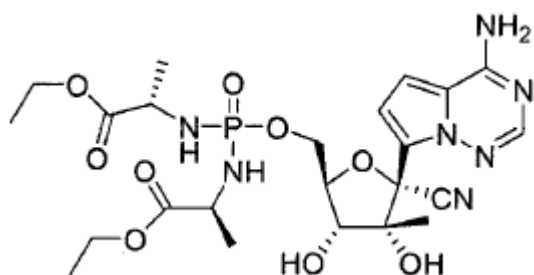
10

Se añade oxicloruro de fósforo (1,0 mmol) a 0° C a una solución del compuesto **5** (0,5 mmol) en trimetoxifosfato (1 ml) y se agita la mezcla durante 1 h. Se añade entonces la mezcla a un éster de alanina recién neutralizado (5-10 mmol) en THF (~5 ml) a 0 °C y se deja calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactiva la reacción con agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se concentra el extracto de acetato de etilo. Se purifica el residuo con cromatografía en gel de sílice o HPLC en fase inversa, proporcionando el bisamidato **60**.

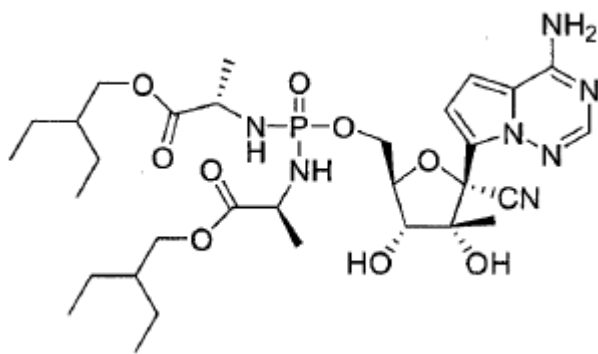
Usando el procedimiento general para la síntesis de los profármacos de bisamidato **60**, se prepararon los **compuestos 61-63**.

**Compuesto 61**

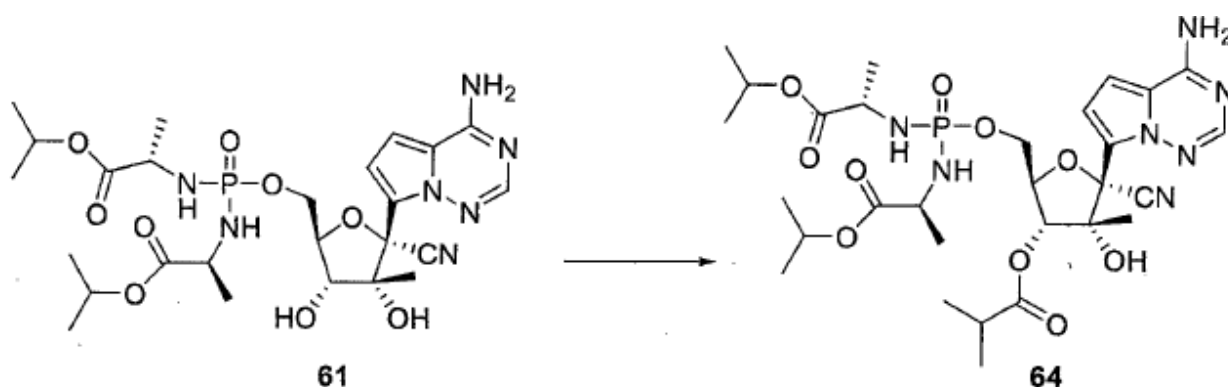
5 Compuesto **61**: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (s, 1H), 6,84 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,1 (s a, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,57 (c, 1H), 4,29 (dd, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,49 (d, 6H), 1,25 (t, 12H), 0,95 (s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,59. EM= 610,1 (M-H<sup>+</sup>).

**Compuesto 62**

10 Compuesto **62**: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,88 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,35 (c, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,96 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 1,36 (m, 6H), 1,25 (m, 6H), 1,01 (s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 13,93. EM= 584,0 (M+H<sup>+</sup>), 581,9 (M-H<sup>+</sup>).

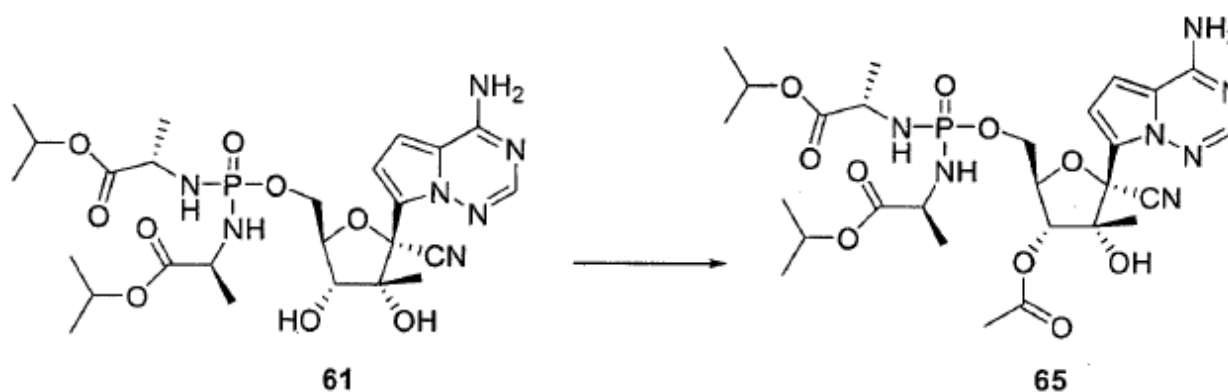
**Compuesto 63**

15 Compuesto **63**: RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (s, 1H), 6,83 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H), 6,2 (s a, 2H), 4,57 (c, 1H), 4,30 (dd, 2H), 3,9-4,2 (m, 7H), 3,59 (c, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,2-1,5 (m, 14H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (t, 12H). RMN-<sup>31</sup>P (121,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,62. EM= 696,2 (M+H<sup>+</sup>), 694,1 (M-H<sup>+</sup>).



Se formó el **compuesto 64** a partir del **compuesto 61** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **compuesto 8** a partir del **compuesto 6**. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (s, 1H), 6,87 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 5,98 (s a, 2H), 5,03 (m, 1H+2H), 4,66 (c, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,39 (d, 6H), 1,2-1,3 (t, 18H), 1,04 (s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,41. EM= 682,4 (M+H<sup>+</sup>).

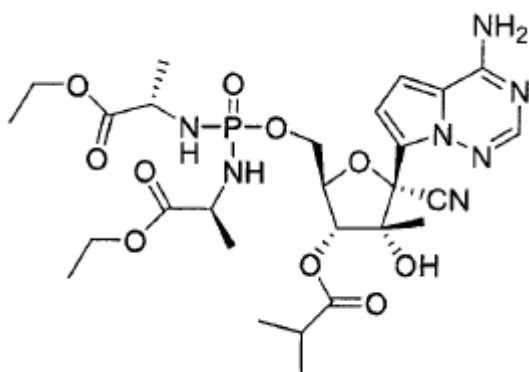
5

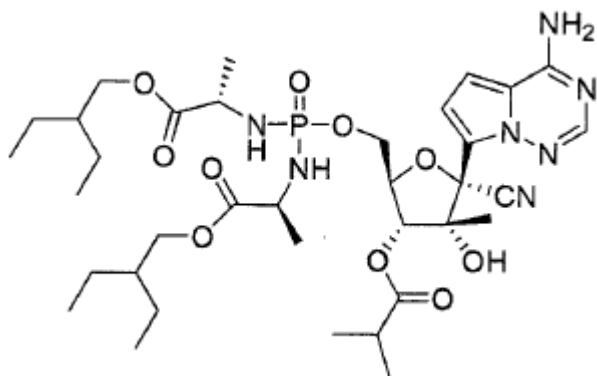


Se preparó el **compuesto 65** a partir del **compuesto 61** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **compuesto 8** a partir del **compuesto 6**, excepto porque se sustituyó por ácido acético el ácido isobutírico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,55 (s a, 2H), 5,03 (m, 1H+2H), 4,64 (c, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,39 (2d, 6H), 1,2-1,3 (t, 12H), 1,05 (s, 3H). RMN-<sup>31</sup>P (162,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,5. EM= 654,3 (M+H<sup>+</sup>).

