

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 356**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

C07H 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2011** **E 11743709 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2595980**

54 Título: **Métodos y compuestos para tratar infecciones provocadas por virus Paramyxoviridae**

30 Prioridad:

22.07.2010 US 366609 P

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

05.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MACKMAN, RICHARD, L.;
PARRISH, JAY, P.;
RAY, ADRIAN, S. y
THEODORE, DOROTHY, AGNES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 524 356 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

Métodos y compuestos para tratar infecciones provocadas por virus *Paramyxoviridae*

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere generalmente a métodos y compuestos para tratar infecciones provocadas por virus *Paramyxoviridae*, en particular a métodos y nucleósidos para tratar infecciones provocadas por el virus sincitial respiratorio e infecciones producidas por el virus parainfluenza.

10

Antecedentes de la invención

Los paramixovirus de la familia *Paramyxoviridae* son virus de ARN, monocatenario y de sentido negativo que son responsables de muchas enfermedades humanas y animales prevalentes. Estos virus comprenden al menos dos subfamilias principales, *Paramyxovirinae* y *Pneumovirinae*. La subfamilia de *Paramyxovirina* incluye los virus de para influenza humana (HPIV), el virus del sarampión y el virus de las paperas. Aunque se dispone de vacunas para prevenir las infecciones de sarampión y de paperas, estas infecciones produjeron 745 00 muertes en 2001, por lo que sería deseable tratamientos adicionales para las poblaciones susceptibles. El HPIV es la segunda causa más frecuente de infección de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños y en conjunto causa aproximadamente el 75 % de los casos de crup (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/hpivfeat.htm>). Los HPIV pueden producir infecciones repetidas durante la vida, incluyendo enfermedades de las vías respiratorias superiores e incluso enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores (por ejemplo, neumonía, bronquitis, y bronquiolitis), siendo esta última especialmente importante en ancianos y entre pacientes con compromiso del sistema inmunológico (Sable, Infect. Dis. Clin. North Am. 1995, 9, 987-1003). Actualmente no se dispone de vacunas para prevenir las infecciones por el HPIV. Por tanto, existe la necesidad de terapéuticas anti-*Paramyxovirina*.

La subfamilia *Pneumovirinae* incluye el virus sincitial respiratorio (HRSV). En su segundo cumpleaños, casi todos los niños habrán sufrido ya una infección por HRSV. El HRSV es la causa principal de infecciones de las vías respiratorias inferiores en la lactancia y la infancia, y del 0,5 % al 2 % de los infectados requieren hospitalización. Los ancianos y adultos con cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar o con inmunodepresión también tendrán un riesgo alto de desarrollar enfermedad grave por el HRSV (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). En la actualidad no se dispone de vacunas para prevenir la infección por el HRSV. El anticuerpo monoclonal palivizumab está disponible para lactantes en alto riesgo, por ejemplo, lactantes prematuros o con cardiopatía o enfermedad pulmonar, pero los costes del uso general suelen ser prohibitivos. También se ha utilizado ribavirina para tratar las infecciones por el HRSV pero tiene una eficacia limitada. Por lo tanto, existe la necesidad de terapéuticas anti-neumovirinae y terapéuticas anti-*Paramyxoviridae* en general.

Los ribósidos de las bases nucleotídicas 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 se han divulgado en Carbohydrate Research 2001,331(1), 77-82; Nucleosides & Nucleotides (1996), 15(1-3), 793-807; Tetrahedron Letters (1994), 35(30), 5339-42; Heterocycles (1992), 34(3), 569-74; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 3, 621-30; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1984, 2, 229-38; documento WO 2000056734; Organic Letters (2001), 3(6), 839-842; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1999, 20, 2929-2936; y J. Med. Chem. 1986, 29(11), 2231-5. Los ribósidos de las bases nucleotídicas pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina con actividad antiviral, anti-VHC, y anti-RdRp se han divulgado en Babu (documentos WO2008/089105 y WO2008/141079) y Francom (documento WO2010/002877).

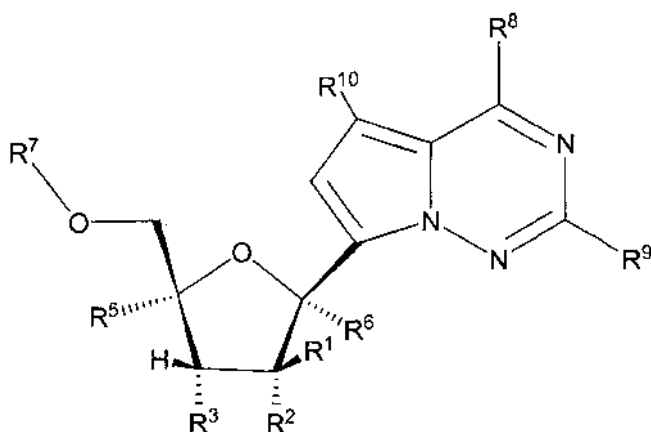
Butler, et al., documento WO2009132135, divulgan ribósidos 1' sustituidos y profármacos que comprenden bases nucleotídicas pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina que tienen actividad anti-VHC y anti-RdRp. Sin embargo, no se han divulgado métodos de tratamiento de infecciones por *Paramyxoviridae* con estos compuestos.

50 **Resumen de la invención**

Se proporcionan métodos y compuestos para el tratamiento de infecciones causadas por la familia de virus *Paramyxoviridae*.

55

Se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Fórmula I:



Fórmula I

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

cada R^1 es H o halógeno;

cada R^2 , R^3 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8),
10 carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8)
o alquino (C_2-C_8) sustituido;

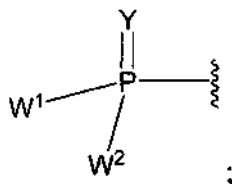
o dos R^2 cualesquiera, R^3 o R^5 sobre los átomos de carbono adyacentes juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman
junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$,
15 $-S(O)_{21-11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo
(C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, o un
arilalquilo (C_1-C_8);

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

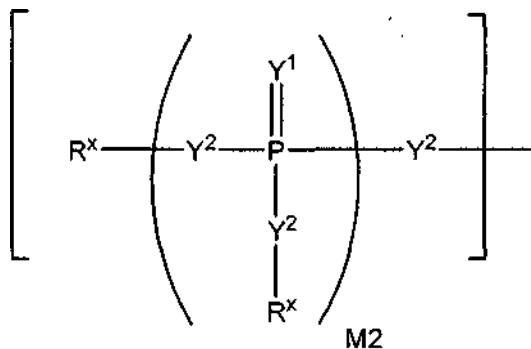
cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
20 carbocicloalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$,
 $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$,
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



25 cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $+N(O)(R)$, $N(OR)$, $+N(O)(OR)$, o $N-NR_2$;

W^1 y W^2 , en conjunto, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y los otros W^1 o W^2 son de
Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la fórmula Ia:



Fórmula Ia

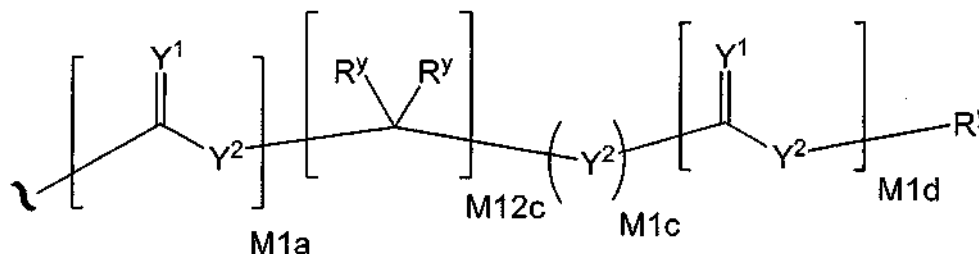
en la que:

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

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

5 M2 es 0, 1 o 2;

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



10 en la que:

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

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

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)N(R)₂, -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)N(R)₂, -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, N₃, -NO₂, -OR, o W³; o, cuando se toman en conjunto, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono; cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido, arilo (C₆-C₂₀), arilo (C₆-C₂₀) sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo (C₂-C₂₀) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

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

cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbocicloalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

25 cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

30 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbocicloalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o -NR^a; y en el que cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) de cada R², R³, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C₁-C₈) puede estar opcionalmente sustituido con -O-, -S- o -NR^a.

40 En otra realización, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un racemato, enantiómero, diaestereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesite.

45 En otra realización, el método comprende tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el método comprende tratar una infección por el virus del sarampión o de las paperas en un mamífero que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, el método comprende tratar una infección por el virus de parainfluenza en un mamífero que lo necesite administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, el método comprende tratar una infección por *Pneumoviridae* en un mamífero que lo necesite administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el método comprende tratar una infección por el virus sincitial respiratorio en un mamífero que lo necesite administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 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 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 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 al menos un agente terapéutico adicional.

En otra realización, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de agente farmacéutico que comprende:

- 15 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I; o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico activo adicional contra virus infecciosos de s *Paramyxoviridae*.

20 En otra realización, la presente solicitud proporciona un método de inhibir una ARN polimerasa dependiente de ARN de *Paxoviridae*, que comprende poner en contacto una célula infectada con un virus *Paramyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo causado por un virus *Paramyxoviridae*.

En otro aspecto, la invención también proporciona procesos e intermedios nuevos divulgados en el presente documento que son útiles para preparar compuestos de Fórmula I de la invención.

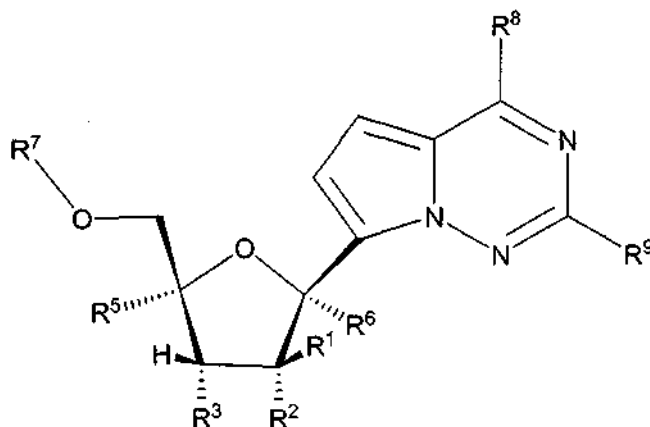
30 En otros aspectos, se proporcionan nuevos métodos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y análisis de los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones de ejemplo

35 A continuación se hará referencia detallada a determinadas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I representado por la Fórmula II:

45

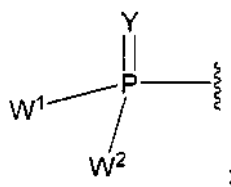


Fórmula II

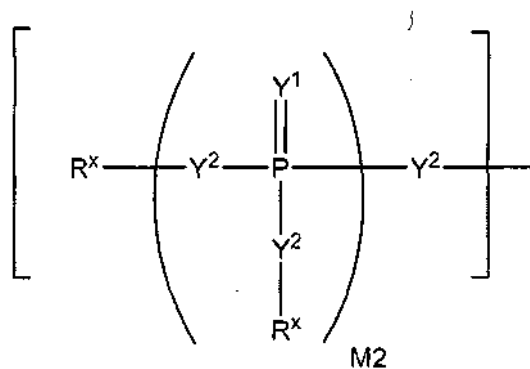
50

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

5 cada R^1 es H o halógeno; cada R^2 es OR^a o halógeno;
cada R^3 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8)
o alquino (C_2-C_8) sustituido;
o dos R^2 cualesquiera, R^3 o R^5 sobre los átomos de carbono adyacentes juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman
10 junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;
 R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$,
 $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8)
sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido, cada n es
independientemente 0, 1, o 2;
15 cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
carbocicloalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$,
 $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;
 R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-SO_2(OR^{11})$,
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



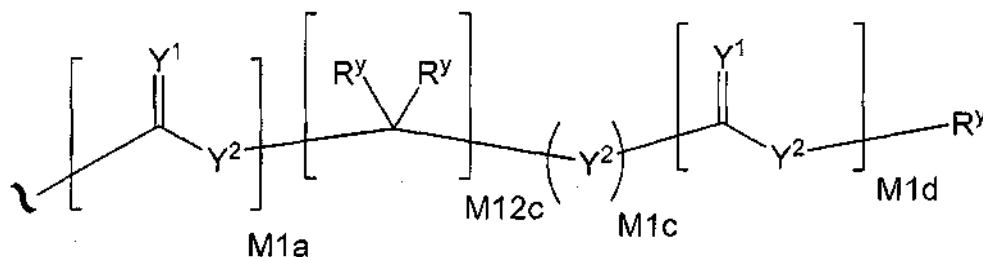
20 cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $+N(O)(R)$, $N(OR)$, $+N(O)(OR)$, o $N-NR_2$;
 W^1 y W^2 , en conjunto, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y los otros W^1 o W^2 son de
Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la fórmula Ia:



Fórmula Ia

en la que:

30 cada Y^2 es independientemente, un enlace, O, CR_2 , NR, $+N(O)(R)$, $N(OR)$, $+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), o
 $S(O)_2$; cada Y^3 es independientemente O, S, o NR;
 M_2 es 0, 1 o 2;
cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en la que:
cada M_1a , M_1c , y M_1d es independientemente 0 o 1;

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

cada R_y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$,

$-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, N_3 , $-NO_2$, o W^3 ; o, cuando se toman en conjunto, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono; cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo (C_6-C_{20}), arilo (C_6-C_{20}) sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo (C_2-C_{20}) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

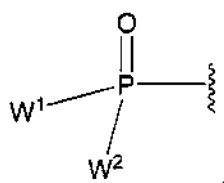
W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en el que W^5 está independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^y ;

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

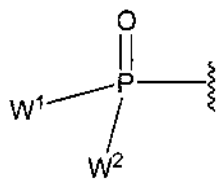
cada R^9 es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ; cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)alquilo$ (C_1-C_8), $-S(O)_n alquilo$ (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} junto con un nitrógeno al que están unidos ambos

forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$ -; y en el que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$ -;

En una realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* administrando un compuesto de Fórmula II, R^1 de Fórmula II es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula II es N_3 , CN , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido, En un aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula II es CN , metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula II es CN . En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula II es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^5 de Fórmula II es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula II es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula II es CN . En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula II es F. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula II es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula II es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula II es CN . En otro aspecto de esta realización, R^8 of Formula II es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, R^8 de Fórmula II es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^8 de Fórmula II es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, R^8 de Fórmula II es CN . En otro aspecto de esta realización, R^9 de Fórmula II es H. En otro aspecto de esta realización, R^9 of Formula II es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, R^9 de Fórmula II es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula II es OH, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula II es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula II es

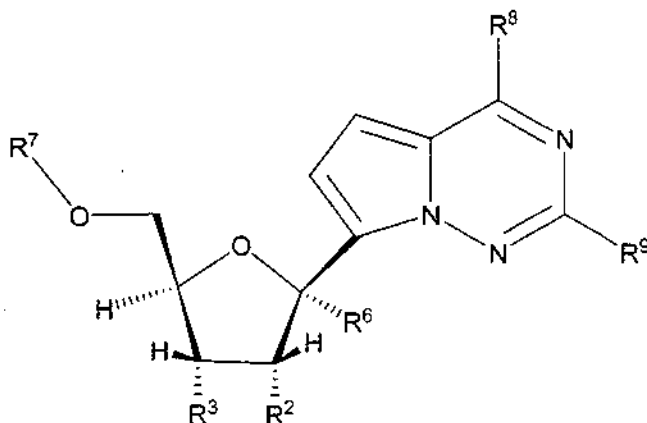


En una realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula II, la infección por *Paramyxoviridae* está provocada por un virus *Paramyxovirina*. En otro aspecto de esta realización, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza, sarampión o paperas. En otro aspecto de esta realización, el virus *Paramyxovirina* es un virus Respirivirus. En otro aspecto de esta realización, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza humana de tipo 1 o 3.

En otra realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula II, la infección por *Paramyxoviridae* está provocada por un virus *Pneumovirinae*. En otro aspecto de esta realización, el virus *Pneumovirinae* es un virus sincitial respiratorio. En otro aspecto de esta realización, el virus

Pneumovirinae es un virus sincitial respiratorio humano.

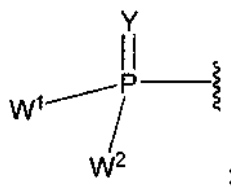
En otra realización, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I representado por la Fórmula III:



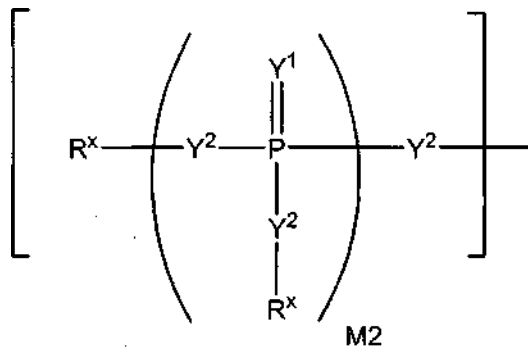
Fórmula III

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

cada R^2 es OR^a o F; cada R^3 es OR^a ;
 R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido, cada n es independientemente 0, 1, o 2;
 cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;
 R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR), o N-NR₂;
 W^1 y W^2 , en conjunto, son $-Y^3(C(R^4)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y los otros W^1 o W^2 son de Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la fórmula Ia:



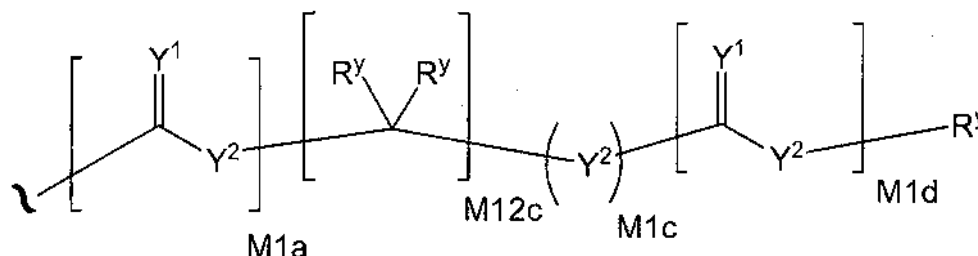
Fórmula Ia

en la que:

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

M2 es 0, 1 o 2;

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



en la que:

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

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

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, N_3 , $-NO_2$, W^3 ; o,

cuando se toman en conjunto, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono; cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo (C_6-C_{20}), arilo (C_6-C_{20}) sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo (C_2-C_{20}) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

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

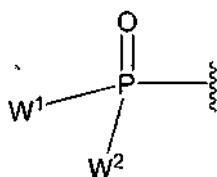
cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbocicloalquilo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

cada R^9 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, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ; y cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$ -; y

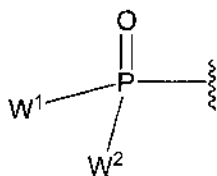
y en la que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$ -;

En una realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, R^6 de Fórmula III es N_3 , CN, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido, En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es CN, metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es CN, En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OR^a .

En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OH, En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es F. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula III es OH, En otro aspecto de esta realización, R^9 of Formula III es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, R^8 de Fórmula III es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^8 de Fórmula III es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, R^8 de Fórmula III es OH, En otro aspecto de esta realización, R^9 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta realización, R^9 of Formula III es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, R^9 de Fórmula III es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es

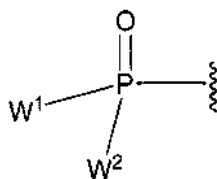


5

En otra realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, R^6 de Fórmula III es N_3 , CN, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido y R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es CN, metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es CN, En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es metilo, En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OH, En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es F. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula III es OH, En otro aspecto de esta realización, R^9 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta realización, R^9 de Fórmula III es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, R^9 de Fórmula III es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o

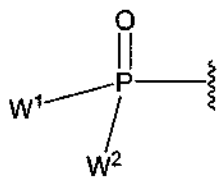
10

15



20

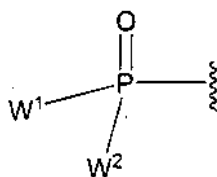
En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es



En otra realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, R^6 de Fórmula III es CN, metilo, etenilo, o etinilo, R^8 es NH_2 , y R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es CN, En otro aspecto de esta realización, R^6 de Fórmula III es metilo, En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es OH, En otro aspecto de esta realización, R^2 de Fórmula III es F. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 de Fórmula III es OH, En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o

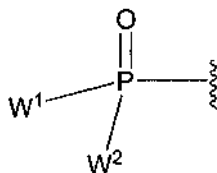
25

30



35

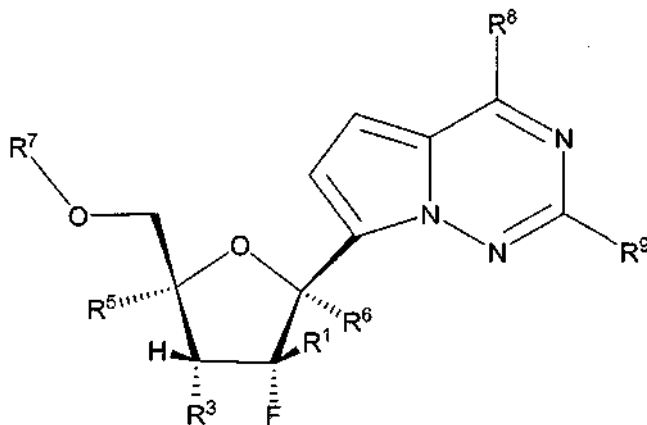
En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 de Fórmula III es



En otra realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, la infección por *Paramyxoviridae* está provocada por un virus *Paramyxovirina*. En otro aspecto de esta realización, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza, sarampión o paperas. En otro aspecto de esta realización, el virus *Paramyxovirina* es un virus Respirivirus. En otro aspecto de esta realización, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza humana de tipo 1 o 3.

En otra realización del método de tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, la infección por *Paramyxoviridae* está provocada por un virus Pneumovirinae. En otro aspecto de esta realización, el virus Pneumovirinae es un virus sincitial respiratorio. En otro aspecto de esta realización, el virus Pneumovirinae es un virus sincitial respiratorio humano.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula IV:



Fórmula IV

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

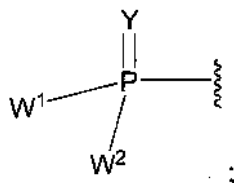
cada R^1 es H o halógeno;

cada R^3 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido, cada n es independientemente 0, 1, o 2;

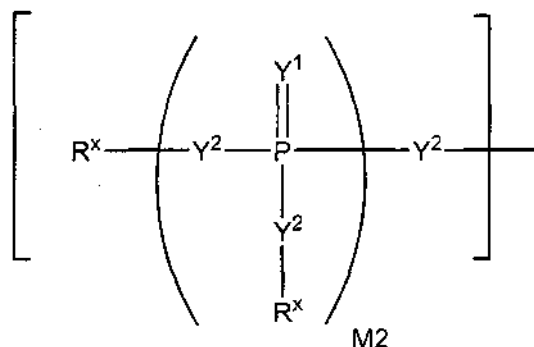
cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



cada Y o Y^1 es, independientemente, O S, NR, $+N(O)(R)$, $N(OR)$, $+N(O)(OR)$, o $N-NR_2$;

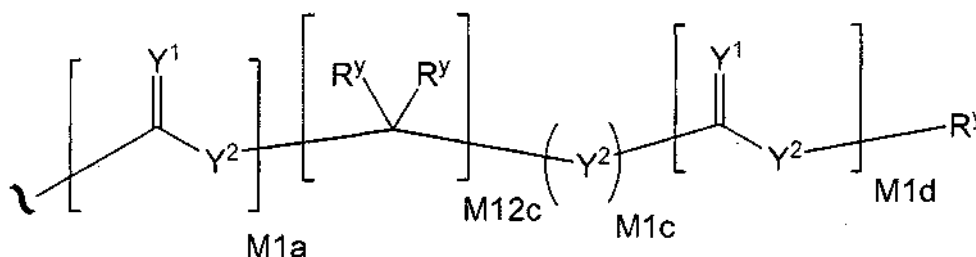
W^1 y W^2 , en conjunto, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y los otros W^1 o W^2 son de Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la fórmula Ia:



Fórmula Ia

en la que:

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

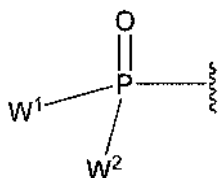


en la que:

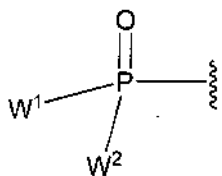
cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 o 1;
 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;
 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR$, o W^3 ; o, cuando se toman en conjunto, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono; cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido, arilo (C_6-C_{20}), arilo (C_6-C_{20}) sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo (C_2-C_{20}) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;
 W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en el que W^5 está independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^y ;
 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), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;
 cada R^9 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, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ; cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$ -; y

y en la que cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$ -;

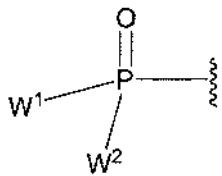
En una realización del compuesto de fórmula IV, R^6 es N_3 , CN, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN, metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. 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^9 es H. 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^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



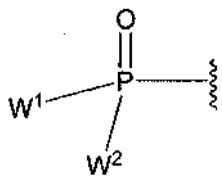
En otro aspecto de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 es.



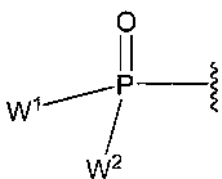
En otra realización de un compuesto de Fórmula IV, R^6 es N_3 , CN, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) sustituido y R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN, metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es OH, $-OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^9 es H. 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^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



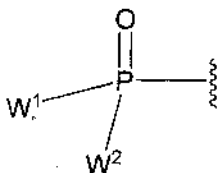
En otro aspecto de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 es.



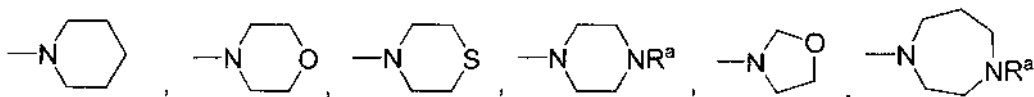
En otra realización del compuesto de Fórmula IV, R^6 es CN, metilo, etenilo, o etinilo, R^8 es NH_2 , y R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es OH, $OC(=O)R^{11}$, o $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



En otro aspecto de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 es.



- 5 En otra realización, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IV: en las que R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8). En otra realización, R^{11} y R^{12} junto con un nitrógeno al que están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$; Por lo tanto, A modo de ejemplo y no de limitación, el resto $-NR^{11}R^{12}$ puede estar representado por los heterociclos:



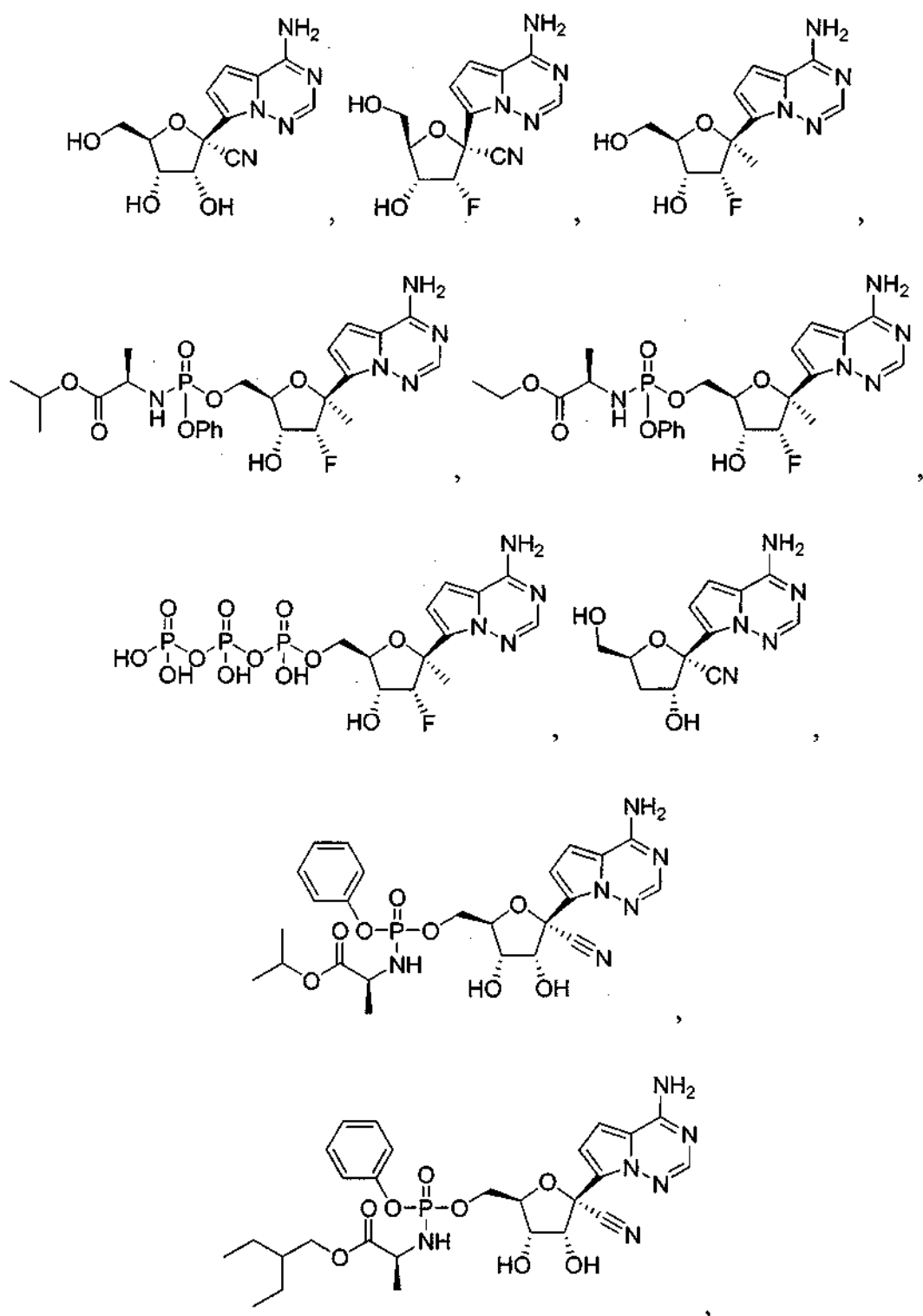
15 y similares.

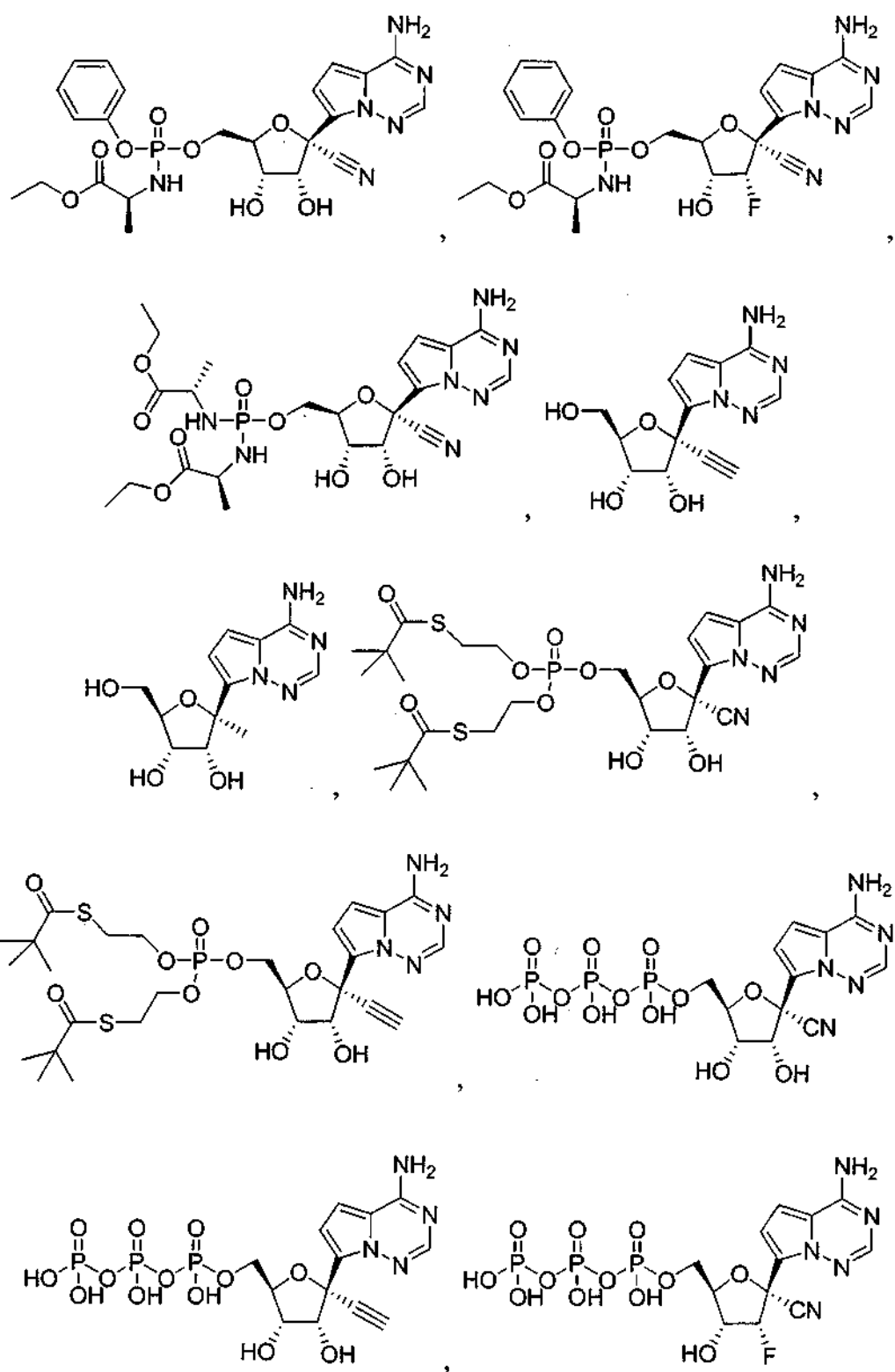
- 20 En otra realización, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IV, en las que cada R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8), en la que dicho alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; Por lo tanto, A modo de ejemplo y no de limitación, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podría representar restos tales como $CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

- 25 En otra realización, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IV, en las que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es alquilo (C_1-C_8), en las que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) pueden estar opcionalmente reemplazados con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$. Por lo tanto, A modo de ejemplo y no de limitación, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podría representar restos tales como $-CH_2OCH$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

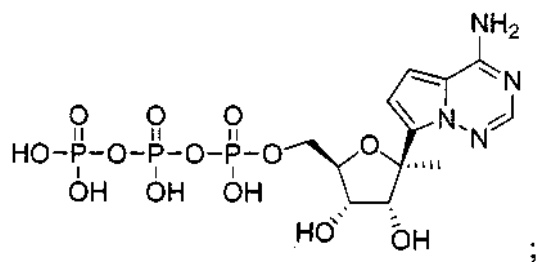
- 30 En otra realización, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en una muestra que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Formula I seleccionado del grupo que consiste en:

35



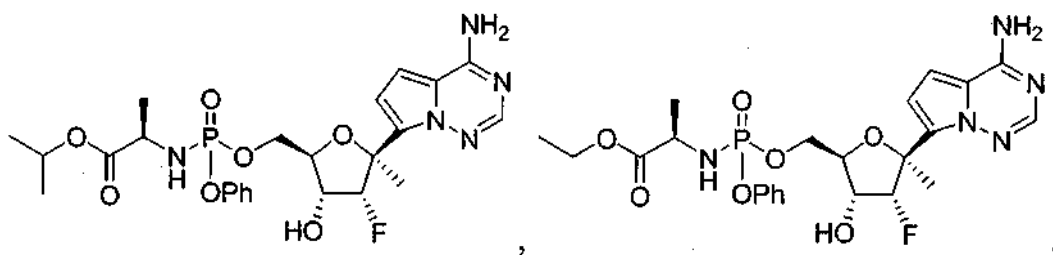
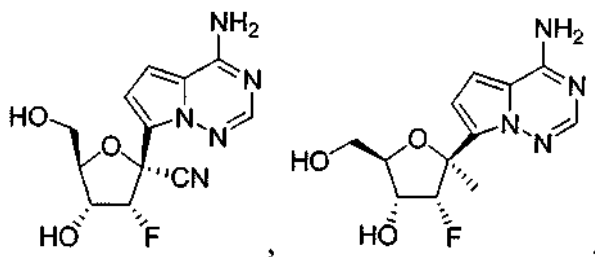


y

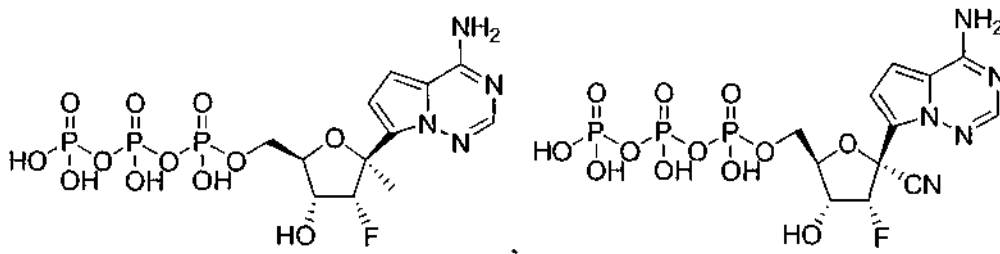


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

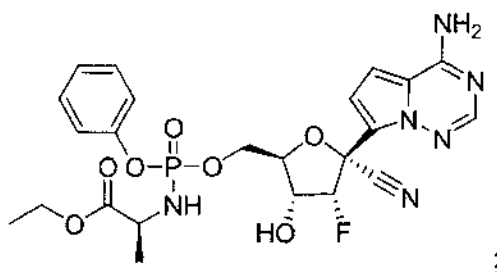
5 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula IV que es



10



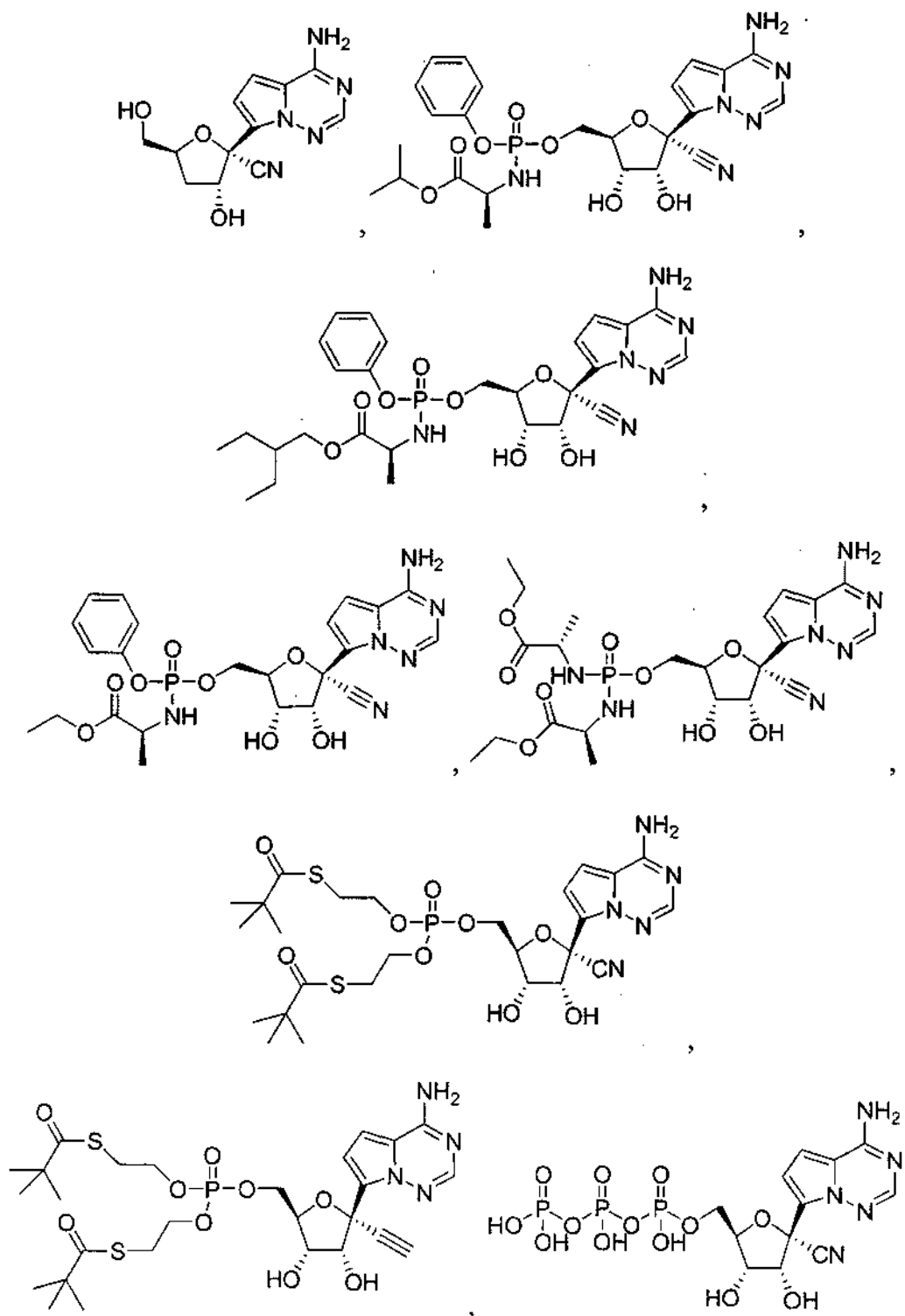
o

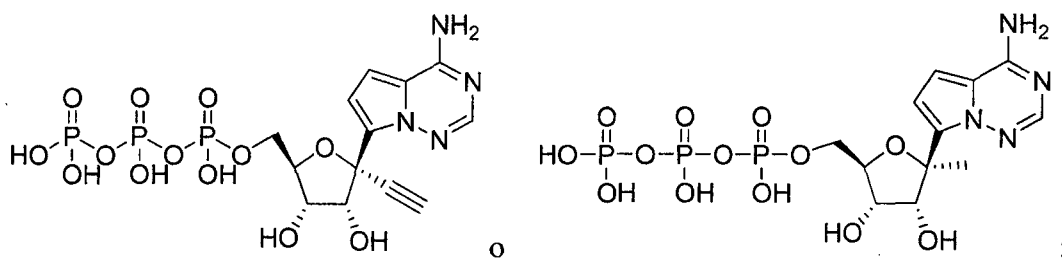


15

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula IV que es





o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Definiciones

A menos que se indique lo contrario: con los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento se pretende que tengan los significados siguientes:

- 10 Cuando en el presente documento se usan nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto comercial.