10

Usando el mismo procedimiento para la preparación del **compuesto 8** a partir del **compuesto 6**, pueden prepararse los **compuestos 66 y 67** a partir de los **compuestos 62 y 63**, respectivamente.



**Compuesto 66****Compuesto 67****Actividad antivírica**

5 Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos de inhibición de infecciones víricas, que comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto sospechoso de necesitar dicha inhibición con una composición de la invención.

10 Dentro del contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (muestras de sangre, suero, orina, líquido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada, y similares. Típicamente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que induce una infección vírica, frecuentemente un organismo patógeno tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio que incluya agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

15 Si se desea, puede observarse la actividad antivírica de un compuesto de la invención después de la aplicación de la composición mediante cualquier procedimiento, incluyendo procedimientos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de dicha actividad. Típicamente, se aplica uno de los procedimientos de cribado descritos anteriormente, sin embargo, es también aplicable cualquier otro procedimiento tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

20 Puede medirse la actividad antivírica de un compuesto de la invención usando protocolos de cribado estándares. Por ejemplo, puede medirse la actividad antivírica de un compuesto usando los siguientes protocolos generales.

**Determinación de la  $CI_{50}$  de HCV**

25 Protocolo de ensayo: Se articuló el ensayo de polimerasa NS5b (40  $\mu$ l) añadiendo 28  $\mu$ l de mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, KCl 10 mM,  $MgCl_2$  5 mM, DTT 1 mM, EDTA 10 mM, molde de ARN 4 ng/ $\mu$ l y polimerasa NS5b  $\Delta$ 21 de HCV 75 nM) a placas de ensayo seguido de 4  $\mu$ l de dilución de compuesto. Se preincubaron polimerasa y compuesto a 35  $^{\circ}C$  durante 10 minutos antes de la adición de 8  $\mu$ l de mezcla de sustratos nucleotídicos (nucleótido competidor marcado en  $\alpha$  con  $^{33}P$  a la  $K_M$  y los tres nucleótidos restantes 0,5 mM). Se cubrieron las placas de ensayo y se incubaron a 35  $^{\circ}C$  durante 90 min. Se filtraron entonces las reacciones a través de placas de filtro DEAE-81 de 96 pocillos a vacío. Se lavaron entonces las placas de filtro a vacío con múltiples volúmenes de  $NaHPO_4$  0,125 M, agua y etanol para retirar el marcador no incorporado. Se contaron entonces las placas en un TopCount para valorar el nivel de síntesis de producto frente a los controles de fondo. Se determina el valor de  $CI_{50}$  usando el programa de ajuste Prism.

35 Preferiblemente, los compuestos descritos en la presente memoria inhibían la polimerasa NS5b con una  $CI_{50}$  menor de 1000  $\mu$ M, más preferiblemente menor de 100  $\mu$ M y lo más preferiblemente menor de 10  $\mu$ M. Por ejemplo, el compuesto 7 tiene una  $CI_{50}$  menor de 1  $\mu$ M.

**Determinación de la  $CE_{50}$  de HCV**

40 Se sembraron células de replicón en placas de 96 pocillos a una densidad de  $8 \times 10^3$  células por pocillo en 100  $\mu$ l de medio de cultivo, excluyendo genética. Se diluyó en serie el compuesto en 100 % de DMSO y se añadió entonces a las células a una dilución 1:200, consiguiendo una concentración final de 0,5 % de DMSO y un volumen total de 200  $\mu$ l. Se incubaron las placas a 37  $^{\circ}C$  durante 3 días, después de lo cual se retiró el medio de cultivo y se lisaron las células en tampón de lisis proporcionado por el sistema de ensayo de luciferasa de Promega. Siguiendo las

instrucciones del fabricante, se añadieron 100 µl de sustrato de luciferasa a las células lisadas y se midió la actividad luciferasa en un luminómetro TopCount. Preferiblemente, los compuestos descritos en la presente memoria tienen CE<sub>50</sub> menores de 100 µM, más preferiblemente menores de 10 µM y lo más preferiblemente menores de 1 µM.

Se muestran en la tabla siguiente ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de fórmulas I-IV.

Nº de compuesto	CE <sub>50</sub> , µM
5	>89
6	0,48 a 1,8
8	0,14 a 0,52
8A	0,096 a 0,36
8B	0,46 a 1,9
61	51
64	5,38
65	8,4

5

La actividad específica observada puede variar según y dependiendo del replicón particular ensayado, del compuesto activo seleccionado o de si están presentes portadores farmacéuticos, así como del tipo de formulación y el modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados están contempladas de acuerdo con la práctica de la presente invención.

10 Puede determinarse la citotoxicidad de un compuesto de la invención usando el siguiente protocolo general.

**Ensayo en cultivo celular de la citotoxicidad (determinación de CC<sub>50</sub>):**

El ensayo está basado en la evaluación del efecto citotóxico de compuestos ensayados usando un sustrato metabólico.

*Protocolo de ensayo para la determinación de CC<sub>50</sub>:*

15 1. Se mantienen células MT-2 en medio RPMI-1640 suplementado con 5 % de suero fetal bovino y antibióticos.

2. Se distribuyen las células en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl de medio por pocillo) y se añaden diversas concentraciones del compuesto ensayado por triplicado (100 µl/pocillo). Se incluye control no tratado.

20 3. Se incuban las células durante 5 días a 37 °C.

4. Se prepara una solución de XTT (6 ml de por placa de ensayo) en la oscuridad a una concentración de 2 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4. Se calienta la solución en un baño de agua a 55 °C durante 5 min. Se añaden 50 µl de metasulfato de *N*-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución de XTT.

25 5. Se retiran 100 µl de medio de cada pocillo en la placa de ensayo y se añaden 100 µl de la solución de sustrato XTT por pocillo. Se incuba a 37 °C durante 45 a 60 min en una incubadora de CO<sub>2</sub>.

6. Se añaden 20 µl de Triton X-100 al 2 % por pocillo para detener la conversión metabólica de XTT.

7. Se lee la absorbancia a 450 nm con resta del fondo a 650 nm.

30 8. Se representa el porcentaje de absorbancia respecto al control no tratado y se estima el valor de CC<sub>50</sub> como la concentración de fármaco que da como resultado un 50 % de inhibición del crecimiento celular. Se considera que la absorbancia es directamente proporcional al crecimiento celular.

**Determinación de las concentraciones de mono-, di- y trifosfatos de nucleósido en hígado y plasma de hámsteres sirios dorados macho**

**Diseño experimental**

Se gestionaron las actividades vitales usando el diseño experimental mostrado a continuación.