- 15 Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o un "compuesto de Fórmula I" significa un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; Análogamente, con respecto a intermediarios aislables, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de dicha fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 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 (es decir, alquilo C₁-C₂₀, de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₈, o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen: pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1- propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2- metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2- metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentil (-CH(CH₂CH₃)₂), 2- metil-2-butil (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3- metil-2-butil (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3- metil-1-butil (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2- metil-1-butil (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexil (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3- hexil (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2- metil-2-pentil (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3- metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4- metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3- metil-3-pentil (C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2- metil-3-pentil (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butil (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butil (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octil (-CH₂)₇CH₃;

- 30 "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen: pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

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

- 45 "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo (C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo (C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo (C₂-C₆), Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen: pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

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

55

"Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquileno típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,1-etil (-CH(CH₃)-), 1,2-etil (-CH₂CH₂-), 1,1-propil (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propil (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propil (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butil (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"Alquenileno" hace referencia a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental. 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. Radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" hace referencia a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alquino parental. 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. Radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Amino" hace referencia generalmente a un radical de nitrógeno que puede considerarse un derivado de amoniaco, que tiene la fórmula -N(X)₂, en la que cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente sp³. Tipos no limitantes de amino incluyen -NH₂, -N(alquilo)₂, NH(alquilo), -N(carbociclilo)₂, -NH(carbociclilo), -N(heterociclilo)₂, NH(heterociclilo), -N(arilo)₂, -NH(arilo), -N(alquilo)(arilo), -N(alquilo)(heterociclilo), -N(carbociclilo)(heterociclilo), -N(arilo)(heteroarilo), -N(alquilo)(heteroarilo), etc. El término "alquilamino" hace referencia a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -NH(bencilo), -N(bencilo)₂, etc. Alquilamino sustituido hace referencia generalmente a grupos alquilamino, como se ha definido anteriormente, en los que al menos un alquilo sustituido, como se define en el presente documento, está unido al átomo de amino nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluye NH(alquileno-C(O)-OH), -NH(alquileno-C(O)-O-alquilo), -N(alquileno-C(O)-OH)₂, -N(alquileno-C(O)-O-alquilo)₂, etc.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 14 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Arlalquilo" hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo terminal o sp³, está sustituido con un radical arilo. 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 tener de 1 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.

"Arlalquenilo" hace referencia a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp², está sustituido con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo divulgados en el presente documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo divulgados en el presente documento. El grupo arilalquenilo puede tener de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arlalquinilo" hace referencia a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp, está sustituido con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo divulgados en el presente documento, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo divulgados en el presente documento. El grupo arilalquinilo puede tener 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" en referencia a alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están independientemente sustituidos por un sustituyente que no es hidrógeno. Sustituyentes típicos incluyen: pero sin limitación, -X, -R^b, -O-, =O, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^b₂, -N⁺R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂-, -S(=O)₂OH, -S(O)₂R¹¹, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -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, -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.

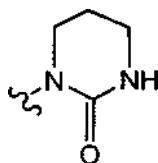
$-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, en la que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o resto profármaco. Alquilenilo, alquenileno y grupos alquilileno pueden estar sustituidos de forma similar. Salvo que se indique de otra forma, cuando el término "sustituido" se usa junto con grupos tales como arilalquilo, que tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes se pueden unir al resto arilo, el resto alquilo, o ambos.

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

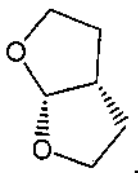
Un experto en la técnica reconocerá que deben seleccionarse sustituyentes u otros restos de los compuestos de Fórmula I-IV con el fin de proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I-IV que tienen esta estabilidad se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.

"Heteroalquilo" hace referencia a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido con un heteroátomo, tales como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula parental está sustituido con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (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 unido a la molécula parental está sustituido con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éster de alquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquilamina (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.), o un éter de tioalquilo (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo está sustituido con 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 usan en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, de 1968), en particular, los Capítulos 1,3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta hoy), 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 el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes divulgados en el presente documento, incluidos los grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado de azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 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, p-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, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3, o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a 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 a carbono están unidos en la 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 la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o p-carbolina. Todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 1-aziridilo, 1-acetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo terminal o sp^3 , está sustituido con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquilenilo). Grupos heterociclilalquilo típicos incluyen, entre otros, 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 los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclilalquilo por medio de 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 el resto heterociclil es de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno, tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" hace referencia a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , está sustituido con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo divulgados en este documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo por medio de 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 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" hace referencia a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , está sustituido con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo divulgados en el presente documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilo del heterociclilalquinilo por medio de 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 1 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 se pueden incluir en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos los anillos aromáticos citados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" o "carbociclilo" hace referencia a un cicloalqueno saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o anillo aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos del anillo, todavía más normalmente 5 o 6 átomos del anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos del anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o anillos condensados con espiro. 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 el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono está sustituido con un radical carbociclilo como se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos típicos, pero no limitantes, de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

"Arlheteroalquilo" hace referencia a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido a un átomo de carbono o un heteroátomo) se ha sustituido con un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre 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-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilenos en las fórmulas generales anteriores pueden estar sustituidos adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ilustrados en el presente documento.

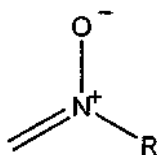
"Heteroarilalquilo" hace referencia a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha sustituido con un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzo-tiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

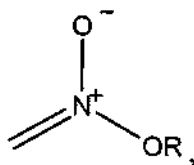
La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto concreto del compuesto de Fórmula I-III (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) hace referencia a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto pueden estar sustituidos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

La expresión "opcionalmente reemplazado" en referencia a un resto concreto del compuesto de Fórmula I-III (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo (C₁-C₈) puede estar opcionalmente reemplazado con-O-, -S-, o -NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C₁-C₈) pueden estar reemplazados por 0, 1, 2, o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S-, o NR^a-).

La expresión "átomo(s) de carbono no terminal(es)" en referencia a un resto alquilo, alqueno, alquino, alquilen, alquilenilo o alquilenilo se refiere a los átomos de carbono en el resto que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto. Por lo tanto, A modo de ejemplo y no de limitación, en el resto alquilo-CH₂(C⁴)H₂(C⁴)H₂CH₃ o el resto alquilenilo -CH₂(C⁴)H₂(C⁴)H₂CH₂-los átomos C * se considerará que son los átomos de carbono no terminales.

Ciertos Y e Y¹ alternativo son óxidos de nitrógeno tales como +N(O)(R) o +N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestra en el presente documento unidos a un átomo de carbono, también pueden estar representados por grupos separados por carga tales como





respectivamente, y se pretende que sean equivalentes a las representaciones mencionadas anteriormente para los fines de descripción de la presente invención.

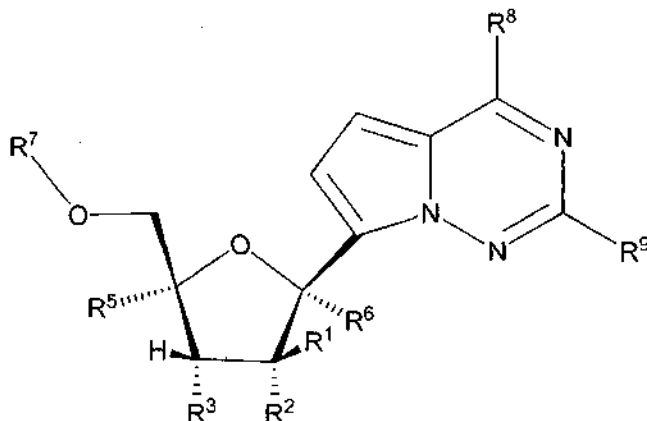
"Enlazador" o "enlace" se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlazadores incluyen unidades repetitivas de alquiloxi (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenamino, Jeffamine™); y éster diácido y amidas, incluidos succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

Los términos tales como "unido a oxígeno", "unido a nitrógeno", "unido a carbono", "unido a azufre", o "unido a fósforo" significan que si se puede formar un enlace entre dos restos mediante el uso de más de una tipo de átomo en un resto, el enlace formado entre los restos es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido unido a nitrógeno estaría unido a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o de carbono del aminoácido.

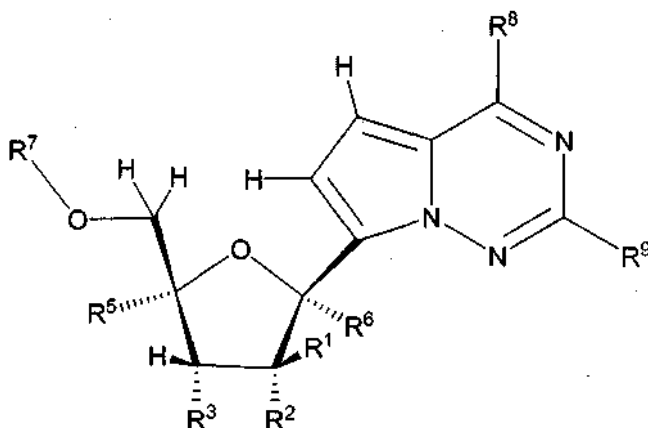
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I-IV uno o más de W^1 o W^2 son independientemente un radical de un éster de α -aminoácido de origen natural unido a nitrógeno. Los ejemplos de aminoácidos de origen natural incluyen isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, 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 R, en particular aquellos en los que R es alquilo (C_1 - C_8) opcionalmente sustituido.

El término base "purina" o "pirimidina" comprende, entre otras, adenina, N^6 -alquilpurinas, N^6 -acilpurinas (en las que acil es $C(O)$ (alquil, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N^6 -bencilpurina, N^6 -halopurina, N^6 -vinilpurina, purina N^6 -acetilénica, N^6 -acil purina, N^6 -hidroxialquil purina, N^6 -alilaminopurina, N^6 -tioalil purina, N^2 -alquilpurinas, N^2 -alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C^5 -alquilpirimidinas, C^5 -bencilpirimidinas, C^5 -halopirimidinas, C^5 -vinilpirimidina, pirimidina C^5 -acetilénica, C^5 -acil pirimidina, C^5 -hidroxialquil purina, C^5 -amidopirimidina, C^5 -cianopirimidina, C^5 -5-yodopirimidina, C^6 -yodo-pirimidina, C^5 -Br-Vinil pirimidina, C^6 -Br-Vinil pirimidina, C^5 -nitro- pirimidina, C^5 -amino-pirimidina, N^2 -alquilpurinas, N^2 -alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, entre otras, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, y 6-cloropurina. Las bases purinas y pirimidinas de la fórmula I-III están unidas al azúcar ribosa, o a un análogo de la misma, a través de un átomo de nitrógeno o átomo de carbono de la base. Grupos de oxígeno y nitrógeno funcionales en la base pueden protegerse según sea necesario o se desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

A menos se especifique lo contrario, los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I-IV están destinados a tener una valencia de cuatro. En algunas representaciones de la estructura química en la que los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, debe asumirse que los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo.



tiene el mismo significado que



“Grupo protector” se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermedio en la síntesis de la sustancia fármaco parental. Química de grupos protectores y estrategias para la protección / desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase: Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales para ayudar a la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo formación y rotura de enlaces químicos de un modo ordenado y planificado. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que se pueden medir con herramientas analíticas habituales. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser, ellos mismos, biológicamente activos o inactivos.

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

“Resto de profármaco” significa un grupo funcional que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún otro procedimiento (Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pág. 113-191). Enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de fosfonato de la invención incluyen, entre otros, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, la absorción y la lipofilicidad para optimizar la liberación, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

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

Ejemplos de restos de profármacos incluyen los ésteres de aciloximetilo hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ en los que R^{30} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. El éster de aciloxialquilo se usó como estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y, después, Farquhar y col. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324 lo aplicaron a fosfatos y a fosfonatos; Sci. 72: 324; asimismo, las patentes de EE.UU. números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En determinados compuestos de la invención: un resto del profármaco es parte de un grupo fosfato. El éster de aciloxialquilo se puede usar para liberar ácidos fosfóricos a través de las membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo, el éster de alcocarboniloxialquilo (carbonato) puede también potenciar la biodisponibilidad oral como resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo de ejemplo es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un ejemplo de resto de profármaco aciloximetilcarbonato es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo fosfato puede ser un resto profármaco fosfato. El resto profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, entre otros, los que comprenden un grupo carbonato de pivaloiloximetilo (POC) o POM. Como alternativa, el resto profármaco puede ser sensible a escisión enzimática potenciada, tal como un grupo éster lactato o éster fosfonoamidado.

Se ha notificado que los ésteres de arilo de grupos de fósforo, especialmente los ésteres de fenilo, potencian la biodisponibilidad oral DeLambert et al (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han descrito ésteres de fenilo que contienen un éster carboxílico en posición orto con respecto al fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Se ha notificado que los ésteres de bencilo generan el ácido fosfónico parental. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico mediante la acción de enzimas, por ejemplo esterasas, oxidasas etc., que, a su vez, sufre escisión por el enlace C-O bencílico para generar el ácido fosfórico y el producto intermedio quinona metida. Los ejemplos de esta clase de profármacos se describen en Mitchell et al (1992) J. Chem. Soc. Parkin Trans. 11 2345; Brook et al WO 91/19721. Se ha descrito que otros profármacos bencílicos adicionales contienen un grupo que contiene éster carboxílico fijado al metileno bencílico (Glazier et al WO 91/19721). Se ha notificado que los profármacos que contienen tio son útiles para la liberación intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etilitio en el que el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el producto intermedio tio libre que después se rompe en el ácido fosfórico y episulfuro (Puech y col. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclicos también se han descrito como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion et al., patente de Estados Unidos N° 6312662).

Cabe destacar que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de la Fórmula I-IV y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de tales enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

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

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

Sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-IV están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede citar otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos puede estar presente en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R. R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprende sustituyentes que comprenden R^y . Un experto ordinario en la técnica de la química medicinal entiende que el número total de tales sustituyentes está limitado razonablemente por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como el peso molecular, la solubilidad o el log P, las propiedades de aplicación tales como la actividad contra el objetivo pretendido, y las propiedades prácticas, tales como la facilidad de síntesis.

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

Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. Un experto ordinario en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de tales sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos están presentes en una realización de la invención, el número total se determinará como se ha indicado anteriormente.

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

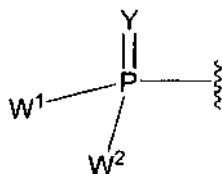
término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, es la cantidad del compuesto de Fórmula I-IV presente en una composición descrita en el presente documento que es necesaria para proporcionar un nivel de fármaco deseado en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y los pulmones o como alternativa, en la circulación sanguínea de un sujeto que se va a tratar, para dar una respuesta fisiológica anticipada o efecto biológico deseado cuando esta composición se administra por la vía de administración elegida. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo el compuesto concreto de Fórmula I-IV, la actividad específica de la composición, el dispositivo de administración usado, las características físicas de la composición, su uso previsto, así como consideraciones del paciente tales como la gravedad de la enfermedad, la colaboración del paciente etc., y puede determinarla fácilmente un experto en la técnica según la información proporcionada en el presente documento.

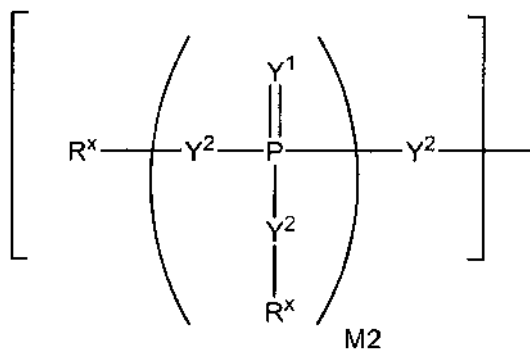
La expresión "solución salina normal" quiere decir una solución de agua que contiene NaCl al 0,9 % (peso/volumen).

La expresión "solución salina hipertónica" quiere decir una solución de agua que contiene NaCl al 0,9 % (peso/volumen). Por ejemplo, la solución salina hipertónica al 3 % contendría 3 % de NaCl (peso/volumen).

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



en la que cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR), o N-NR₂; W¹ y W², en conjunto, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³; o uno de W¹ o W² junto con R³ o R⁴ es -Y³-y los otros W¹ o W² son de Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la fórmula Ia:



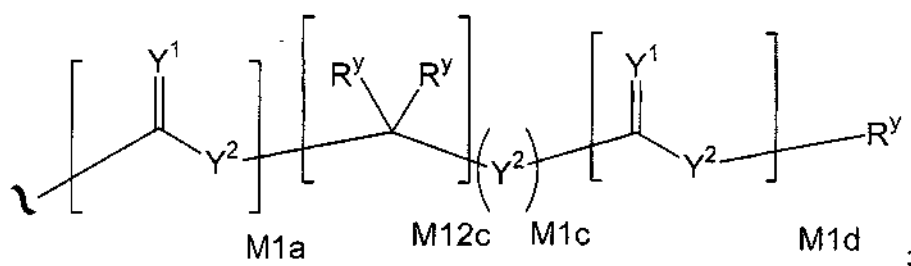
en la que:

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

cada Y³ es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

cada Ry es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, o -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, un grupo protector o W³; o, cuando se toman en conjunto, dos Ry en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono; cada Rx es independientemente Ry, un grupo protector; o la fórmula:



en la que:

5 M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 o 1:

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

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

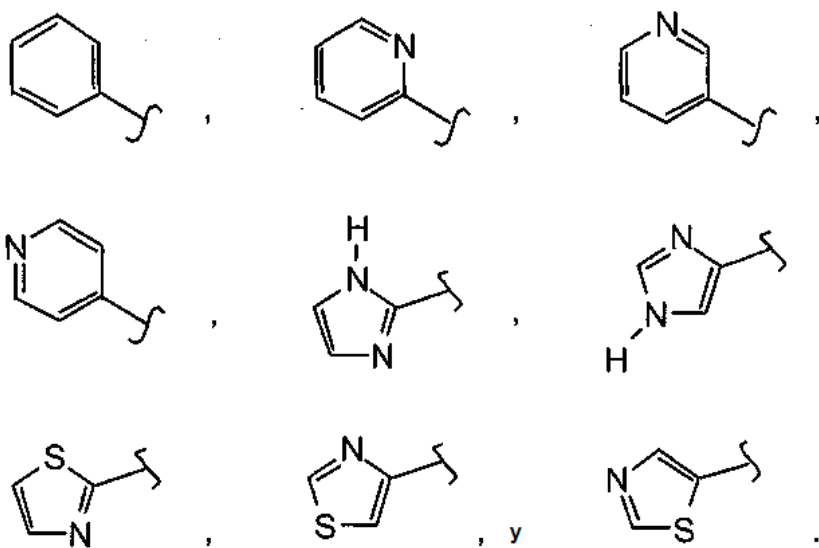
10 W^5 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^Y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^Y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en el que W^5 está independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^Y ;

15 carbociclos W^5 y heterociclos W^5 pueden estar sustituidos independientemente con de 0 a 3 grupos R^Y . W^5 puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono o bicíclico. W^5 puede tener de 3 a 10 átomos del anillo, por ejemplo, de 3 a 7 átomos del anillo. Los anillos W^5 están saturados cuando contienen 3 átomos del anillo, saturados o monosaturados cuando contienen 4 átomos del anillo, saturados, o mono o diinsaturados cuando contienen 5 átomos del anillo, y saturados, mono o diinsaturados o aromáticos cuando contienen 6 átomos del anillo.

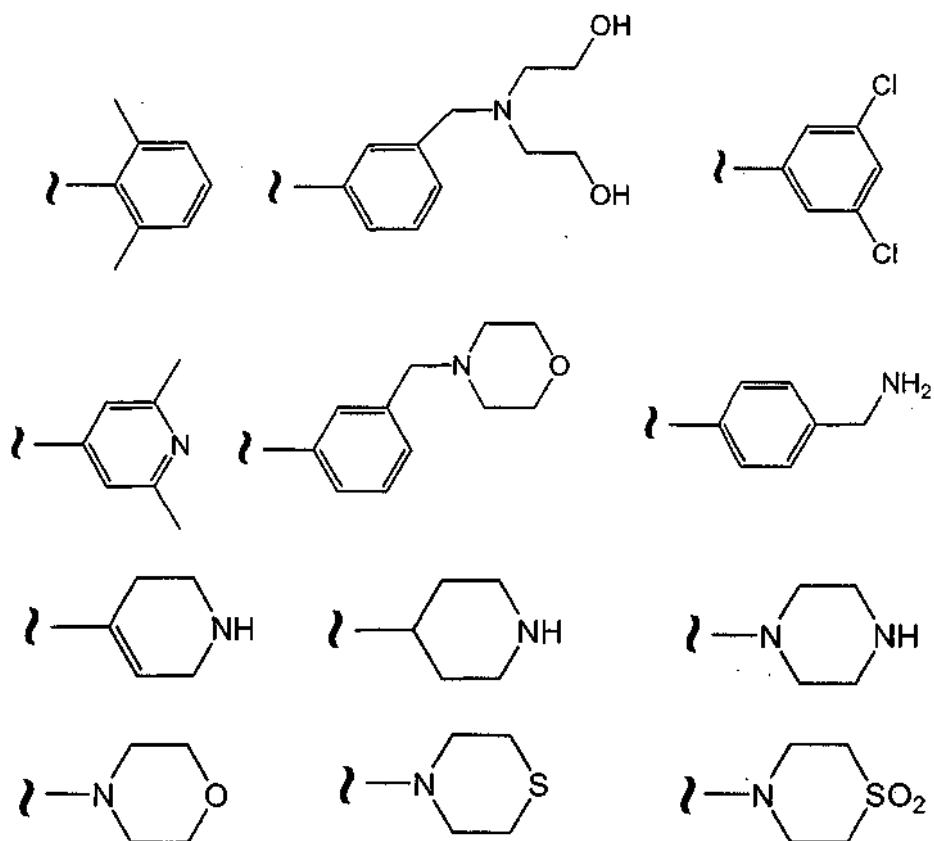
20 Un heterociclo W^5 puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S). Los monociclos heterocíclicos W^5 pueden tener de 3 a 6 átomos del anillo (de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S); o 5 o 6 átomos del anillo (de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S). Los biciclos heterocíclicos W^5 pueden tener de 7 a 10 átomos del anillo (de 6 a 9 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S) dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]; o 9 o 10 átomos del anillo (de 8 a 9 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El heterociclo W^5 puede estar unido a Y^2 a través de un átomo de carbono nitrógeno, azufre u otro átomo mediante un enlace covalente estable.