**Diseño experimental**

Grupo	Dosificación (mg-eq/kg/día)	Concentración (mg/ml)	Volumen (ml/kg)	Peso medio (kg)	N
Intravenoso (iv)	1	0,5	2	0,1	12
Oral (po)	5	2,5	2	0,1	12

**Formulación**

5 Se formularon los compuestos en (PEG400/agua a pH 4 con HCl) 50:50 para dosis intravenosa. Se usaron las siguientes formulaciones en solución para dosificación oral.

Compuesto	Formulación en solución
6	EtOH/PEG400/agua (tampón citrato 50 mM, pH 4) 5/30/65
8	EtOH/PEG400/agua (tampón citrato 50 mM, pH 4) 5/55/40
8B	EtOH/PEG400/agua (tampón citrato 50 mM, pH 2,2) 5/55/40
8A	EtOH/PEG400/agua (tampón citrato 50 mM, pH 2,2) 5/55/40

**Recogida de muestras**

Muestras	Puntos temporales (h)
Plasma (iv)	Predosis, 0,083, 0,33, 1, 4, 8 y 24
Plasma (po)	Predosis, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24
Hígado	1, 4, 8 y 24

10 Se hicieron ayunar los animales antes de la dosificación. Se recogieron muestras de sangre mediante catéter yugular todas las veces después de la dosis en tubos Vacutainer™ que contenían heparina (BD Biosciences). Se centrifugaron las muestras de sangre a 4 °C para separar el plasma. Se congelaron las muestras de plasma y se enviaron en hielo seco. Una vez recibidas, se almacenaron las muestras en congeladores a -80 °C.

15 En cada recogida terminal, se anestesiaron los animales con isoflurano y se extirparon los hígados. Se envolvieron los hígados recogidos en lámina de aluminio y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido inmediatamente después de la extracción. Se enviaron los hígados en hielo seco y se almacenaron a -80 °C hasta el procesamiento.

**Procesamiento de muestras**

Se preparó plasma mediante precipitación de proteínas añadiendo acetonitrilo a una concentración final de 70 % en presencia de patrón interno (5-yodotubercidina 300 nM). Se secaron completamente las muestras durante aproximadamente 20 minutos y se reconstituyeron con 0,2 % de ácido fórmico en agua.

20 Se prepararon los hígados seccionándolos en trozos menores con una cuchilla de afeitar y se recogieron en tubos cónicos prepesados de 15 ml mantenidos en hielo seco. Se añadieron 4 volúmenes de tampón de extracción enfriado con hielo (0,1 % de KOH y EDTA 67 mM en 70 % de MeOH, que contiene Cl-ATP 0,5 µM) y se homogeneizaron rápidamente las muestras usando un Omni-TipTH™ con sondas homogeneizadoras de tejido duro desechables (Omni International). Se centrifugaron entonces alícuotas de homogeneizado (20.000xg a 4 °C durante 10 minutos) y se transfirieron alícuotas de sobrenadante a tubos limpios, se evaporaron hasta sequedad en un evaporador centrífugo calentado y se reconstituyeron con un volumen igual de fosfato de amonio 1 mM, pH 7 para análisis de CL-EM/EM. Para análisis de adenosina, AMP, ADP y ATP, se diluyó el sobrenadante 1.000 veces adicionales en tampón de fosfato de amonio.

**Análisis de plasma****30 Condiciones de HPLC**

*Columna:* Phenomenex Synergi Max-RP; 150x2x4µ

*Fases móviles:* fase móvil A que contiene 0,2 % de ácido fórmico en agua y fase móvil B que contiene 0,2 % de ácido fórmico en acetonitrilo al 95 %.

*Bomba y automuestreador de HPLC:* se usó un sistema de bomba ternaria Shimadzu LC-10AD para la elución y separación y un automuestreador HTC Pal de LEAP Technologies.

5 *Programa de elución de HPLC:*

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0,00	0,25	96	4
0,80	0,25	96	4
4,00	0,25	0	100
4,70	0,25	0	100
4,80	0,25	96	4

### **Espectrometría de masas**

*Espectrómetro de masas:* espectrómetro de masas cuádrupolo triple API 4000 (Applied Biosystems/MDS Sciex)

*Modo operativo:* monitorización de múltiples reacciones (MRM)

10 *Parámetros de espectrometría de masas*

Fuente iónica	Altura de sonda (mm)	Voltaje de pulverización (V)	Temperatura (°C)	Gas de cortina (psi)	Gas de colisión (psi)
ESI+	4	5500	500	10	4

#### *Canales de MRM*

Analito	Descripción	Masa original (m/z)	Masa del producto (m/z)	Potencial de desagrupamiento (V)	Energía de colisión (eV)
Compuesto 5	Nucleósido	306,3	216,2	45	20
Compuesto 6	Metabolito	575,3	288,2	116	31
Compuesto 8A	Profármaco	645,3	358,2	121	31
5-Yodotubercina	Patrón interno	393,1	206,1	77	30

### **Rendimiento del ensayo**

15 *Parámetros de la curva de calibración*

Analito	Matriz de muestra	Estudio	TR (min)	LOQ (nM)	Intervalo (nM)	Índice ponderado	R <sup>2</sup>
Comp. 5	Plasma	AD-119-2053	3,2	15,4	15,4-5.000	1/x	1,0
Comp. 6	Plasma	AD-119-2053	3,7	15,4	15,4-5.000	1/x	1,0
Comp. 8A	Plasma	AD-119-2053	4,4	15,4	15,4-5.000	1/x	0,99

**Análisis hepático****Condiciones de HPLC**

*Columna:* columna Phenomenex Luna C18 HST 2,5 µm de 2,0 x 50 mm (pieza nº 00B-4446-B0)

5 *Fases móviles:* la fase móvil A contiene formiato de amonio 3 mM (pH 5) con dimetilhexilamina (DMH) 10 mM en agua y la fase móvil B contiene formiato de amonio 3 mM (pH 5) con DMS 10 mM en 50 % de acetonitrilo.

*Bomba y automuestreador de HPLC:* se usó el sistema de bomba ternaria Shimadzu LC-10AD para la elución y separación y un automuestreador HTC Pal de LEAP Technologies.

*Programa de elución de HPLC:*

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0	0,14	80	20
0,30	0,14	80	20
4,00	0,14	40	60
6,00	0,14	0	100
7,50	0,14	0	100
7,60	0,14	80	20

10 **Espectrometría de masas**

*Espectrómetro de masas:* espectrómetro de masas cuadrupolar triple API 4000 (Applied Biosystems/MDS Sciex)

*Modo operativo:* monitorización de múltiples reacciones (MRM)

*Parámetros de espectrometría de masas*

Fuente iónica	Altura de sonda (mm)	Voltaje de pulverización (V)	Temperatura (°C)	Gas de cortina (psi)	Gas de colisión (psi)
ESI+	4	5500	500	10	4

15 **Canales de MRM**

Analito	Descripción	Masa original (m/z)	Masa del producto (m/z)	Potencial desagrupamiento (V)	Energía de colisión (eV)
Compuesto 5	Original	306,2	216,2	89	18
Compuesto 17	Monofosfato original	386,2	216,2	110	22
Compuesto 5-DP	Difosfato original	466,2	216,2	131	27
Compuesto 7	Trifosfato original	466,2	216,2	152	31
Cl-ATP	Patrón interno	542,2	170,2	125	29
Adenosina	Nucleósido natural	268,2	136,2	61	25
AMP	Nucleótido natural	348,2	136,2	70	30



ADP	Nucleótido natural	428,2	136,2	90	30
ATP	Nucleótido natural	508,2	136,2	140	45
<sup>13</sup> C- <sup>15</sup> N-adenosina	Isótopo estable	283,2	146,1	61	24
<sup>13</sup> C- <sup>15</sup> N-AMP	Isótopo estable	363,2	146,1	70	30
<sup>13</sup> C- <sup>15</sup> N-ADP	Isótopo estable	443,2	146,1	90	30
<sup>13</sup> C- <sup>15</sup> N-ATP	Isótopo estable	523,2	146,1	140	40

**Tabla 12. Concentraciones hepáticas medias del compuesto 7 después de administración oral de compuesto 6, compuesto 8, compuesto 8B o compuesto 8A 5 mg-eq/kg a hámsteres sirios dorados**

Tiempo (h)	Concentración hepática del compuesto 7 (µM) ± DE			
	Compuesto 6	Compuesto 8	Compuesto 8B	Compuesto 8A
	Media	Media	Media	Media
1	0,179±0,023	2,99±0,43	3,29±0,733	7,9±2,0
4	0,530±0,082	3,69±1,03	3,14±0,294	9,0±1,2
8	0,241±0,026	0,82±0,27	1,14±0,579	7,32±0,61
24	0,058±0,060	0,309±0,074	0,896±0,095	1,82±0,46

## 5 Rendimiento del ensayo

### Parámetros de la curva de calibración

Analito	Matriz muestra	de Estudio	TR (min)	LOQ (nM)	Intervalo (nM)	Índice ponderado	R <sup>2</sup>
Compuesto 5	Hígado	AD-119-2053	2,6	0,648	0,648-17,5	1/x	0,99
Compuesto 17	Hígado	AD-119-2053	3,9	0,072	0,072-17,5	1/x	1,0
Compuesto 5-DP	Hígado	AD-119-2053	4,7	0,072	0,072-17,5	1/x	1,0
Compuesto 7	Hígado	AD-119-2053	5,2	0,072	0,072-17,5	1/x	1,0
Adenosina*	Hígado	AD-119-2053	1,9	74,1	74,1-2.000	1/x	0,99
AMP*	Hígado	AD-119-2053	3,8	24,7	24,7-2.000	1/x	1,0
ADP*	Hígado	AD-119-2053	4,5	24,7	24,7-2.000	1/x	1,0
ATP*	Hígado	AD-119-2053	4,8	24,7	24,7-2.000	1/x	1,0

\*Basado en la curva de calibración para los isótopos estables respectivos (<sup>13</sup>C-<sup>15</sup>N)

Usando los datos de la Tabla 12, se muestra en la tabla 13 el área bajo la curva de la exposición de hígados de hámster a concentraciones del compuesto 7 después de la administración oral de compuesto 6, compuesto 8,

compuesto 8B y compuesto 8A 5 mg-eq/kg, respectivamente.

**Tabla 13. Área bajo la curva para las concentraciones hepáticas medias de compuesto 7 después de la administración oral de compuesto 6, compuesto 8, compuesto 8B o compuesto 8A 5 mg-eq/kg a hámsteres sirios dorados**

PO a 5 mg-eq/kg	AUC 0-t ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )
Compuesto 6	5,1
Compuesto 8	29,6
Compuesto 8B	46,1
Compuesto 8A	135

5

Estos datos demuestran que la acilación del grupo 3'-hidroxilo de un profármaco 5' de un nucleósido de 1'-cianopirrololo[1,2- $\eta$ ][1,2,4]triazina tal como el compuesto 6 conduce inesperadamente a una exposición de aproximadamente 6 a 26 veces mayor en el hígado del trifosfato del nucleósido de pirrolo[1,2- $\eta$ ][1,2,4]triazina (compuesto 7) después de la administración oral de los profármacos respectivos. La administración oral de estos profármacos de 3'-O-acilo tiene la ventaja de producir mayores concentraciones de trifosfatos de los nucleósidos en células de hígado infectadas por HCV de un mamífero/ser humano infectado por HCV que la administración oral de los profármacos no 3'-O-acilados. Estas mayores concentraciones de los trifosfatos tratarán más eficazmente la infección por HCV al inhibir selectivamente la polimerasa RdRp de HCV.

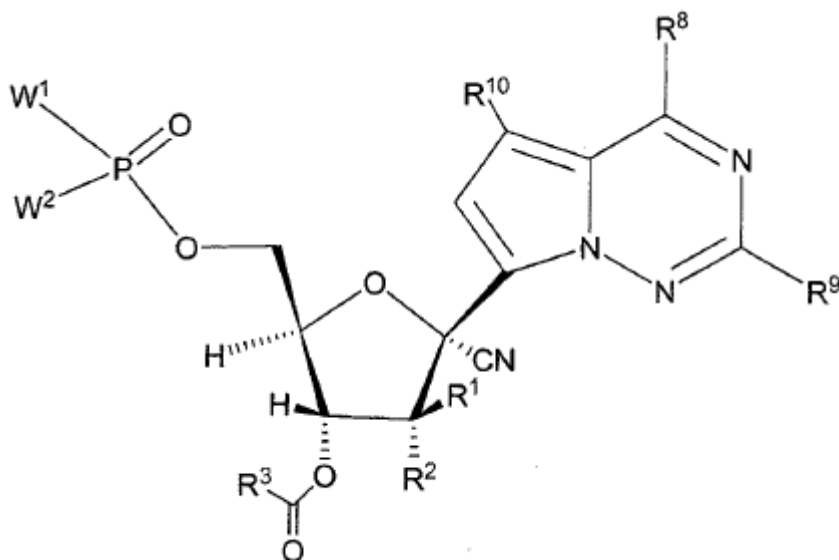
10

La invención se ha descrito por referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, un especialista en la materia entenderá que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones permaneciendo dentro del alcance de la invención.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

5 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en la que

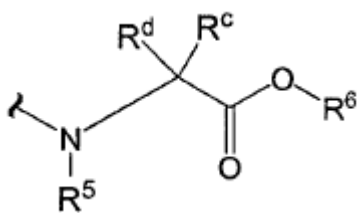
R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es OH u -OC(O)R<sup>3</sup>;

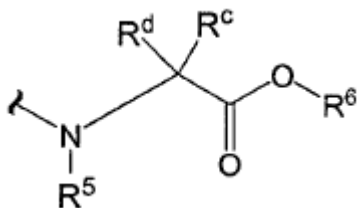
10 cada R<sup>3</sup> es independientemente H, OR<sup>4</sup>, NH(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>4</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>6</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo;

uno de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es



15 y el otro de W<sup>1</sup> o W<sup>2</sup> es OR<sup>4</sup> o



cada R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> o R<sup>5</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo;

cada R<sup>8</sup> es halógeno, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>11</sup>)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N<sub>3</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, CHO, CN, -CH(=NR<sup>11</sup>), -CH=NNHR<sup>11</sup>, -

CH=N(OR<sup>11</sup>), -CH(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, OR<sup>11</sup> o SR<sup>11</sup>;