25 Los heterociclos W^5 incluyen, por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, y pirrolilo.

30 W^5 también incluye, pero sin limitación, ejemplos tales como:

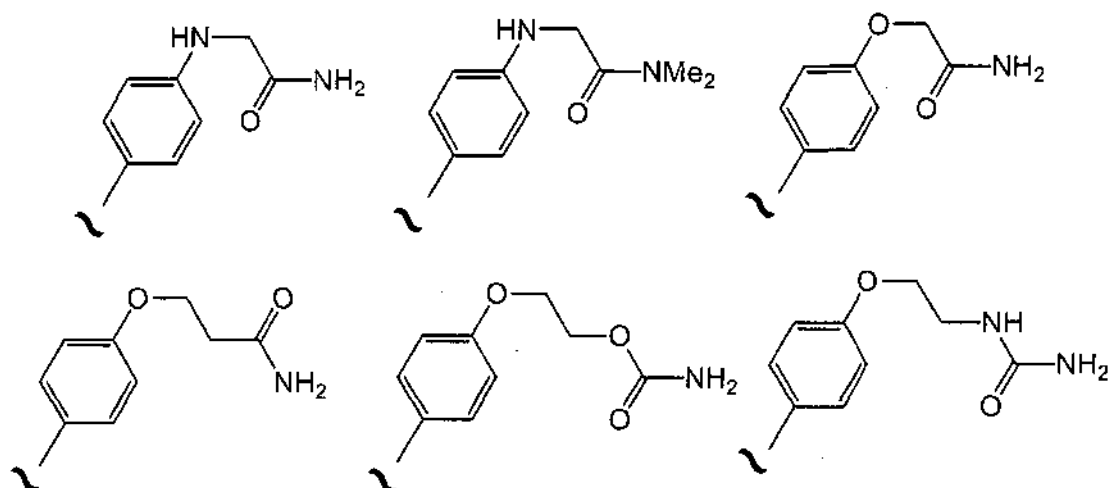


carbociclos y heterociclos W^5 pueden estar sustituidos independientemente con de 0 a 3 grupos R, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, carbociclos W^5 sustituidos incluyen:



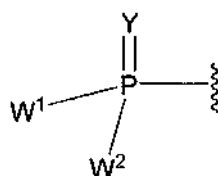
5

Ejemplos de fenilcarbociclos sustituidos incluyen:



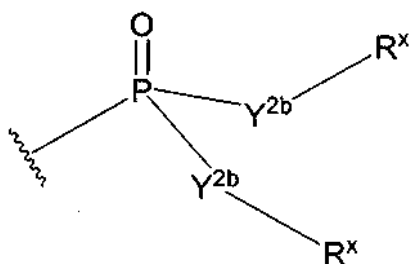
10

Realizaciones de



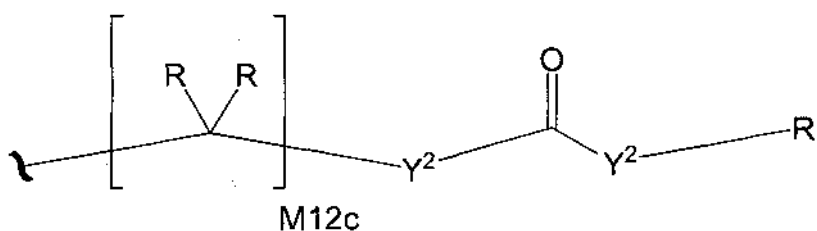
15

compuestos de Fórmula I-IV incluyen subestructuras tales como:



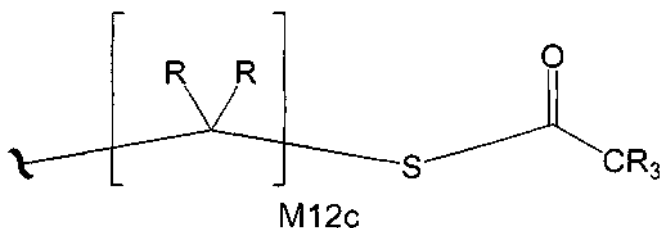
en la que cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En otro aspecto de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

5



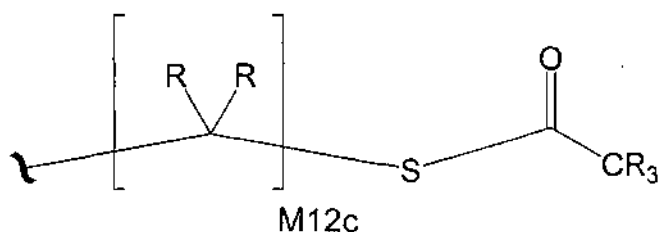
en la que M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S. En otro aspecto de esta realización, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x en el que R^x es:

10



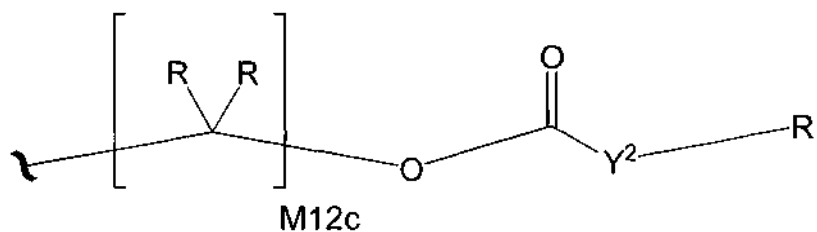
en la que M12c es 2. En otro aspecto de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

15



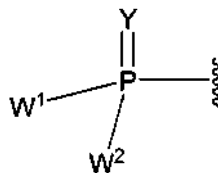
en la que M12c es 2. En otro aspecto de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

20

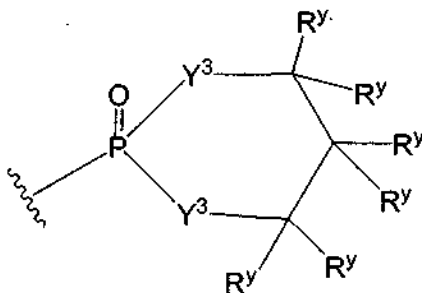


en la que M12c es 1 e Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .

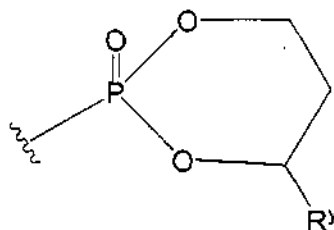
Otras realizaciones de



5 compuestos de Fórmula I-IV incluyen subestructuras tales como:

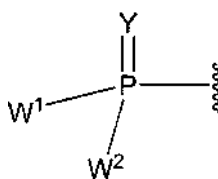


10 en la que cada Y³ es, independientemente, O o N(R). En otro aspecto de esta realización, cada Y³ es O. En otro aspecto de esta realización, la subestructura es:

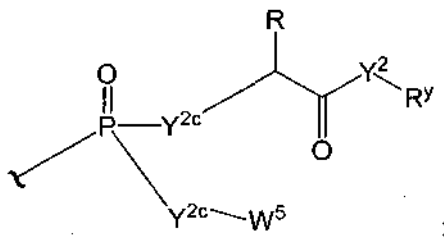


15 en la que Ry es W⁵ como se ha definido en el presente documento.

Otra realización de

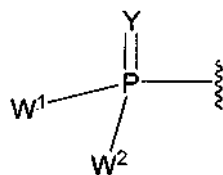


20 la Fórmula I-IV incluye las subestructuras:

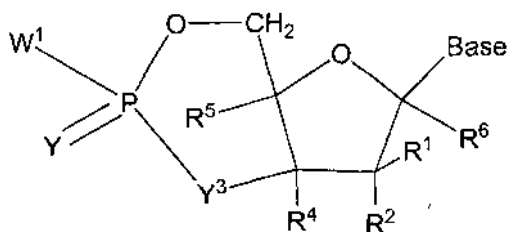


25 en la que cada Y^{2c} es, independientemente, O, N(R^y) o S.

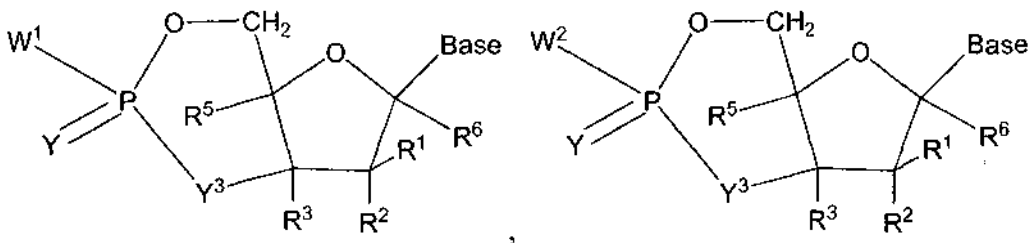
Otra realización de



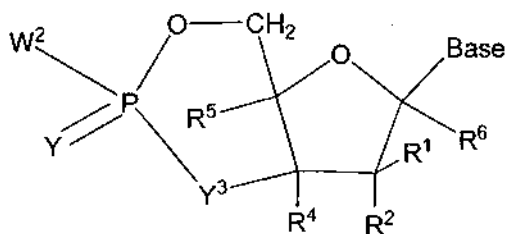
- 5 de compuestos de Fórmula I-IV incluye las subestructuras en las que uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es de Fórmula Ia. Dicha realización está representada por un compuesto de Fórmula Ib seleccionada de:



10



o

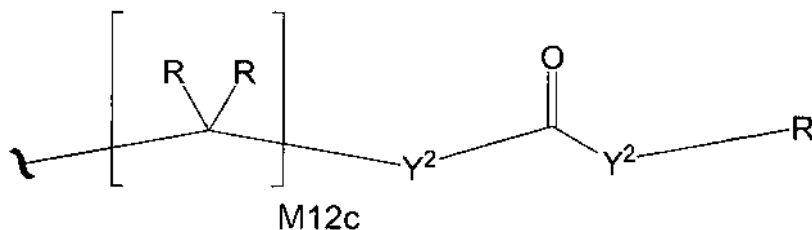


15

Fórmula Ib

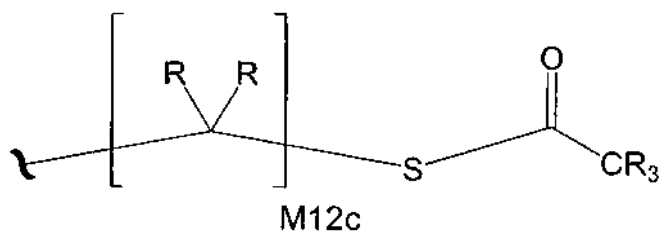
En otro aspecto de la realización de Fórmula Ib, cada Y y Y^3 es O. En otro aspecto de esta realización de Fórmula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada $Y Y^3$ e Y^{2b} es O y R^x es:

20

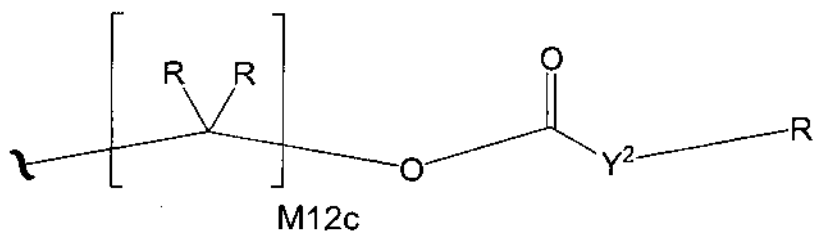


en la que M12c es 1,2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S. En otro aspecto de la realización de Fórmula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada $Y Y^3$ e Y^{2b} es O y R^x es:

25

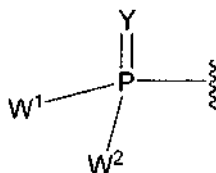


en la que M12c es 2. En otro aspecto de la realización de Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:

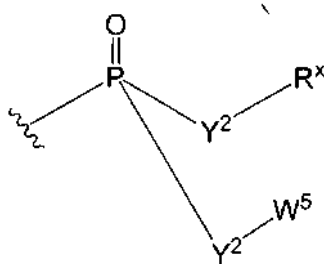


en la que M12c es 1 e Y² es un enlace, O, o CR₂.

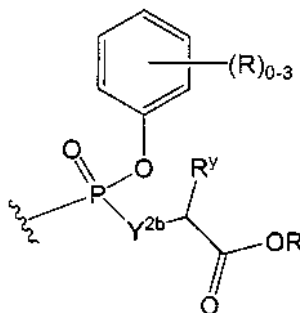
Otra realización de



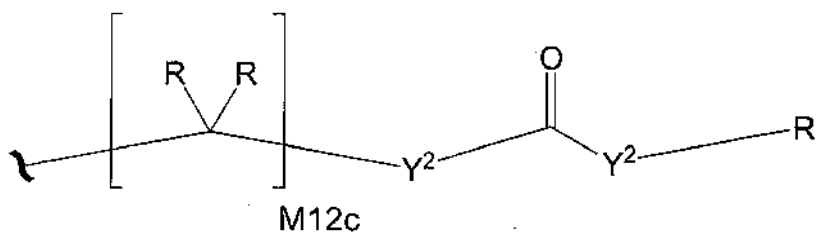
compuestos de Fórmula I-IV incluye una subestructura:



en la que W⁵ es un carbociclo tal como fenilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, la subestructura es:

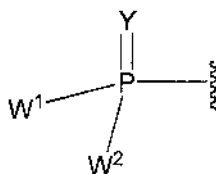


en la que Y^{2b} es O o N(R) y el fenilcarbociclo está sustituido con de 0 a 3 grupos R. En otro aspecto de esta realización de la subestructura, R^x es:



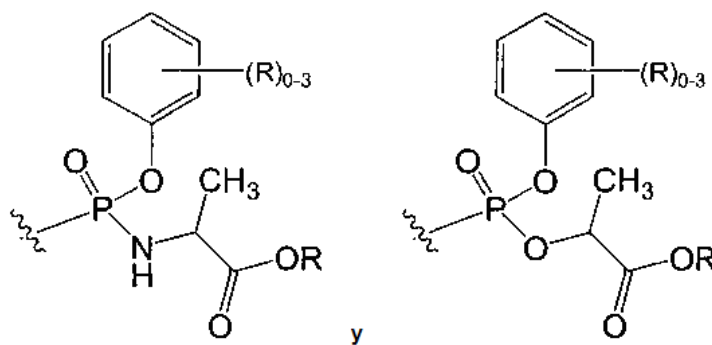
en la que M12c es 1,2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, o S.

5 Otra realización de



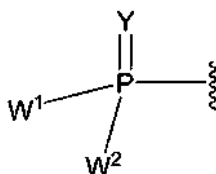
de Fórmula I-IV incluye las subestructuras:

10



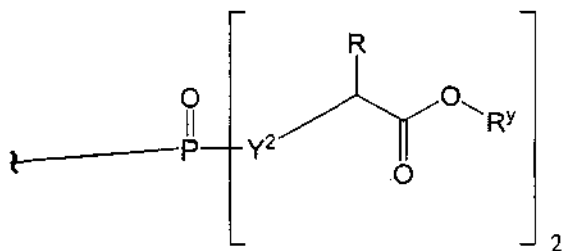
El carbono quiral de los restos de aminoácido y lactato puede estar en la configuración R o S o la mezcla racémica.

15 Otra realización de



de Fórmula I-IV es la subestructura

20

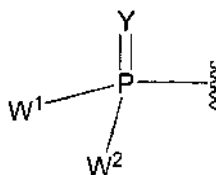


en la que cada Y² es, independientemente, -O- o -NH-. En otro aspecto de esta realización, R^y es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) sustituido; En otro aspecto de esta realización, R^y es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) sustituido; y R es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R^y es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) sustituido; R es CH₃; y cada Y² es -NH-. En otro aspecto de esta realización, W¹ y W² son, independientemente,

25

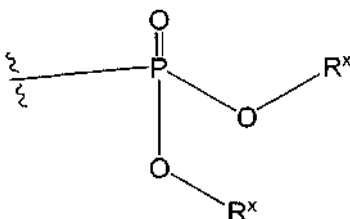
aminoácidos de origen natural, unidos a nitrógeno o ésteres de aminoácidos de origen natural. En otro aspecto de esta realización, W^1 y W^2 son, independientemente, ácidos 2-hidroxicarboxílicos de origen natural o ésteres de ácidos 2-hidroxicarboxílicos de origen natural, en los que el ácido o el éster está unido a P a través del grupo 2-hidroxi.

5 Otra realización de



de Fórmula I-IV es la subestructura

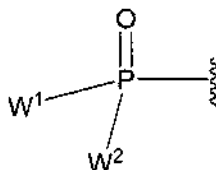
10



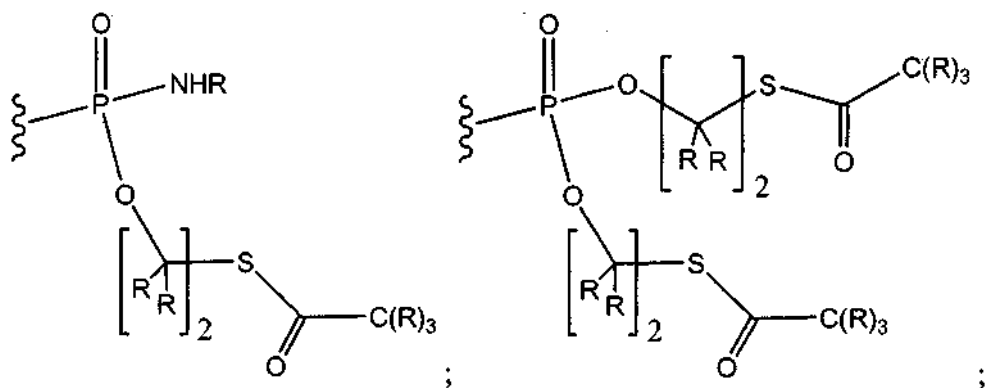
En un aspecto de esta realización, cada R^x es, independientemente, alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, cada R^x es, independientemente, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido.

15

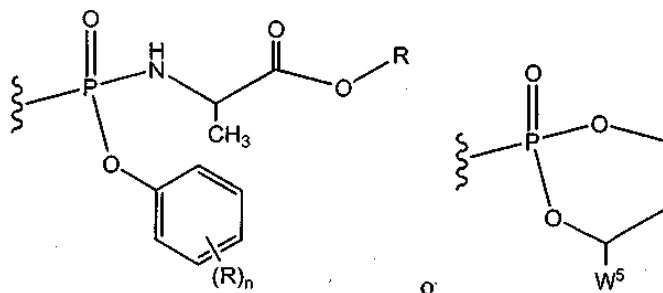
En una realización preferida,



se selecciona de

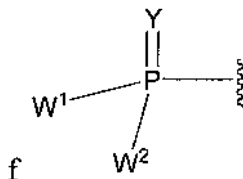


20

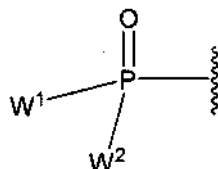


o

Otra realización de



5 de Fórmulas I-IV es la subestructura

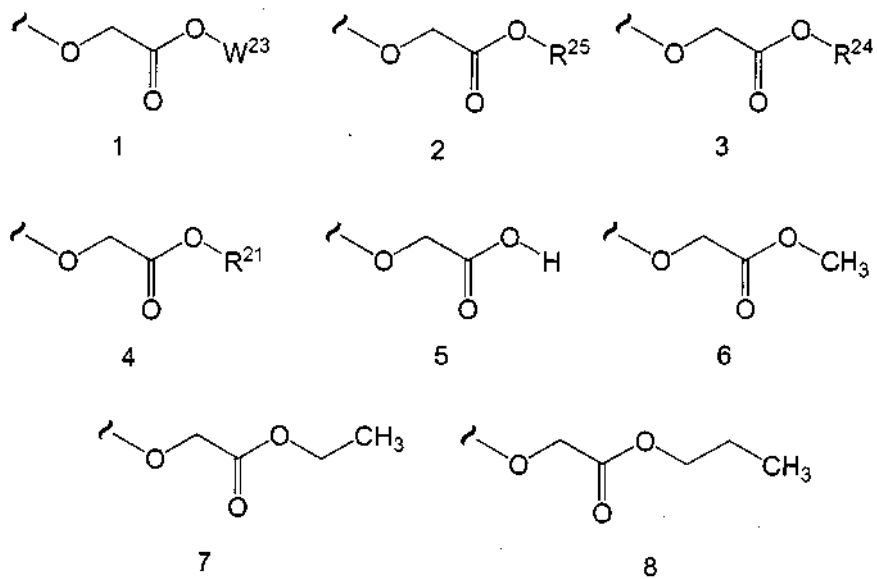


10 en la que W^1 y W^2 se seleccionan independientemente de una de las fórmulas en las Tablas 20.1-20.37 y la Tabla 30.1 a continuación. Las variables usadas en las Tablas 20.1-20.37 (por ejemplo, W^{23} , R^{21} , etc.) solo pertenecen a las Tablas 20.1-20.37, salvo que se indique de otra forma.

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

- 15 cada R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_8);
 cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} en las que cada R^{24} está independientemente sustituido con de 0 a 3 R^{23} ; cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} , siempre que cuando R^{23} está unido a un heteroátomo, R^{23} es R^{23c} o R^{23d} ;
- 20 cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o $-NO_2$; cada R^{23b} es independientemente Y^{21} ;
- 25 cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$; cada R^{23d} es independientemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;
- 30 cada R^{2x} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, o dos R^{2x} junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar reemplazado opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^{21}$ -; y en el que uno o más de los
- 35 los átomos de carbono no terminales de cada alquilo (C_1-C_8) pueden estar opcionalmente reemplazados con -O-, -S- o $-NR^{21}$ -;
- 40 cada R^{24} es independientemente alquilo (C_1-C_8); alqueno (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8);
 cada R^{25} es independientemente R^{24} en la que cada R^{24} está sustituido con de 0 a 3 grupos R^{23} ;
- 35 cada R^{25a} es independientemente alquileno (C_1-C_8), alquencileno (C_2-C_8), o alquinieleno (C_2-C_8) uno cualquiera de dicho alquinieleno (C_1-C_8), alquencileno (C_2-C_8), o alquinieleno (C_2-C_8) está sustituido con 0-3 grupos R^{23} ; cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} ;
- 40 cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$, o $-SO_2W^{25}$;
- 40 cada W^{25} es independientemente un carbociclo o un heterociclo en el que W^{25} está independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^{22} ; y
 cada Y^{21} es independientemente O o S.

Tabla 20.1



5

Tabla 20.2

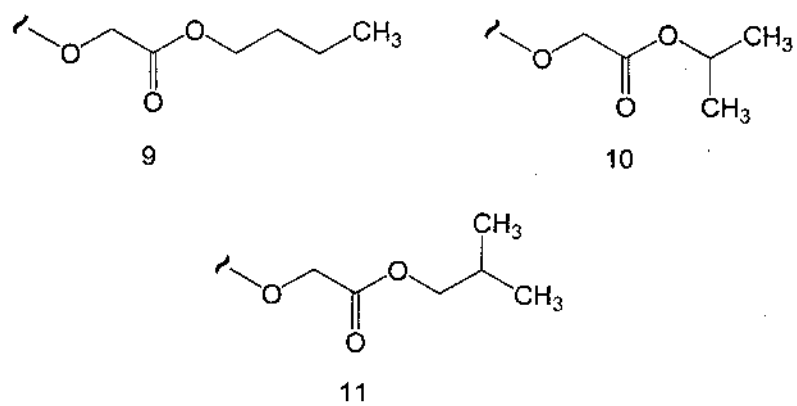
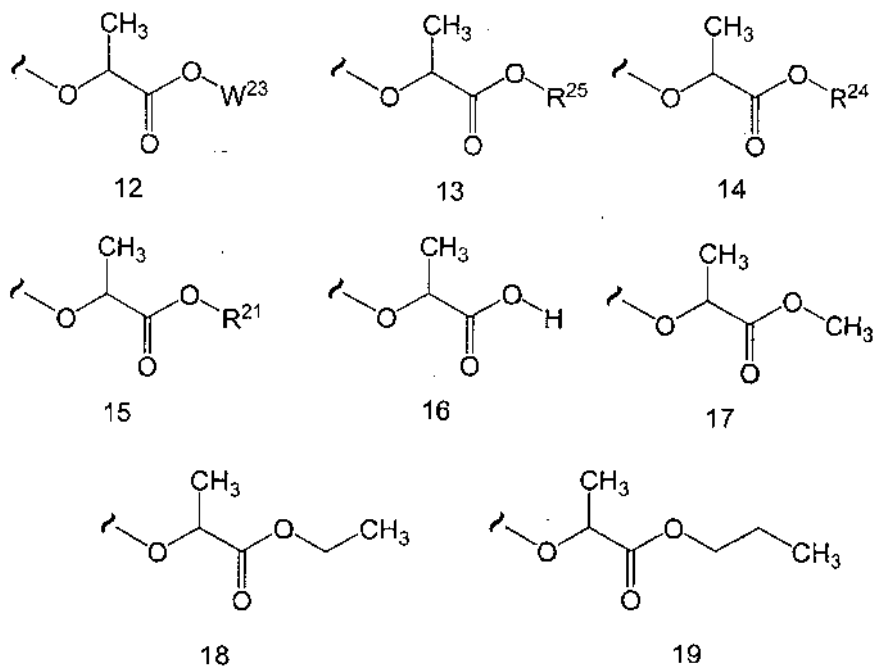


Tabla 20.3



5

Tabla 20.4

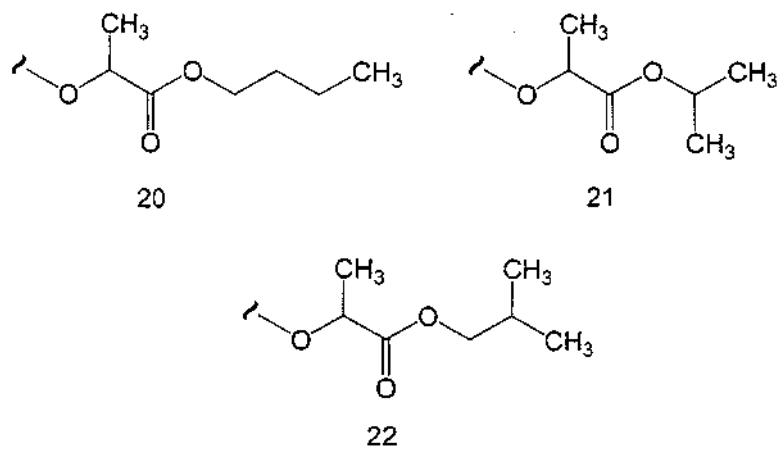
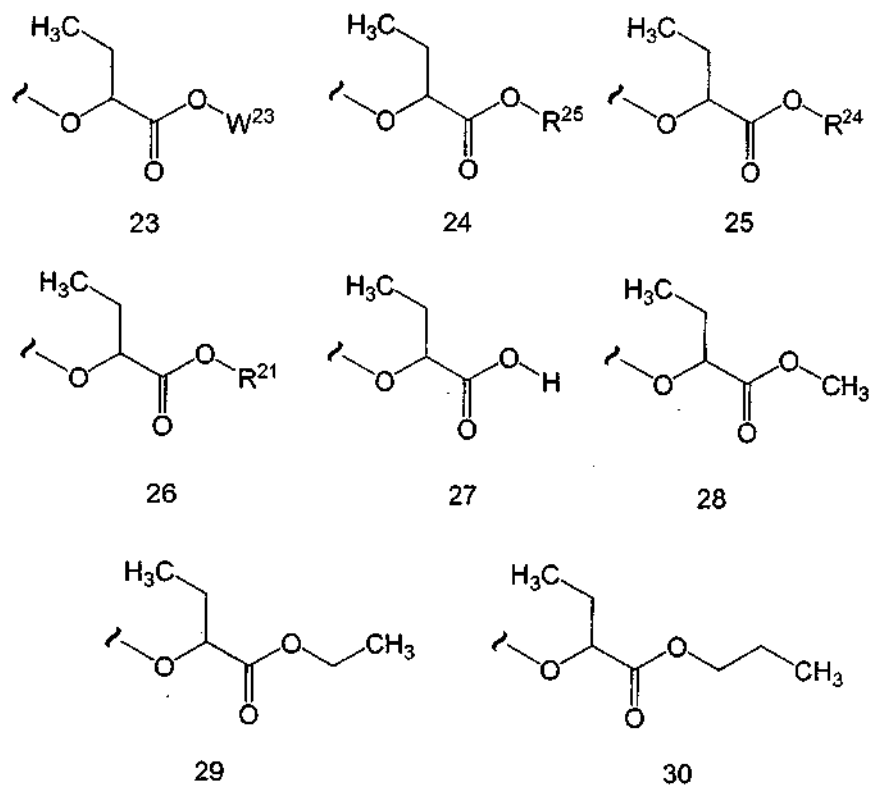


Tabla 20.5



5

Tabla 20.6

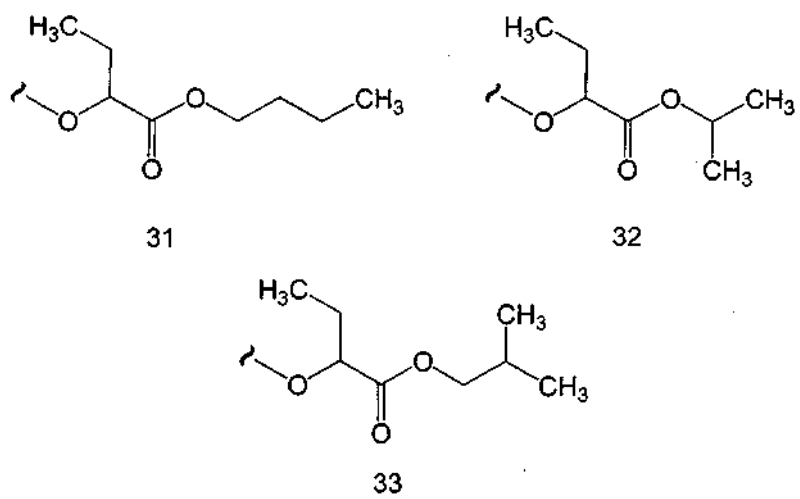


Tabla 20.7

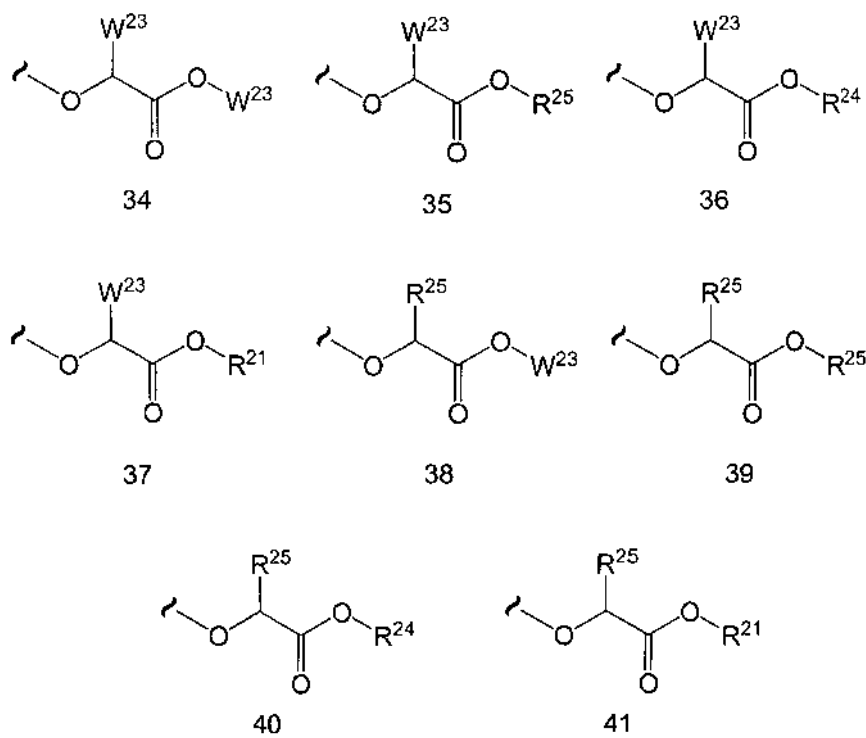


Tabla 20.8

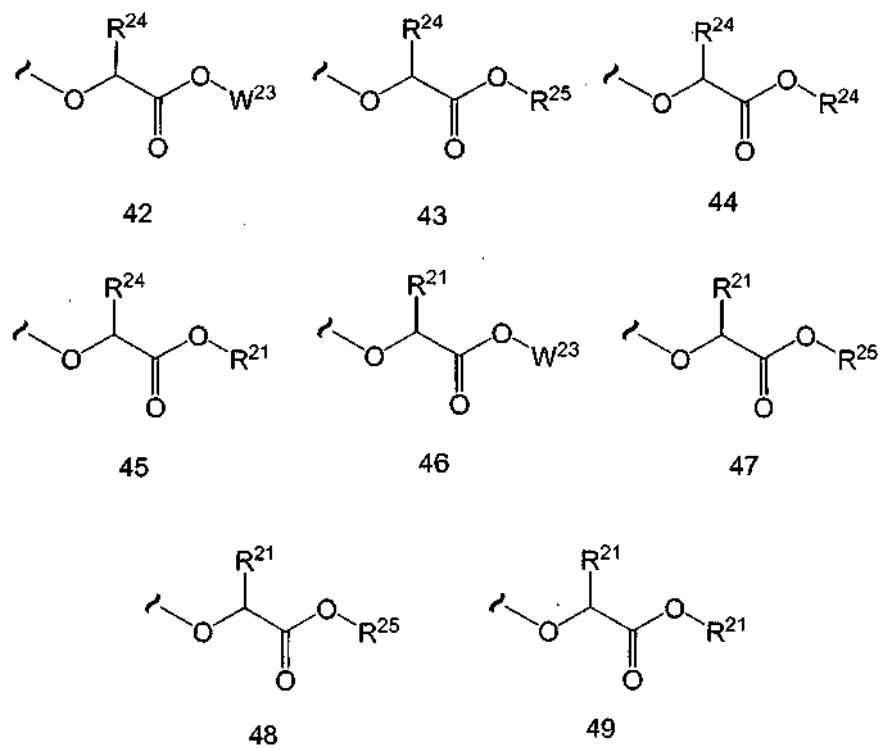
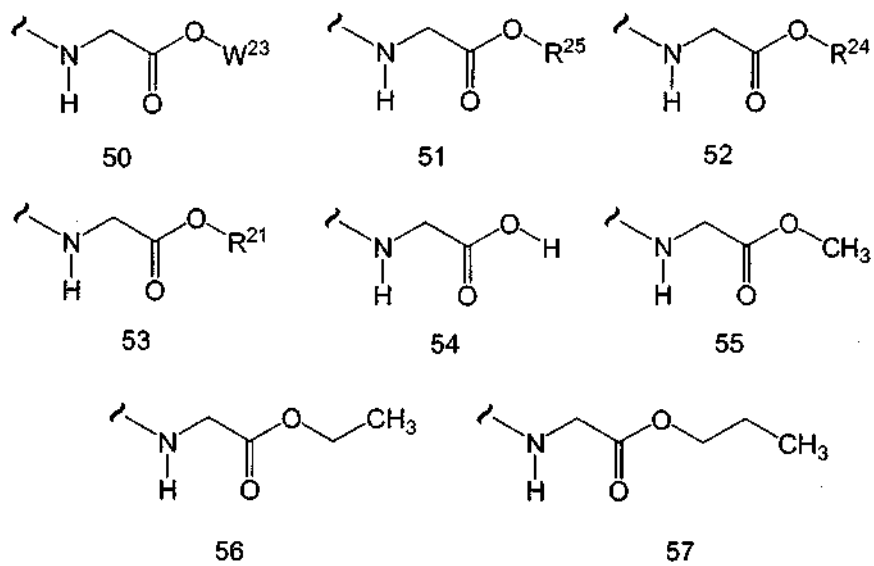


Tabla 20.9



5

Tabla 20.10

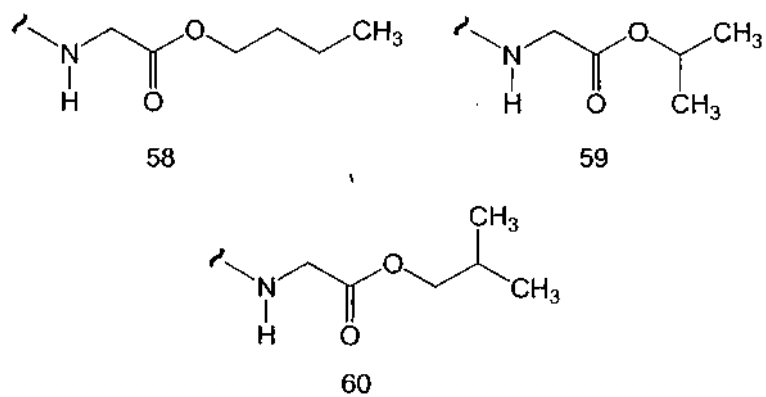


Tabla 20.11

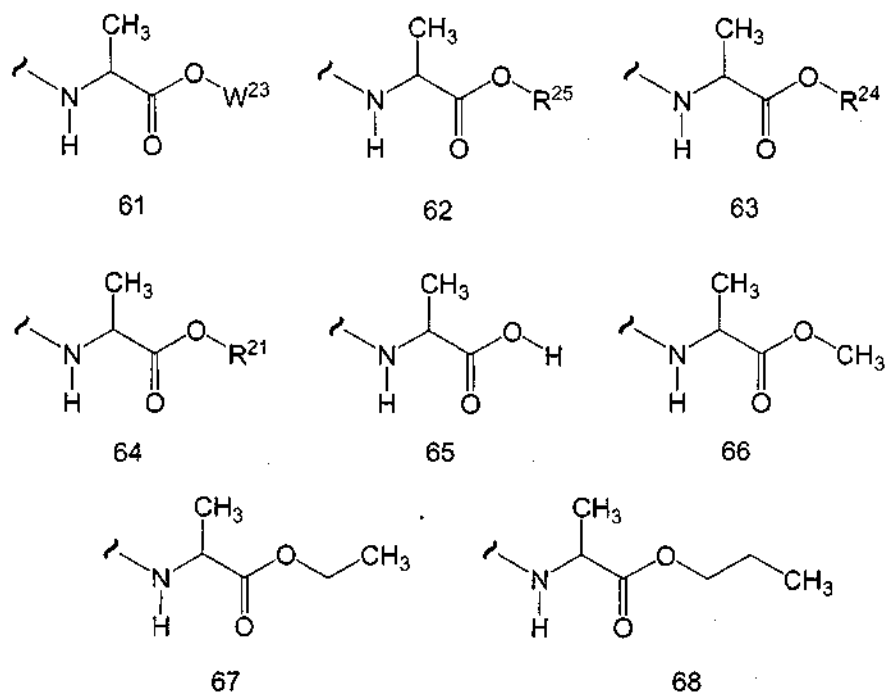


Tabla 20.12

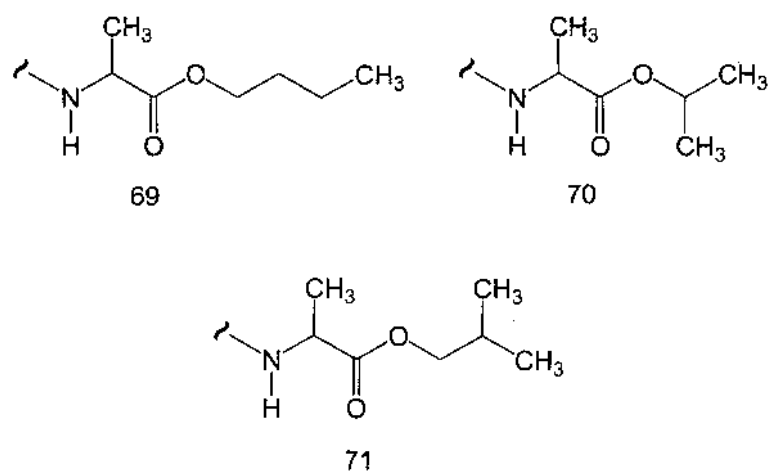


Tabla 20.13

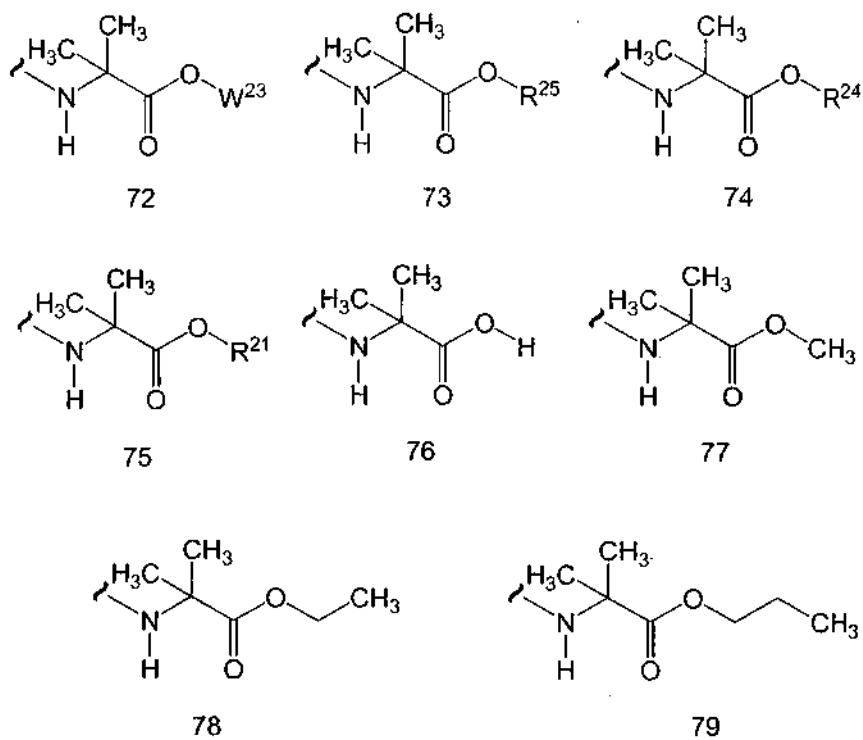


Tabla 20.14

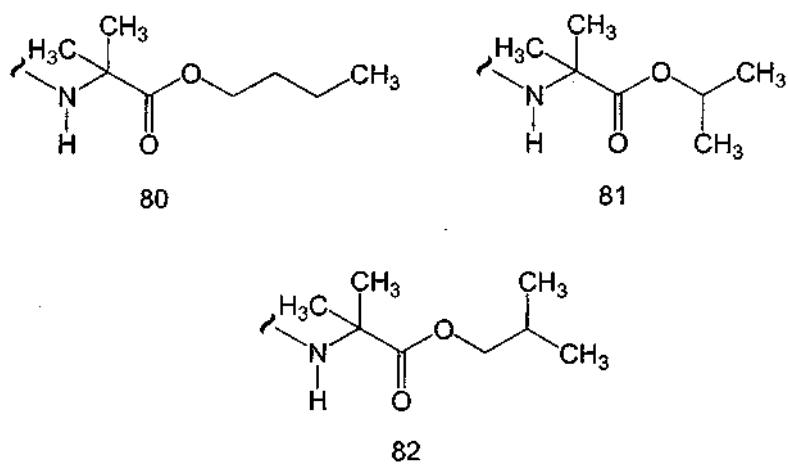
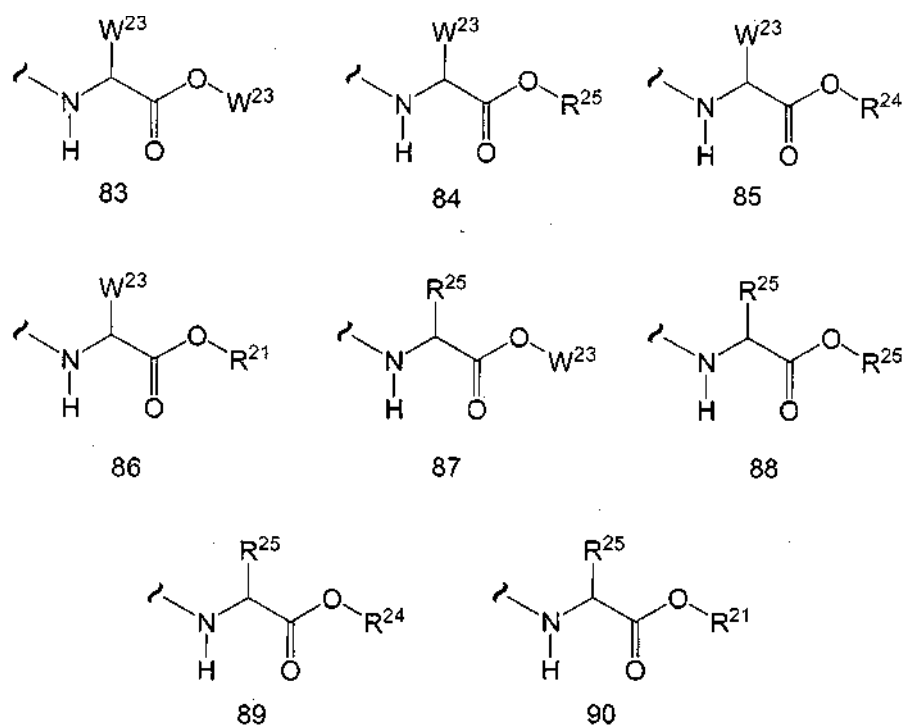