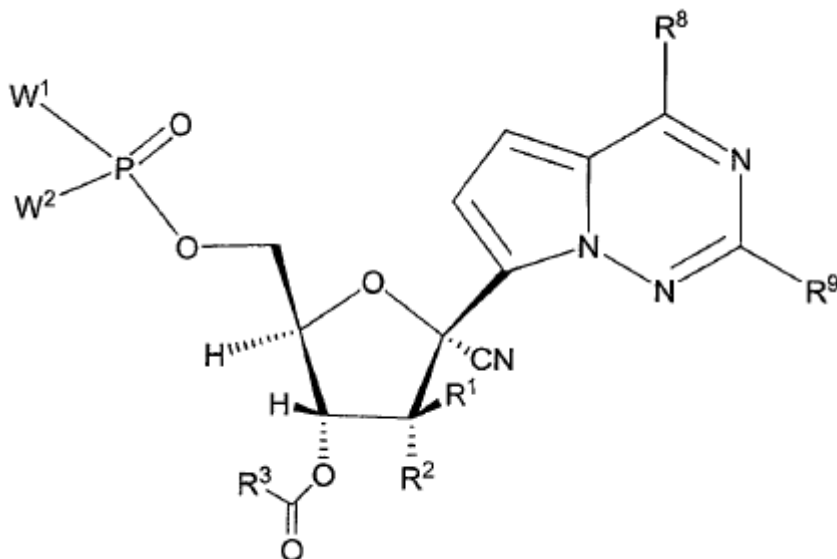
cada n es independientemente 0, 1, o 2;

- 5 cada R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> es independientemente H, halógeno, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>11</sup>)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N<sub>3</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, CHO, CN, -CH(=NR<sup>11</sup>), -CH=NHNR<sup>11</sup>, -CH=N(OR<sup>11</sup>), -CH(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup> o SR<sup>11</sup>;

- 10 cada R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-8, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados conjuntamente con un nitrógeno con el que están ambos enlazados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>a</sup>-; y

- 15 en la que cada alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN, N<sub>3</sub>, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, NH(R<sup>a</sup>), NH<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH(R<sup>a</sup>), C(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NH(R<sup>a</sup>), OC(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(R<sup>a</sup>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup> o R<sup>a</sup>.

2. El compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula II

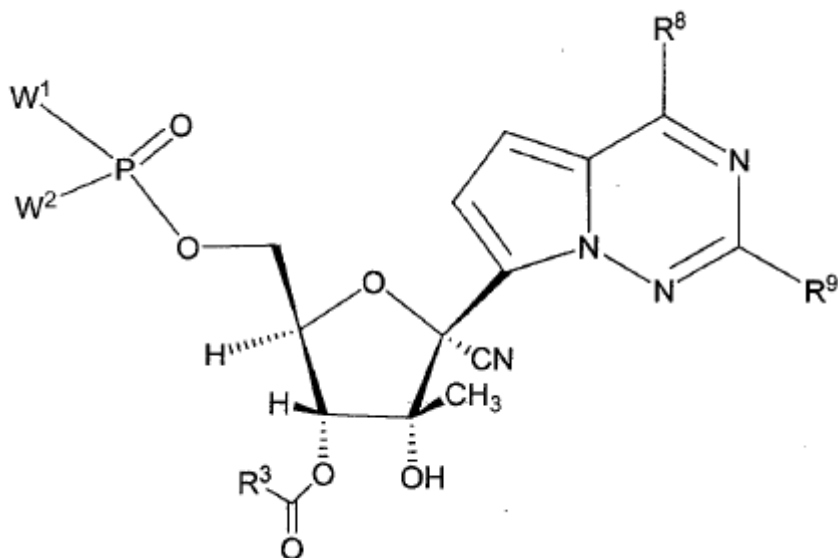


20 Fórmula II

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que cada R<sup>5</sup> es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>2</sup> es OH.
- 25 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, representado por la fórmula III:



Fórmula III

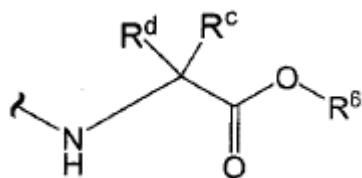
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

- 5  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclialquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclialquilo  $C_1-C_8$ , arilo, heterociclilo o heteroarilo;

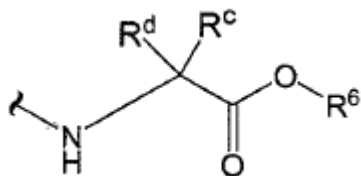
cada  $R^a$  o  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclialquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclialquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$  o heteroarilo;

uno de  $W^1$  o  $W^2$  es



10

y el otro de  $W^1$  o  $W^2$  es  $OR^4$  o



- 15 cada  $R^4$  es arilo  $C_6-C_{20}$  o heteroarilo;

cada  $R^8$  es halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{11})OR^{11}$ ,  $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ ,  $N_3$ ,  $-S(O)_n$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ ;

cada  $n$  es independientemente 0, 1, o 2;

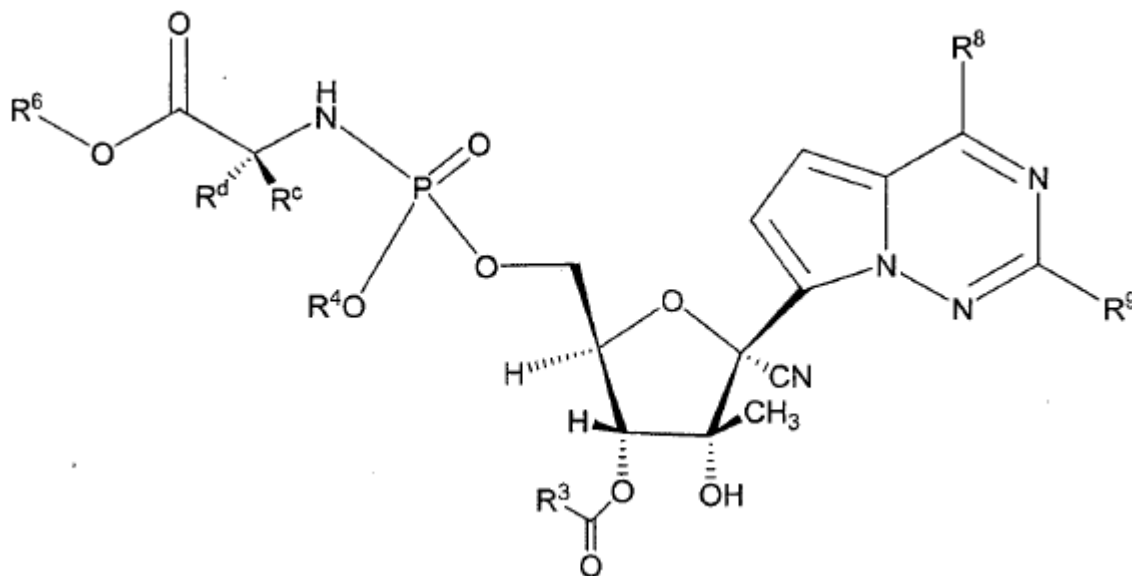
cada  $R^9$  es independientemente H, halógeno,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{11})OR^{11}$ ,  $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ ,  $N_3$ ,  $OR^{11}$  o  $SR^{11}$ ,

- 20 cada  $R^{11}$  o  $R^{12}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_8$ , carbocicliclialquilo  $C_4-C_8$ , arilalquilo  $C_1-C_8$ , heterocicliclialquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-S(O)_n$ -alquilo  $C_{1-8}$  o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , tomados conjuntamente con un nitrógeno al que están ambos

unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>a</sup>-; y

5 en los que cada alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclialquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN, N<sub>3</sub>, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, NH(R<sup>a</sup>), NH<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH(R<sup>a</sup>), C(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NH(R<sup>a</sup>), OC(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(R<sup>a</sup>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup> o R<sup>a</sup>.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, representado por la fórmula IV:



10 Fórmula IV

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o carbocicliclialquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>;

15 cada R<sup>a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclialquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo;

cada R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> es independientemente H o metilo;

R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>;

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o carbocicliclialquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>;

cada R<sup>8</sup> es halógeno, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>11</sup>)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, OR<sup>11</sup> o SR<sup>11</sup>;

20 cada n es independientemente 0, 1 o 2;

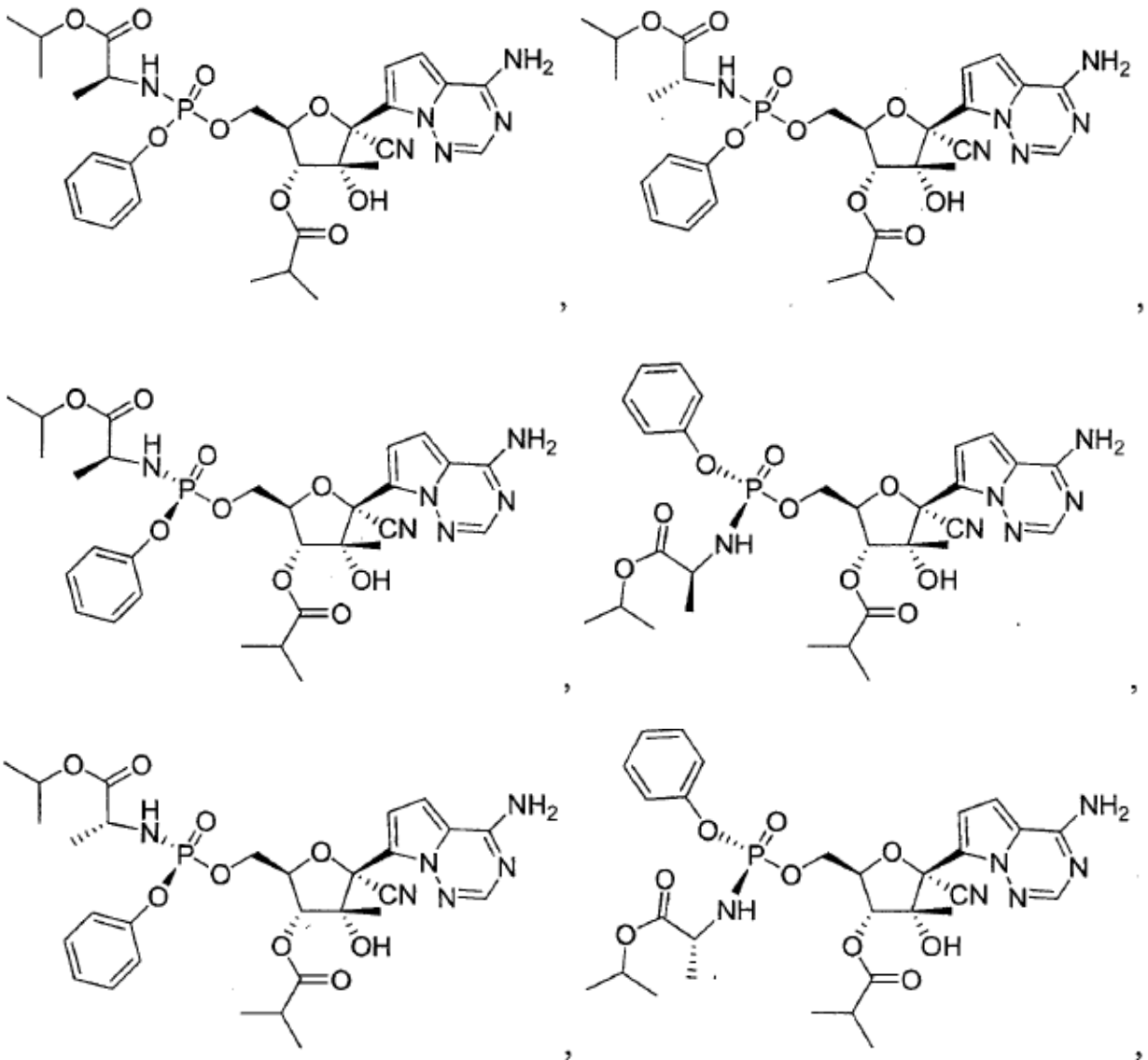
cada R<sup>9</sup> es independientemente H, halógeno, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>11</sup>)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N<sub>3</sub>, OR<sup>11</sup> o SR<sup>11</sup>;

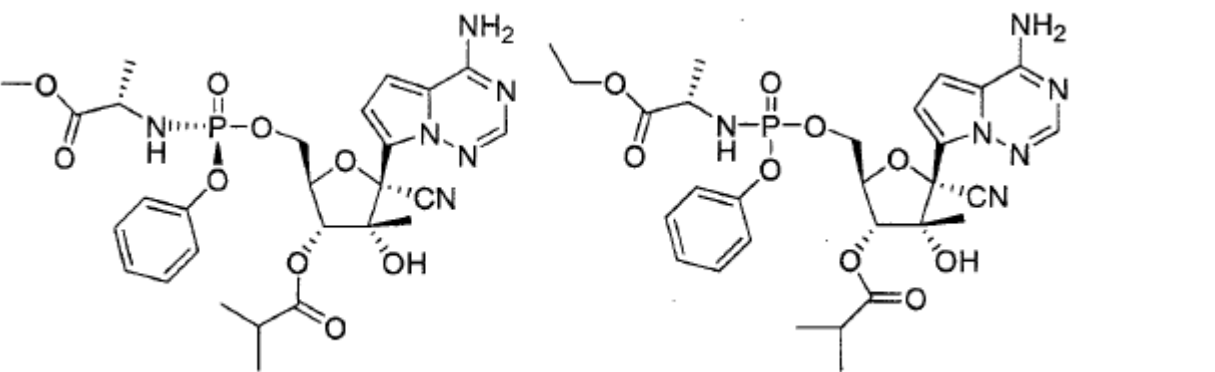
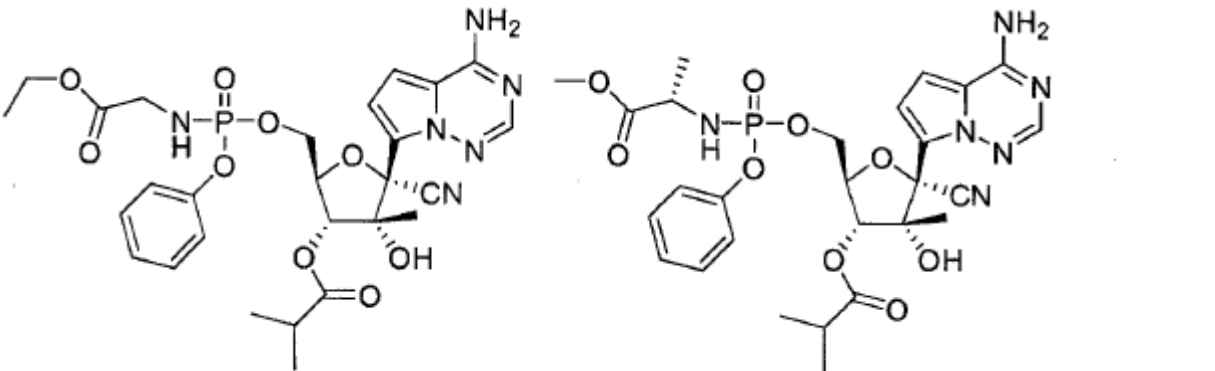
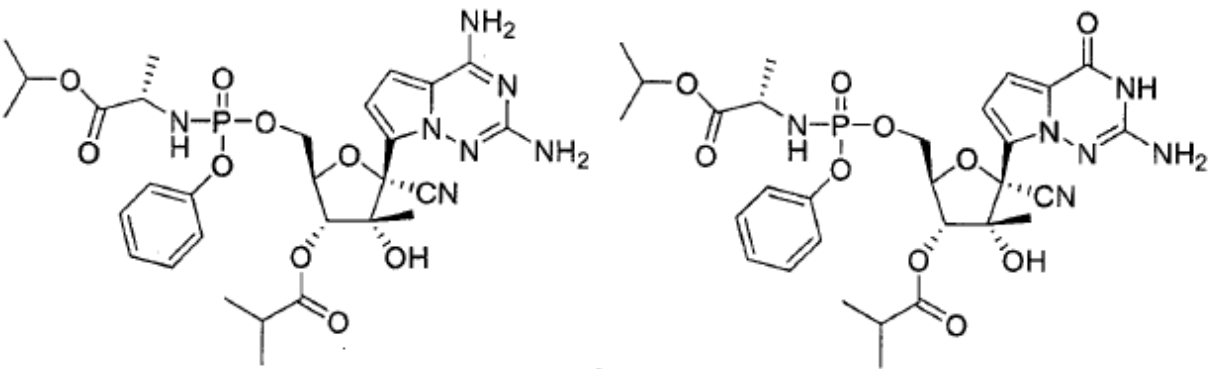
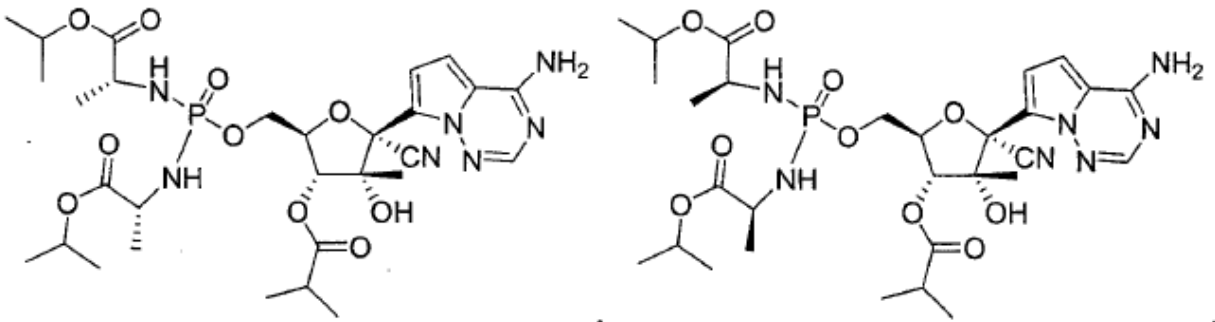
25 cada R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclialquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados conjuntamente con un nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>a</sup>-; y