Tabla 20.15



5

Tabla 20.16

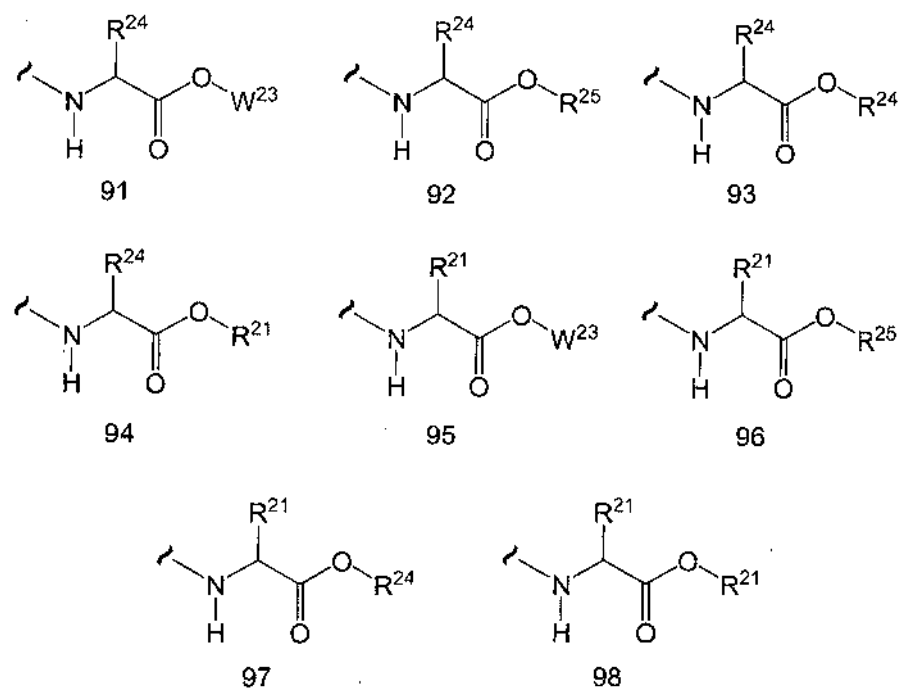
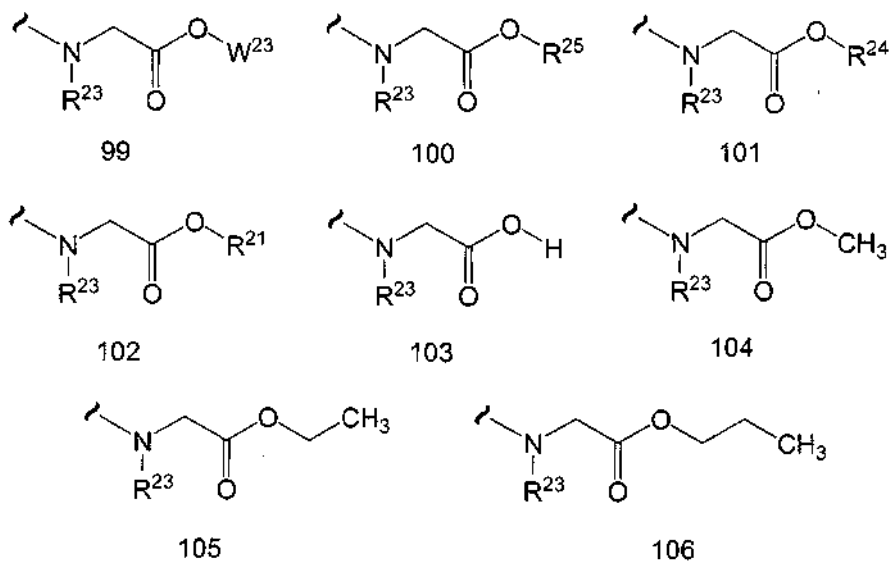
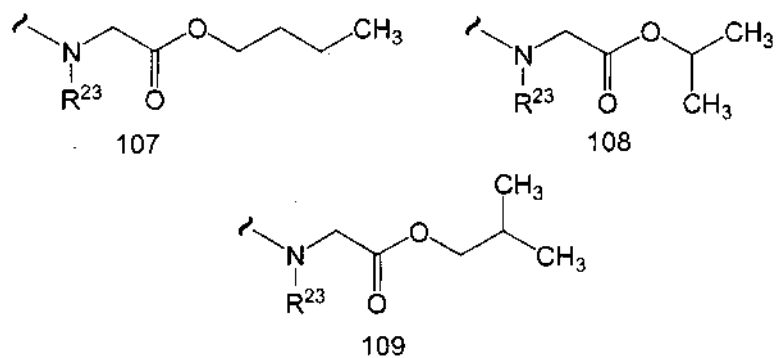


Tabla 20.17



5

Tabla 20.18



10

Tabla 20.19

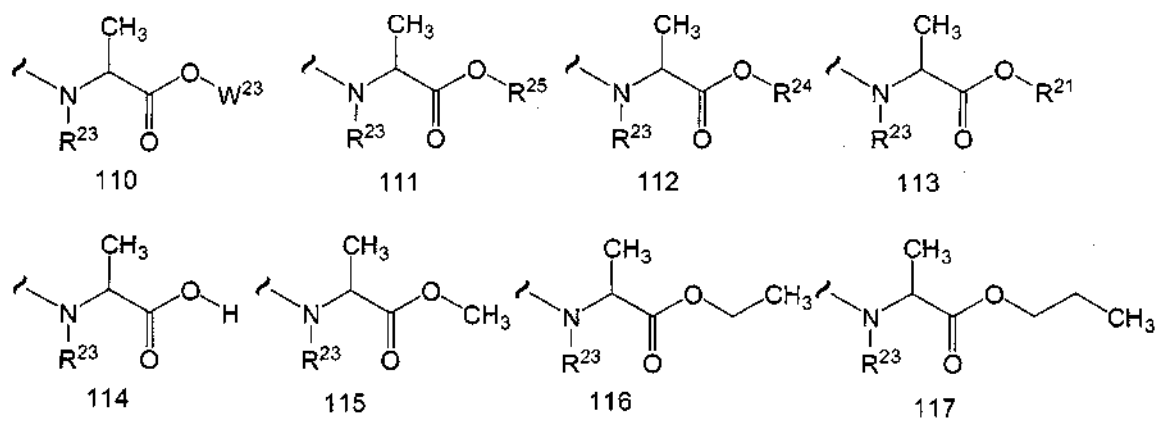
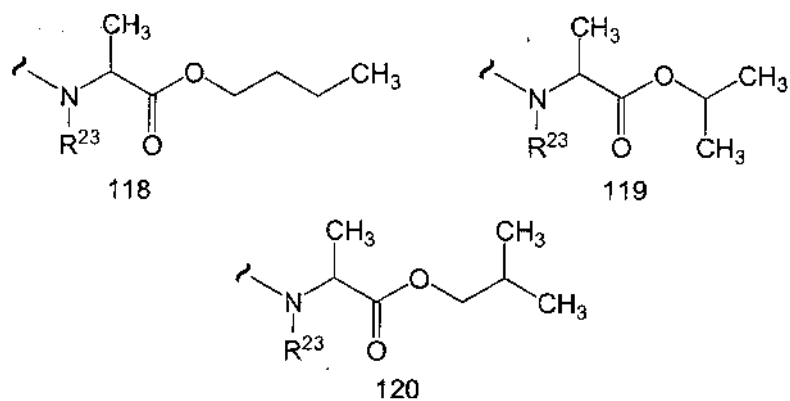
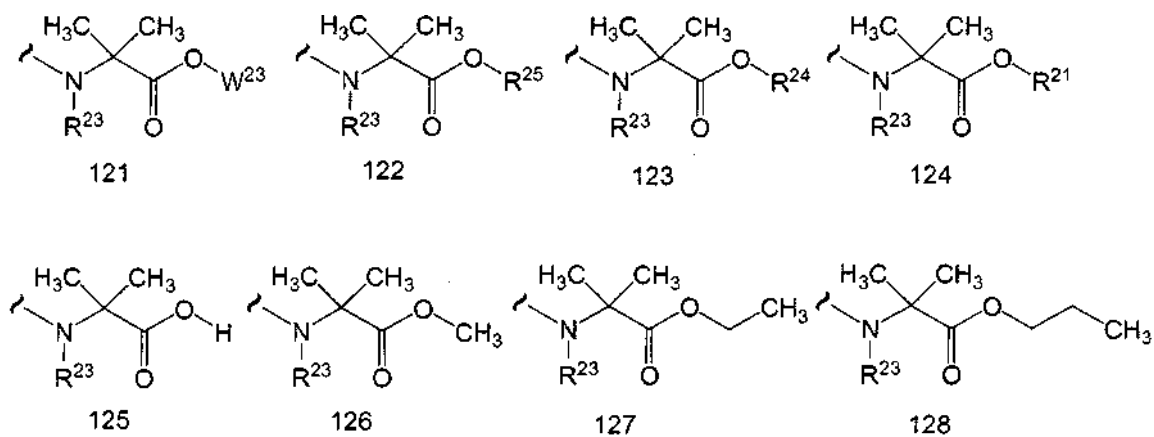


Tabla 20.20



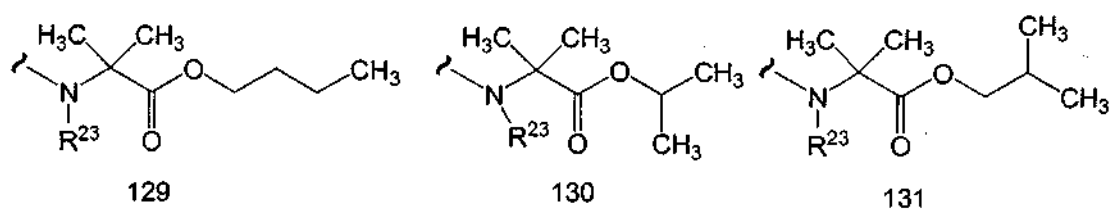
5

Tabla 20.21



10

Tabla 20.22



15

Tabla 20.23

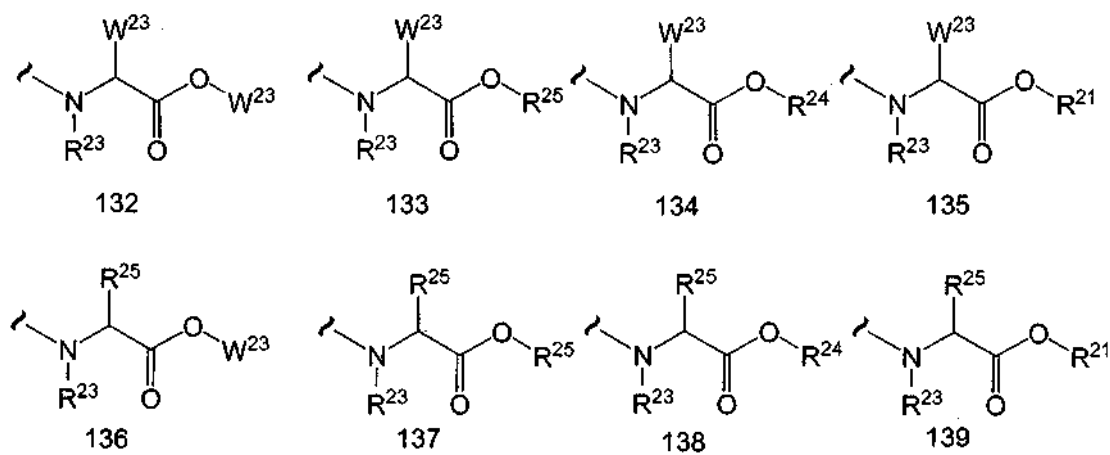
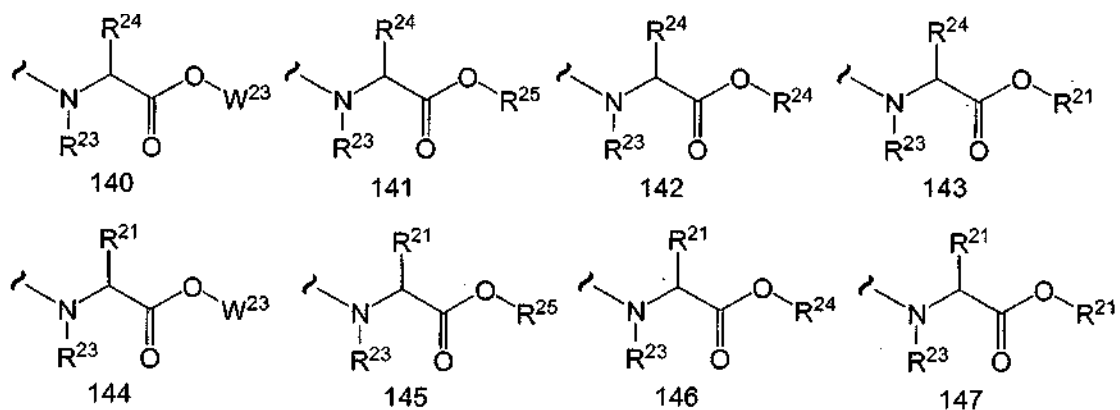
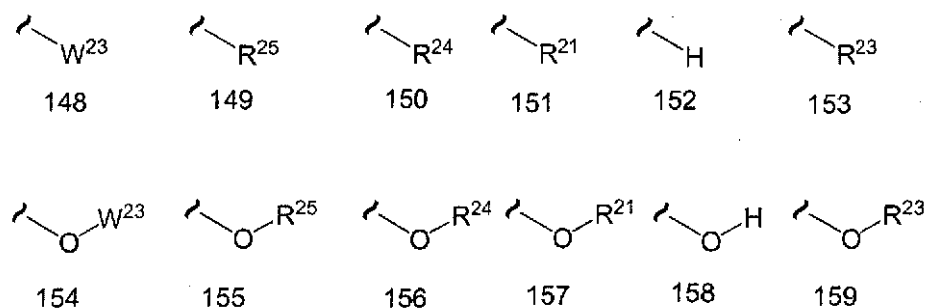


Tabla 20.24



5

Tabla 20.25



10

Tabla 20.26

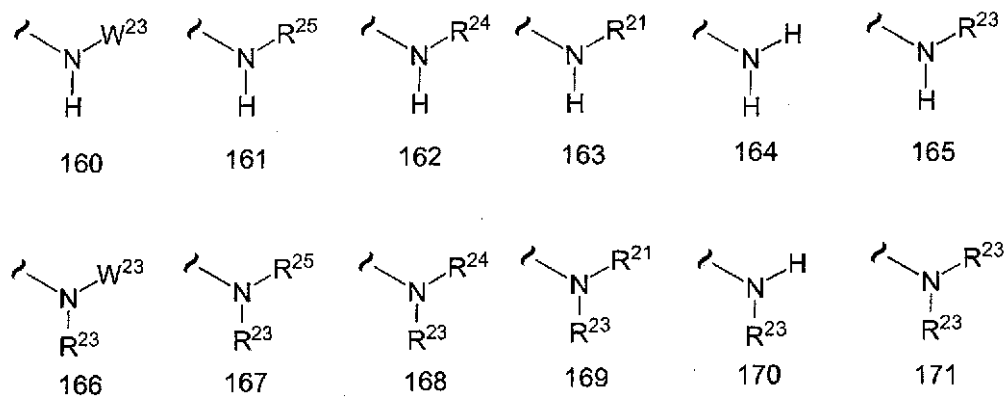
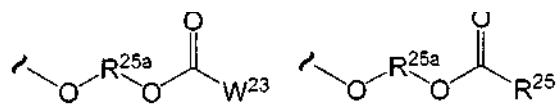
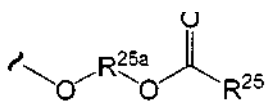