30 en la que cada alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, carbocicliclialquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicliclialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, hidroxilo, CN, N<sub>3</sub>, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, NH(R<sup>a</sup>), NH<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH(R<sup>a</sup>), C(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NH(R<sup>a</sup>), OC(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(R<sup>a</sup>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup> o R<sup>a</sup>.

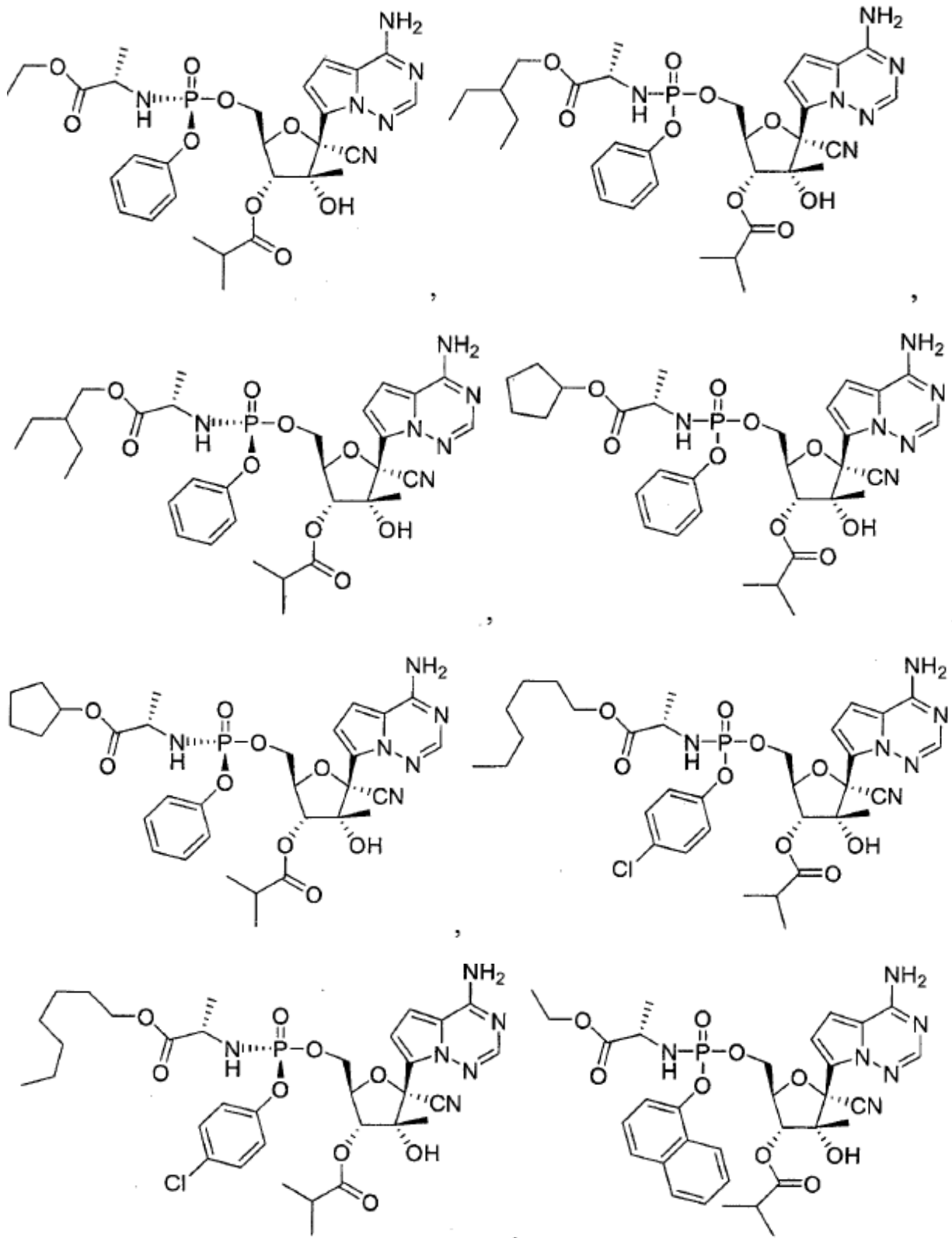
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la quiralidad del fósforo es R.