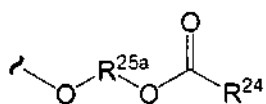
Tabla 20.27



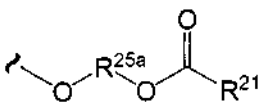
172



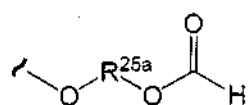
173



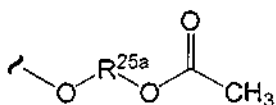
174



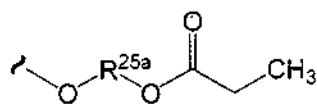
175



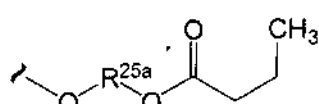
176



177



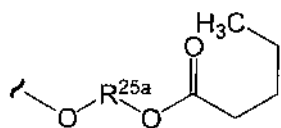
178



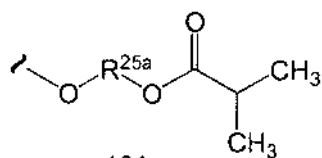
179

Tabla 20.28

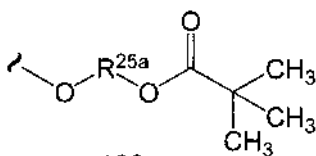
5



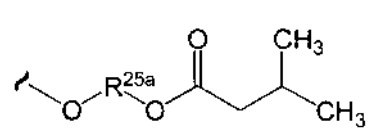
180



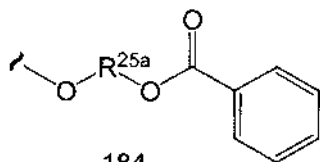
181



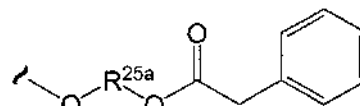
182



183

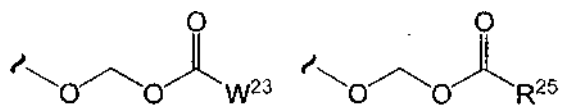


184



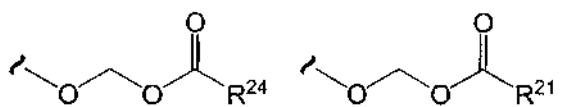
185

Tabla 20.29



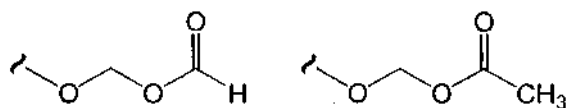
186

187



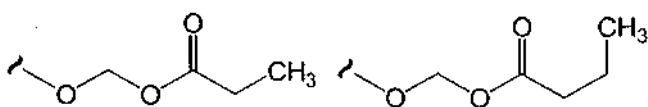
188

189



190

191

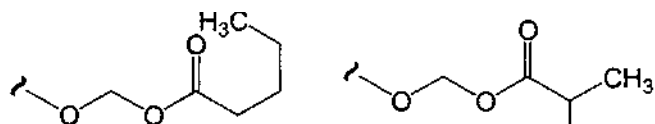


192

193

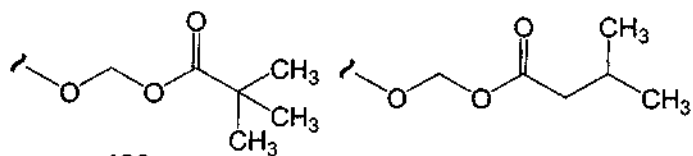
5

Tabla 20.30



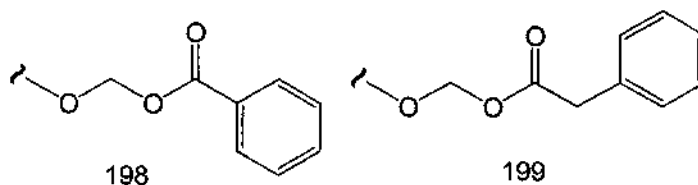
194

195



196

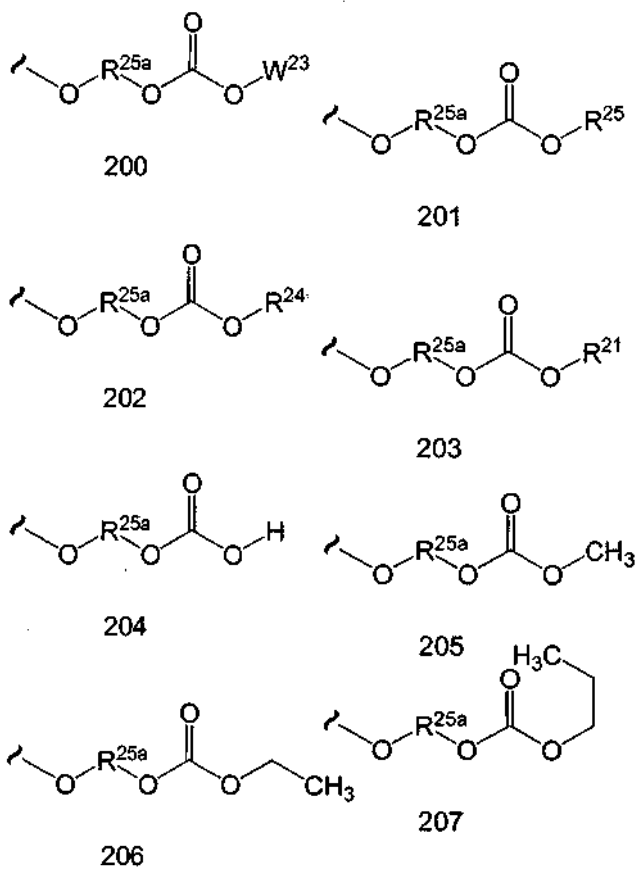
197



198

199

Tabla 20.31



5

Tabla 20.32

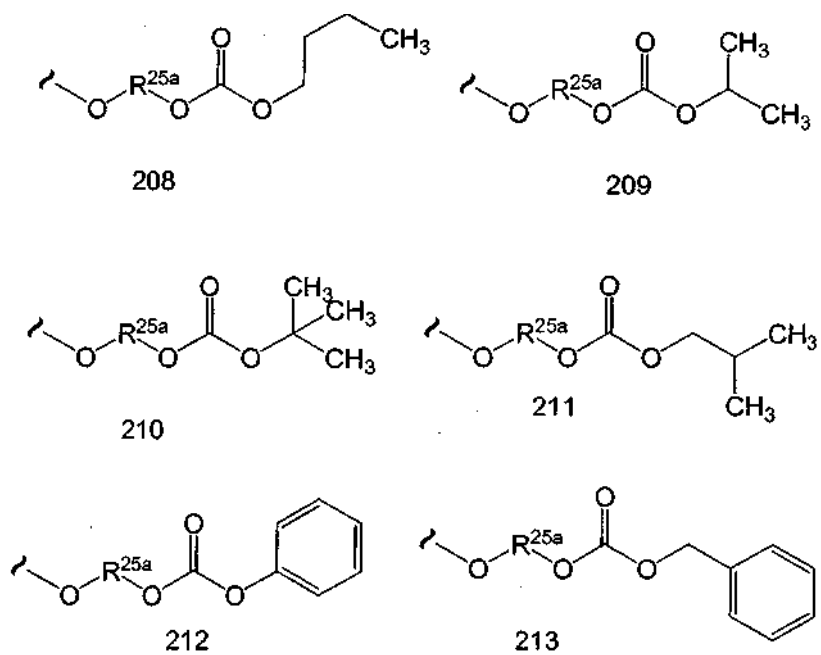
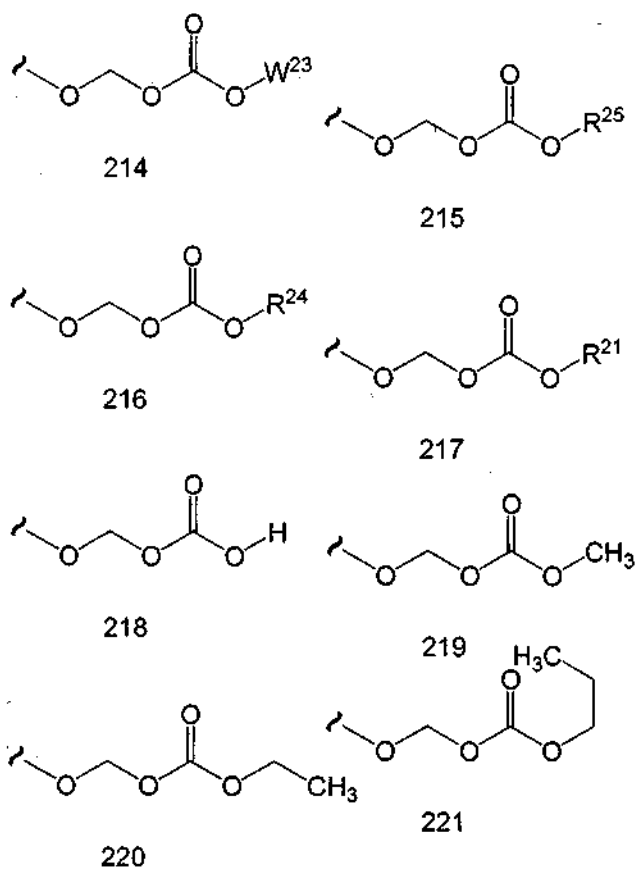


Tabla 20.33



5

Tabla 20.34

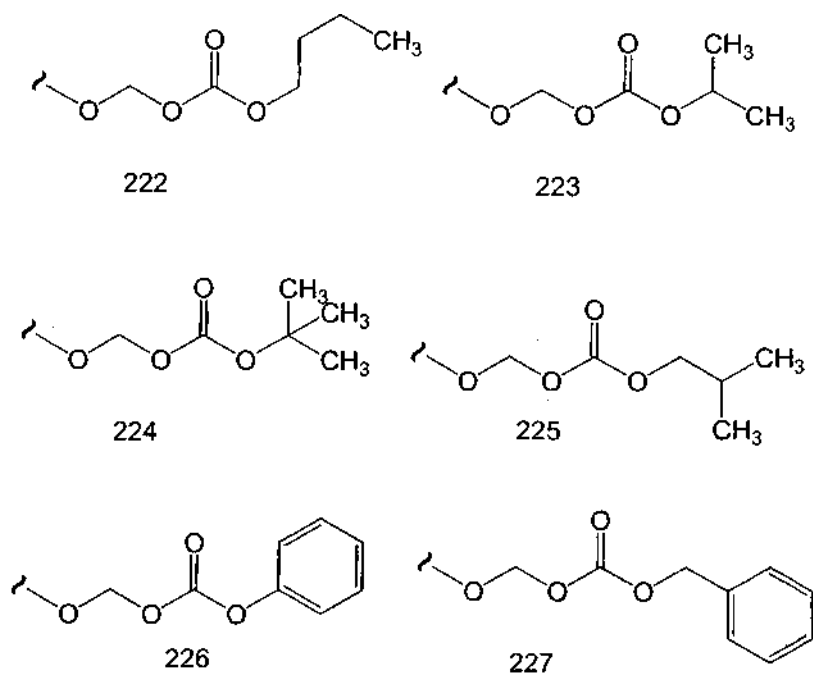
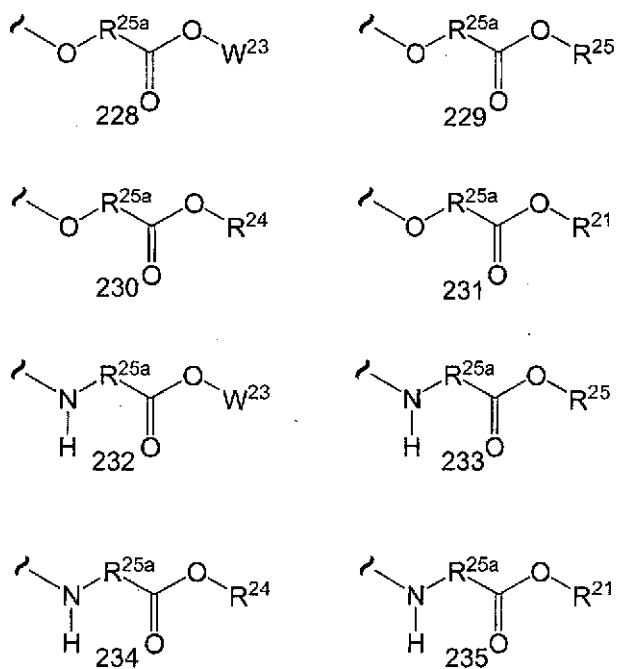


Tabla 20.35



5

Tabla 20.36

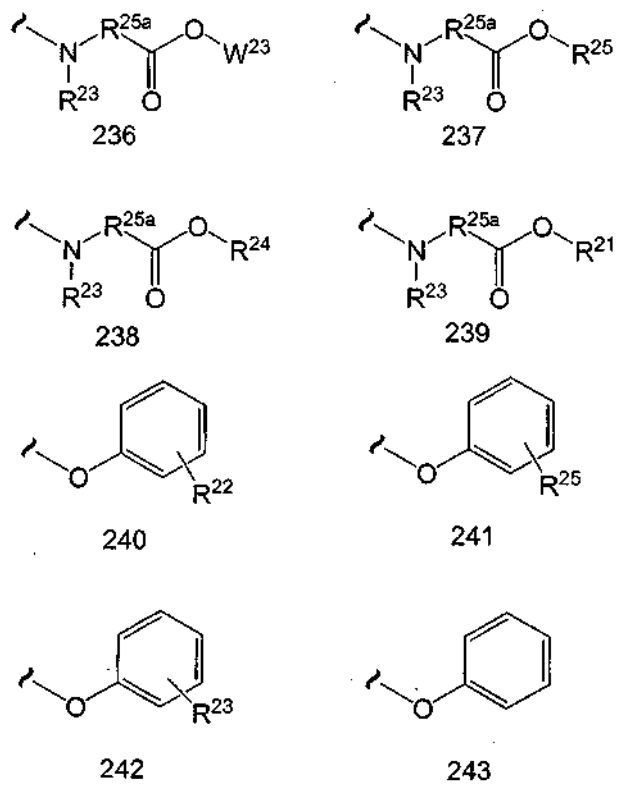


Tabla 20.37

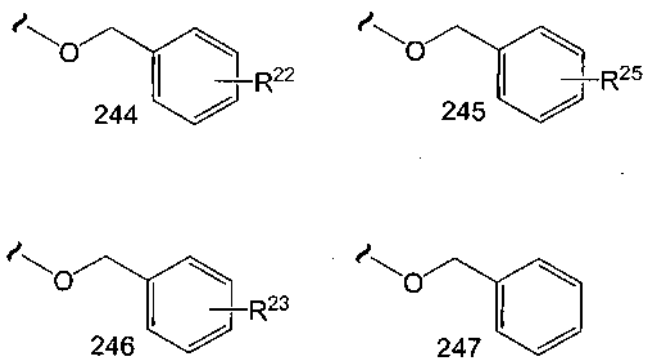
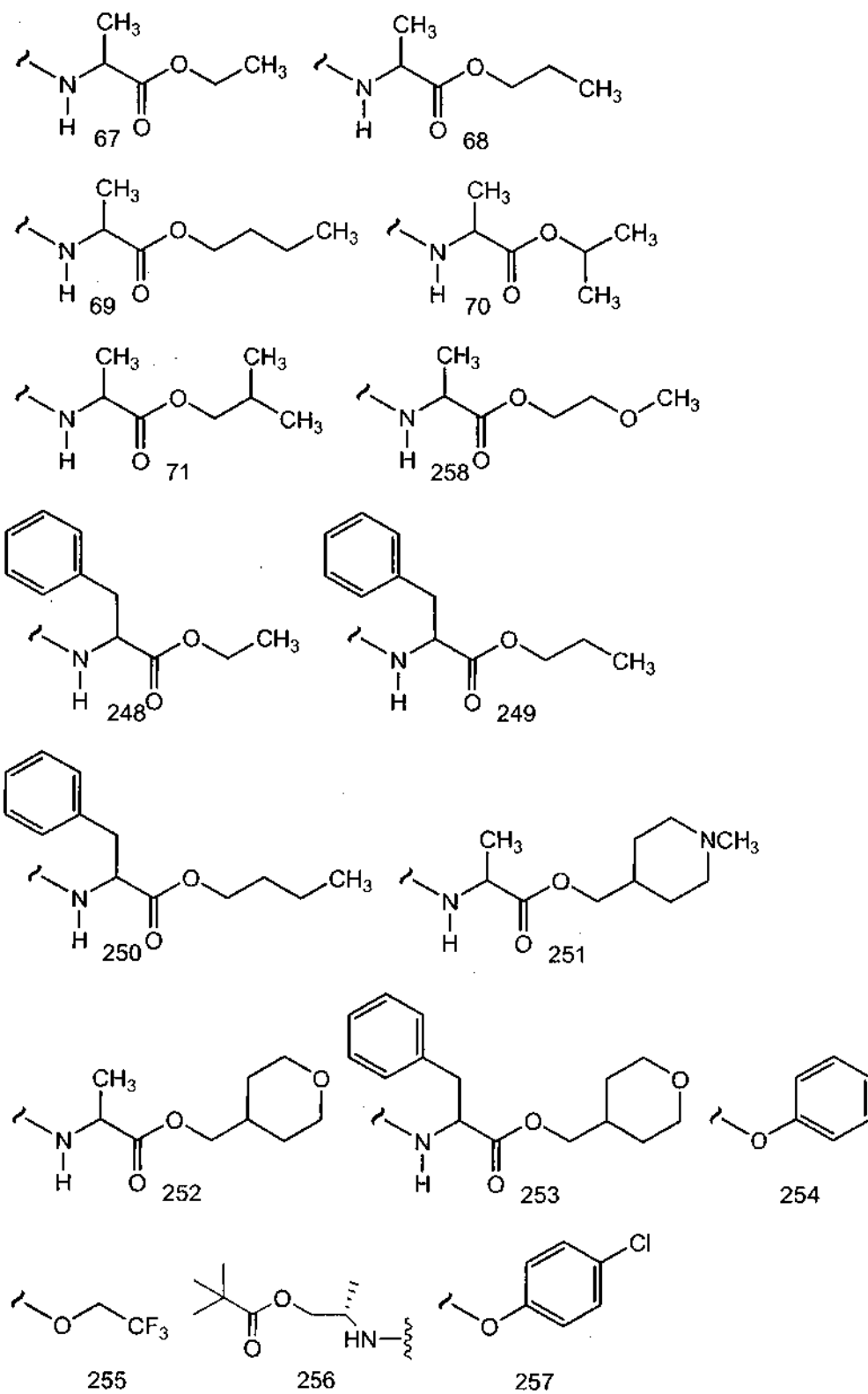
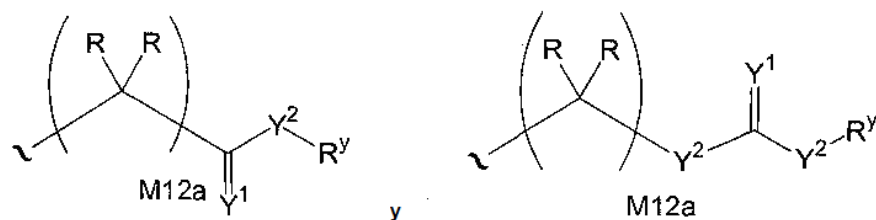


Tabla 30.1



Realizaciones de R^x incluyen grupos ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas y urea.



- 5 Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos anteriores también incluye una referencia a su sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base adecuada. Tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalino-térreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amoníaco y NR_4^+ (en el que R es como se define en el presente documento). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a)
- 10 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, sulfámico, 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^+ y NR_4^+ .
- 20

Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, *es decir* serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. No obstante, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar utilidad en, por ejemplo, la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, sean o no una forma derivada de un ácido o base fisiológicamente aceptables, entran dentro del alcance de la presente invención.

25

Por último, se debe entender que las composiciones de la presente memoria descriptiva comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

30

Los compuestos de la invención, ilustrados por la fórmula I-IV, pueden tener centros quirales, por ejemplo átomos quirales de carbono o fósforo. Por tanto, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diaestereómeros y atropisómeros. 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 a partir de las representaciones se proporcionan en forma de los isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diaestereoméricas, entran todas ellas 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 diaestereoméricas formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácidos o bases, seguido por conversión de nuevo en las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero adecuado del material de partida deseado.

35

40

45

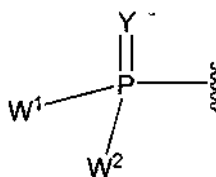
El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de superposición de la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su pareja imagen especular.

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

50

"Diaestereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son especulares unas de otras. Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, reactividades y propiedades biológicas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I-IV pueden tener un átomo de fósforo quiral cuando R^7 es

55



y W^1 y W^2 son diferentes. Cuando al menos uno de W^1 o W^2 también tiene un centro quiral, por ejemplo con W^1 o W^2 es un éster de α -aminoácido unido a nitrógeno, quiral y de origen natural, el compuesto de Fórmula I-IV existirá como diaestereómeros porque hay dos centros de quiralidad en la molécula. Todos estos diaestereómeros y sus usos descritos en el presente documento están dentro del presente documento. Las mezclas de diaestereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis, cristalización y cromatografía. Los diastereómeros pueden tener diferentes características físicas tales como, entre otras, solubilidad, estabildades químicas y cristalinidad y también pueden tener diferentes propiedades biológicas tales como, entre otras, la estabilidad enzimática, la absorción y la estabilidad metabólica.

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

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente 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 de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activos, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, D y L o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando S, (-) o l que el compuesto es levorotatorio, mientras que un compuesto con R, (+), o d como prefijo es dextrorotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

Siempre que un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas  indican el sitio de unión de los enlaces covalentes a las subestructuras, grupos, restos o átomos adyacentes.

Los compuestos de la invención también se pueden existir en forma de isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque sólo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros eno-amina pueden existir para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Métodos para la inhibición de una polimerasa de *Paramyxoviridae*

Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos de inhibición de la actividad de la polimerasa de *Paramyxoviridae*, que comprenden la etapa de tratar una muestra que se sospecha que contiene *Paramyxoviridae* con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la polimerasa de *Paramyxoviridae*, como intermedios para dichos inhibidores o tienen otras utilidades como se describe más adelante. Los inhibidores se unirán en localizaciones sobre la superficie o en una cavidad de la polimerasa de *Paramyxoviridae* que tiene una geometría única de la polimerasa de *Paramyxoviridae*. Las composiciones que se unen a la polimerasa de *Paramyxoviridae* se pueden unir con varios grados de reversibilidad. Los compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para usar en este procedimiento de la invención. Una vez marcadas, las composiciones que se unen de forma sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de la polimerasa de *Paramyxoviridae*. De acuerdo con esto, la invención se refiere a procedimientos de detección de la polimerasa de *Paramyxoviridae* en una muestra o sujeto que se sospecha que contiene la polimerasa de *Paramyxoviridae*, que comprende las etapas de: tratar dicha muestra que se sospecha que contiene la polimerasa de *Paramyxoviridae* con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidos en el campo diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente memoria descriptiva están marcados de forma convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contiene la polimerasa de *Paramyxoviridae* incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras tisulares y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua o aire; muestras de biproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce la polimerasa de *Paramyxoviridae*, con frecuencia un organismo patógeno tal como el virus *Pararimyxoviridae*. 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 hechos por el hombre 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 la adición comprende cualquier procedimiento de administración como se ha descrito con anterioridad.

Si se desea, la actividad de la polimerasa de *Paramyxoviridae* tras la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier procedimiento que incluya procedimientos directos e indirectos de detección de la actividad polimerasa de *Paramyxoviridae*. Se contemplan todos los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de la actividad de la polimerasa de *Paramyxoviridae*. Normalmente se aplica uno de los procedimientos de selección descritos con anterioridad, no obstante también es aplicable cualquier procedimiento tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Organismos que contienen polimerasa de *Paramyxoviridae* incluyen el virus *Paramyxoviridae*. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones producidas por *Paramyxoviridae* en animales o en seres humanos.

Sin embargo, en la detección selectiva de compuestos capaces de inhibir los virus *Paramyxoviridae* humanos, debe tenerse en cuenta que los resultados de enzimáticos pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivos celulares. De esta manera, un ensayo basado en células debería ser la herramienta de detección selectiva principal.