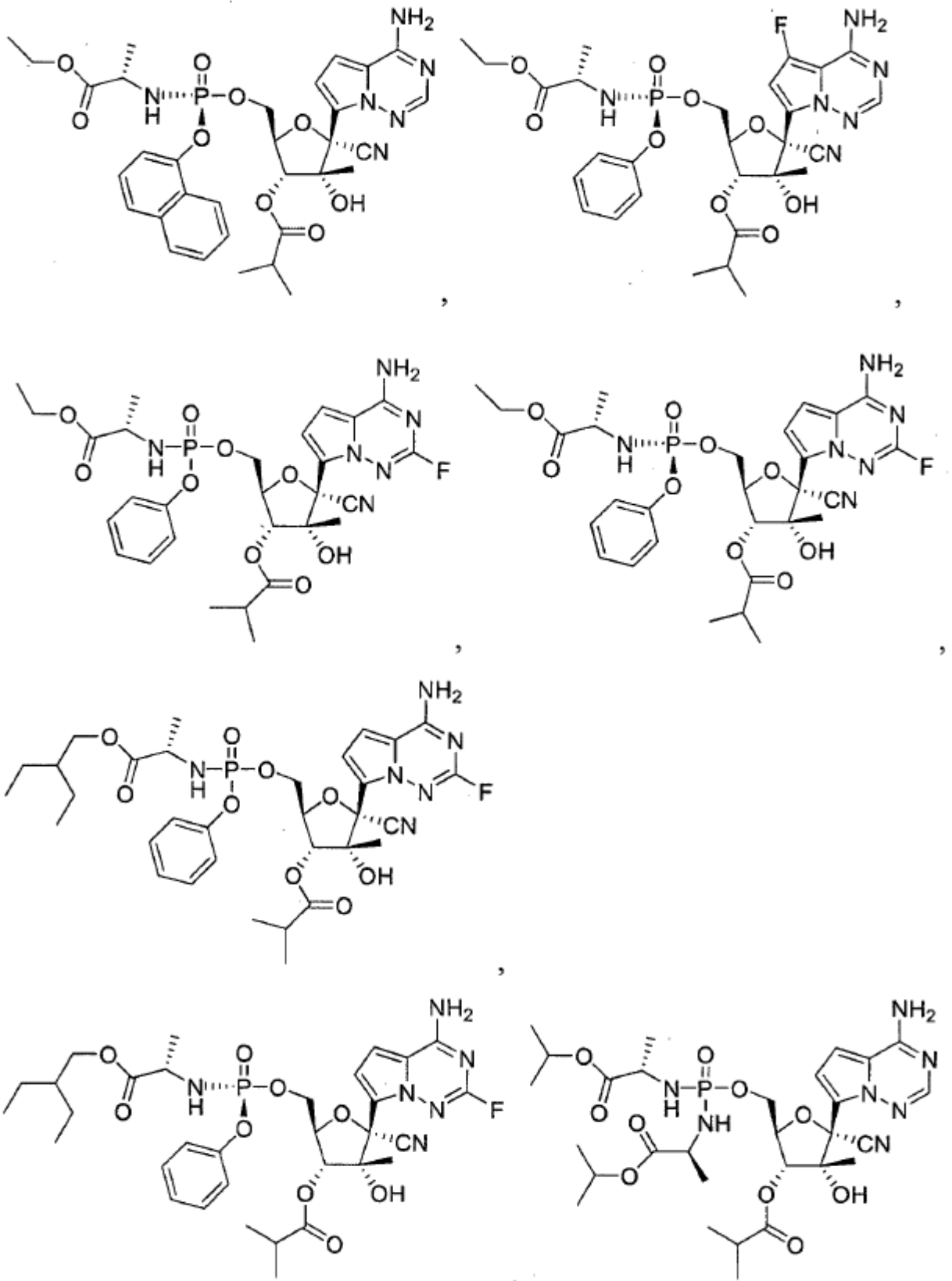
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la quiralidad del fósforo es S.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_8$ .
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que uno de  $R^c$  o  $R^d$  es H y el otro de  $R^c$  o  $R^d$  es alquilo  $C_1-C_8$ .
- 5 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_8$ .
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que  $R^8$  es  $NR^{11}R^{12}$  u  $OR^{11}$ .
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que  $R^9$  es H o  $NR^{11}R^{12}$ .
14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es H.
15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que  $R^8$  es  $NH_2$  y  $R^9$  es H.
- 10 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que  $R^4$  es arilo  $C_6-C_{20}$ .
17. El compuesto según la reivindicación 1 que es

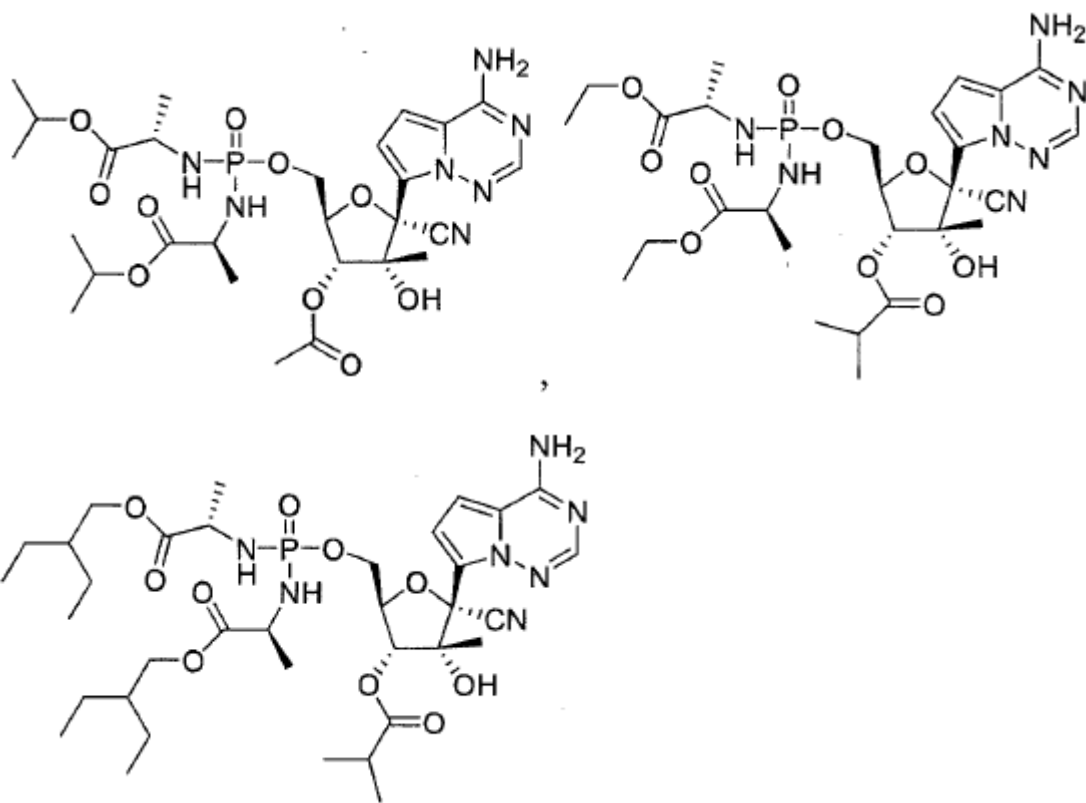












y

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV.

15 20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en la inhibición de polimerasa de HCV, que comprende administrar a un mamífero necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17.

20 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una composición farmacéutica según la reivindicación 18 o la reivindicación 19, para uso en el tratamiento de una infección vírica causada por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho tratamiento administrar a un mamífero necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o la composición farmacéutica de la reivindicación 18 o la reivindicación 19.

25 22. El compuesto o composición para uso en el tratamiento de una infección vírica causada por virus de la hepatitis C según la reivindicación 21, que comprende adicionalmente administrar al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 de HCV, inhibidores de NS5a, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema de renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de HCV, inhibidores de NS5A de HCV, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de HCV, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV.

30 23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una composición farmacéutica según la reivindicación 18 o la reivindicación 19, para uso en terapia.