Detección selectiva de inhibidores de la polimerasa de *Paramyxoviridae*

Se realizan pruebas de detección selectiva de las composiciones de la invención para determinar la actividad inhibidora contra la polimerasa de *Paramyxoviridae* mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. En el contexto de la invención, normalmente, las composiciones se criban primero para detectar la inhibición de la polimerasa de *Paramyxoviridae* in vitro y, después, las composiciones que muestran actividad inhibidora se criban por la actividad in vivo. Para el uso in vivo se prefieren las composiciones que tienen una K_i (constantes de inhibición) in vitro de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M y, preferentemente, menos de aproximadamente 1×10^{-7} M.

Las pruebas de detección selectiva in vitro útiles se han descrito con detalle y no se elaborarán en el presente documento. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos adecuados in vitro.

Formulaciones farmacéuticas

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

Aunque es posible administrar los ingredientes activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido con anterioridad, junto con uno o más vehículos aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos, en particular los ingredientes terapéuticos adicionales como se trata en el presente documento. El(los) vehículo(es) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos procedimientos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En

general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

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

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Se pueden preparar comprimidos por compresión del principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o marcarse opcionalmente y se formulan opcionalmente una liberación lenta o controlada del principio activo del anterior.

Para las infecciones del ojo y otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, en forma de una pomada o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p (incluidos los 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.), preferentemente de 0,2 a 15 % p/p y, más preferentemente, de 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formula en forma de una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con cualquier base de pomada de parafina o miscible en agua. Como alternativa, el(los) ingrediente(s) activo(s) se puede(n) formular en una crema con una base para crema de aceite-en-agua.

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

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una 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 con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen lo que se denomina una cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa constituyen lo que se denomina una pomada base emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

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

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser un producto no graso, que no mancha y que se puede lavar, con una consistencia adecuada para evitar las fugas en tubos y otros envases. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropílico, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos 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 de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración previsto. Cuando se usa para uso oral se pueden preparar, por ejemplo comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluidos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes de conservación con el fin de proporcionar una preparación agradable al gusto. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y

disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas, incluida la microencapsulación, para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico 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.

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

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han indicado con anterioridad, y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son como los que se han divulgado en lo que antecede. También pueden estar presentes excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes adicionales.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden también estar 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 estos. Agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfatidas naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitano. La emulsión puede también contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente un conservante, un aromatizante o un colorante.

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

La(s) cantidad(es) de principio(s) activo(s) que se pueden combinar con el material portador para producir una forma unitaria variarán dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración concreto. Por ejemplo, la formulación de liberación temporal prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que se puede producir la infusión de un volumen adecuada a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen colirios donde el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. Preferentemente, el ingrediente activo está presente en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 %, de forma ventajosa de 0,5 a 10 %, y particularmente de aproximadamente 1,5 % p/p.

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

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

Las formulaciones para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros, tales como 0,5, 1,30, 35 etc., que se administra por inhalación rápida por el conducto nasal o mediante inhalación por la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o en polvo seco se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales y pueden liberarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones producidas por *Paramyxoviridae* como se describe a continuación.

En otro aspecto, la invención es una nueva composición inhalable, eficaz, segura, no irritante y fisiológicamente compatible, que comprende un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuada para tratar infecciones producidas por *Paramyxoviridae* y la bronquiolitis potencialmente asociada. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son sales de ácidos inorgánicos, incluyendo sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato, ya que pueden causar menos irritación pulmonar. Preferentemente, la formulación inhalable se administra en el espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico mediano en masa (DAMM) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 mm. Preferentemente, el compuesto de Fórmula I-IV se formula para administración en aerosol usando un nebulizador, inhalador presurizado de dosis medida (IPDM) o inhalador en polvo seco (IPS).

Ejemplos no limitantes de nebulizadores incluyen nebulizadores atomizadores, de chorro, ultrasónicos, presurizados, de placa porosa vibrante o equivalentes, incluidos los nebulizadores que usan tecnología de administración en aerosol adaptativa (Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, Supp 1: S1-S10). Un nebulizador de chorro usa presión de aire para romper una solución líquida en gotas de aerosoles. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que cizalla un líquido en pequeñas gotas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza la solución bajo presión a través de poros pequeños para generar gotas de aerosol. Un dispositivo de placa porosa vibrante usa vibración rápida para cizallar una corriente de líquido en los tamaños adecuados de las gotas.

En una realización preferida, la formulación para nebulización se administra en el espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un DAMM predominantemente entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 5 mm usando un nebulizador capaz de aerosolizar la formulación del compuesto de Fórmula I-IV en partículas del DAMM requerido. Para ser óptimamente terapéuticamente eficaces y evitar los efectos secundarios respiratorios y sistémicos, la mayoría de las partículas en aerosol no deben tener un DAMM mayor de aproximadamente 5 mm. Si un aerosol contiene un gran número de partículas con un DAMM superior a 5 mm, las partículas se depositan en las vías respiratorias superiores y se disminuye la cantidad de fármaco liberado en el lugar de la inflamación y broncoconstricción en las vías respiratorias bajas. Si el DAMM del aerosol es menor de aproximadamente 1 mm, las partículas tienen una tendencia para permanecer suspendidas en el aire inhalado y después se exhalan durante la espiración.

Cuando se formulan y liberan de acuerdo con el método de la invención, la formulación en aerosol para nebulización libera una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I-IV en el sitio de la infección por *Paramyxoviridae* suficiente para tratar la infección por *Paramyxoviridae*. La cantidad del fármaco administrado debe ajustarse para reflejar la eficiencia de la liberación de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I-IV. En una realización preferida, una combinación de la formulación en aerosol acuosa con el nebulizador atomizante, de chorro, presurizado, de placa porosa vibrante o ultrasónico permite, dependiendo del nebulizador, libera de aproximadamente al menos 20, a aproximadamente 90 %, normalmente aproximadamente 70 % de la dosis administrada del compuesto de Fórmula I-IV en las vías respiratorias. En una realización preferida, se libera de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 % del compuesto activo. Más preferentemente, se libera de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 % del compuesto activo.

En otra realización de la presente invención, un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se libera como un polvo inhalable seco. Los compuestos de la invención se administran endobronquialmente como una formulación de polvo seco para liberar de forma eficaz partículas finas del compuesto en el espacio endobronquial usando inhaladores de polvo seco o de dosis medida. Para la liberación mediante IDP, el

compuesto de Fórmula I-IV se procesa en partículas con, predominantemente, un DAMM entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 5 mm mediante secado por aspersión con molturación, procesamiento de fluido crítico o precipitación en la solución. Los dispositivos de molturación en medio, molturación de chorro y secado por aspersión y los procedimientos capaces de producir los tamaños de partícula con un DAMM entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 5 mm son bien conocidos en la técnica. En una realización, los excipientes se añaden al compuesto de Fórmula I-IV antes de procesarlos en partículas de los tamaños requeridos. En otra realización, los excipientes se mezclan con las partículas del tamaño requerido para ayudar a la dispersión de las partículas de fármaco, por ejemplo, usando lactosa como excipiente.

Las determinaciones del tamaño de partícula se realizan usando dispositivos bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un impactador de cascada de Anderson de varias etapas u otro método adecuado, tal como los citados específicamente en la Farmacopea de EE.UU. capítulo 601 como dispositivos caracterizantes para aerosoles en inhaladores de dosis medida y de polvo seco.

En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula I-IV se libera como un polvo seco usando un dispositivo tal como un inhalador de polvo seco u otro dispositivo de dispersión de polvo seco. Los ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de polvo seco incluyen los divulgados en el documento US5.458.135; US5.740.794; US5.775.320; US5.785.049; US3.906.950; US4.013.075; US4.069.819; US4.995.385; US5.522.385; US4.668.218; US4.667.668; US4.805.811 y US5.388.572. Existen dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo de medida en el que el depósito del fármaco está dentro del dispositivo y el paciente añade una dosis del fármaco en la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido en fábrica en el que cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente por separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en partículas pequeñas de DAMM de 1 mm y de aproximadamente 5 mm, y a menudo implican la formulación conjunta con partículas de excipiente más grandes, tales como, pero sin limitación, lactosa. El polvo seco se introduce en la cámara de inhalación (mediante medición con el dispositivo o mediante rotura de una dosis medida en fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera el polvo que sale del dispositivo y se introduce en la cavidad oral. Las características de flujo no laminar del recorrido del polvo hacen que el excipiente-fármaco se agregue para descomponerse, y la masa de las partículas grandes de excipiente produce su impactación en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas de fármaco más pequeñas se depositan en las zonas profundas de los pulmones. En realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo se libera como un polvo seco usando cualquier tipo de inhalador de polvo seco como se describe en el presente documento, en el que el DAMM del polvo seco, exclusivo de los excipientes, está predominantemente en el intervalo de 1 mm a aproximadamente 5 mm.

En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula I-IV se libera como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Los ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de dosis medida incluyen los divulgados en el documento US5.261.538; US5.544.647; US5.622.163; US4.955.371; US3.565.070; US3.361.306 y US6.116.234. En realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo se libera como polvo seco usando un inhalador de dosis medida en el que el DAMM del polvo seco, exclusivo de los excipientes, está predominantemente en el intervalo de aproximadamente 1-5 mm.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del principio activo los vehículos conocidos en la técnica que sean adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónicas con respecto a la sangre del receptor previsto; y las suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo, ampollas y viales precintados, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones improvisadas para inyección se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones en dosis unitaria son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada, del principio activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados en lo que antecede, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención además proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario de las mismas.

Vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, de otro modo, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante otra ruta deseada.

Los compuestos de la invención se usan para proporcionar la liberación controlada de formulaciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del principio activo está controlada y regulada para permitir menos dosificación de frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un principio activo dado.

La dosis eficaz del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis menores) o contra una infección viral activa, el procedimiento de liberación y la formulación farmacéutica, y el clínico la determinará usando estudios convencionales de escalada de la dosis. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; más habitualmente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día; más habitualmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un humano adulto de aproximadamente 70 mg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg a 500 mg, y pueden tomar la forma de una o múltiples dosis.

Vías de Administración

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

Terapia de combinación

Las composiciones de la invención también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Para el tratamiento de las infecciones producidas por *Paramyxoviridae*, preferentemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra infecciones producidas por el virus *Paramyxoviridae* en particular infecciones producidas por el virus sincitial respiratorio y/o infecciones producidas por el virus parainfluenza. Los ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos son ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, y mezclas de los mismos.

Muchas de las infecciones de los virus *Paramyxoviridae* son infecciones respiratorias. Por lo tanto, terapéuticas activas adicionales usadas para tratar síntomas respiratorios y secuelas de infecciones pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I-IV. Los agentes adicionales se administran, preferentemente, por vía oral o mediante inhalación directa. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos en combinación con los compuestos de Fórmula I-IV para el tratamiento de las infecciones respiratorias virales incluyen, pero sin limitación, broncodilatadores y corticosteroides.

Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como terapia para el asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción todavía no se conoce del todo (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Por desgracia, las terapias con glucocorticoides orales se asocian con profundos e indeseables efectos secundarios, tales como obesidad troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida mineral ósea, y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, décima edición, 2001). Una solución para los efectos secundarios sistémicos es liberar fármacos esteroides directamente en el lugar de la inflamación. Se han desarrollado corticosteroides inhalados (ICS) para mitigar los efectos adversos graves de los esteroides orales. Los ejemplos no limitantes de los corticosteroides que se pueden usar en combinaciones con los compuestos de Fórmula I-IV son dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, betametasona, dipropionato de betametasona, metilprednisolona, flucicnolona, acetónido de flucicnolona, flunisolida, flucortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros agentes antiinflamatorios que funcionan a través de mecanismos de cascada antiinflamatoria también son útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula I-IV para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. La aplicación de "moduladores de la transducción de la señal antiinflamatoria" (en este texto denominados AISTM), como los inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, específicos de PDE-4, PDE-5, o PDE-7), inhibidores del factor de transcripción (por ejemplo, que bloquean el NFkB a través de la inhibición

- de IKK), o inhibidores de la quinasa (por ejemplo, que bloquean la P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un abordaje lógico para desactivar la inflamación, ya que estas moléculas pequeñas tienen como objetivo un número limitado de rutas intracelulares comunes, las rutas de la transducción de la señal que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (véase la revisión de P.J. Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no limitantes incluyen: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (2- dimetilamino-etil)-amida (inhibidor de la P38 Map quinasa ARRY-797); 3-Ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de la PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de la PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor de la PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de la PDE-4 AWD 12-281); ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolin-5-carboxílico (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida (inhibidor de la PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de la P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de la P38 RWJ-67657); ácido 4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexano-carboxílico 2-dietilamino-etiléster (2-dietil-etil éster profármaco de Cilomilast, inhibidor de la PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, (inhibidor del EGF); y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, (inhibidor del EGFR);
- Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas de p2-adrenoceptor inhalados tales como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de Fórmula I-IV también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones virales respiratorias.
- Las combinaciones de broncodilatadores agonistas de p2-adrenoceptor inhalados tales como formoterol o salmeterol con ICS también se usan para tratar la broncoconstricción y la inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden estas combinaciones de ICS y agonistas p2-adrenoceptores junto con los compuestos de Fórmula I-IV también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones virales respiratorias.
- Para el tratamiento o profilaxis de la broncoconstricción pulmonar, los anticolinérgicos son de posible uso y, por lo tanto, útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula I-IV para el tratamiento de las infecciones respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, pero sin limitación, antagonistas del receptor muscarínico (en particular del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en el ser humano para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-pirrolidin-2-carboxílico (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (Ipratropio-N,N-dietilglicinato); éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Solifenacin); éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfonil-2-fenil-butírico (Revatropate); 2-{1-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (Darifenacin); 4-Azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepide); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato); éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenílico del ácido dimetilaminoacético (Tolterodina-N,N-dietilglicinato); 3-[4,4-Bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-Ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (Aclidinio-N,N-dietilglicinato); o éster de 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético.
- Los compuestos de Fórmula I-IV también se pueden combinar con agentes mucolíticos para tratar la infección y los síntomas de infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un agente mucolítico es ambroxol. Análogamente, los compuestos de Fórmula I-IV también se pueden combinar con expectorantes para tratar la infección y los síntomas de infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un expectorante es la guaifenesina.
- Se usa solución salina hipertónica nebulizada para mejorar el aclaramiento inmediato y a largo plazo de las vías aéreas pequeñas en pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Los compuestos de Fórmula I-IV también se pueden combinar con solución salina hipertónica nebulizada, en particular cuando la infección por el virus *Paramyxoviridae* se complica con bronquiolitis. La de los compuestos de Fórmula I-IV con solución salina hipertónica también puede comprender cualquiera de los agentes adicionales tratados anteriormente. En un aspecto preferido, se usa solución salina hipertónica al 3 % nebulizada.

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

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos hace referencia generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos adicionales, dichas cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos están ambos presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de unidades de dosis de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias del uno o más otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración oral de los compuestos de la presente invención en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, primero se puede administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido en segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Como alternativa, primero se puede administrar una dosis unitaria de uno o más de un compuesto de la invención, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguido de, tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, mediante administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos primero seguido de, tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

El tratamiento de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: 1) formulan de forma conjunta y administran o liberan de forma simultánea en una formulación combinada; 2) administran de forma alternativa o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se administra en tratamiento alternado, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan secuencialmente, por ejemplo en comprimidos, píldoras o cápsulas por separado, o mediante diferentes inyecciones en jeringas distintas. En general, durante el tratamiento alternativo, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en un tratamiento combinado, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas. Un efecto antiviral sinérgico indica un efecto antiviral que es superior a los efectos aditivos puramente predichos de los compuestos individuales de la combinación.

En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona los métodos de inhibir la polimerasa de *Paramyxoviridae*, que comprende poner en contacto una célula infectada por el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, de modo que se inhibe la polimerasa de *Paramyxoviridae*.

En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona los métodos de inhibir la polimerasa de *Paramyxoviridae*, que comprende poner en contacto una célula infectada por el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, de modo que se inhibe la polimerasa de *Paramyxoviridae*.

En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona los métodos de inhibir la polimerasa de *Paramyxoviridae*, que comprende poner en contacto una célula infectada con un virus *Paramyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado.

En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona métodos de tratamiento de una infección producida por el virus de *Paramyxoviridae* en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona métodos de tratamiento de una infección producida por el virus de *Paramyxoviridae* en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, de modo que se inhibe la polimerasa de *Paramyxoviridae*.

En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona métodos de tratamiento de una infección producida por el virus de *Paramyxoviridae* en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional.

Metabolitos de los compuestos de la invención

También entran dentro del alcance de la presente invención los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos en el presente documento, en la medida en que dichos productos son nuevos y no obvios en la técnica anterior. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente a causa de procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos nuevos y no obvios producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo. Normalmente, dichos productos se identifican preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de la invención, administrándolo por vía parenteral a una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono, o a un ser humano, permitiendo tiempo suficiente para que se metabolice (de forma típica, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo mediante análisis EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza del mismo modo que los estudios de metabolismo del fármaco convencionales bien conocidos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma in vivo, son útiles en ensayos diagnósticos para dosis terapéuticas de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad inhibidora de la polimerasa del VHC por sí mismos.

Se conocen recetas y métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. En el presente documento, los compuestos se definen como estables en el tracto gastrointestinal, en el que menos de aproximadamente 50 moles por ciento de los grupos protegidos están desprotegidos en el jugo intestinal o gástrico sustituto tras incubación durante 1 hora a 37 °C. El simple hecho de que los compuestos son estables en el tracto gastrointestinal no significa que no se puedan hidrolizar in vivo. Normalmente, los profármacos de la invención serán estables en el sistema digestivo pero puede hidrolizarse sustancialmente en el fármaco parental en la luz digestiva, el hígado u otro órgano metabólico o dentro de las células en general.

Ejemplos

Determinadas abreviaturas y siglas se utilizan en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos los entendería un experto en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

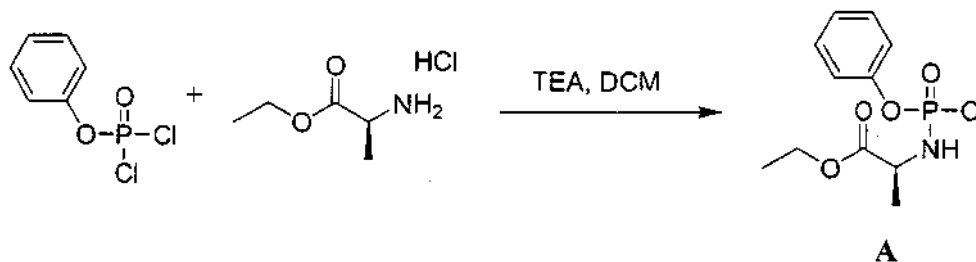
Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonyldiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTC1	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo

ESI	ionización por electropulverización
HMDS	hexametildiisilazida
HPLC	Cromatografía de líquidos de presión alta
LDA	Diisopropilamida de litio
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	Metanol
MMTC	cloruro de monometoxitritilo
m/z o m/e	proporción entre la masa y la carga
MH ⁺	mas más 1
MH ⁻	mas menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o em	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía en capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
Turbo Grignard	mezcla 1: 1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

Preparación de los compuestos

(2S)-etil 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Cloridato A)

5

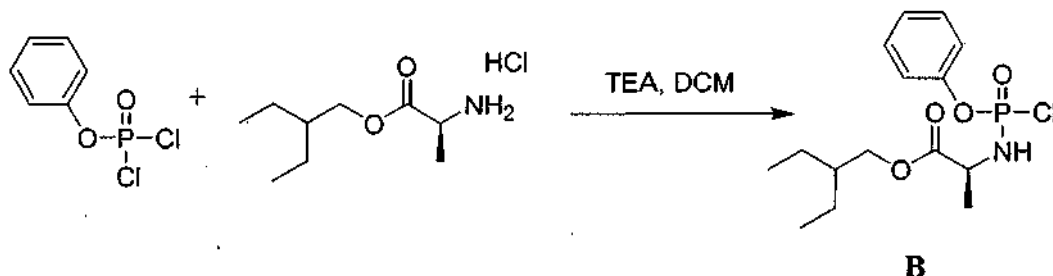


10

La sal clorhidrato de éster de etilalanina (1,69 g, 11 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó con enfriamiento hasta 0 °C en N₂ (g). Se añadió diclorofosfato de fenilo (1,49 ml, 10 mmol) seguido de la adición gota a gota de Et₃N durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta la TA y se agitó durante 12 horas. Se añadió Et₂O (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido formado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el intermedio **A** (1,13 g, 39 %).

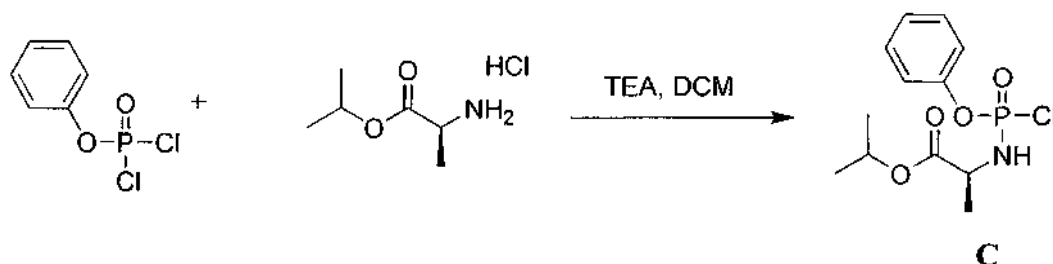
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,27 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,32 (m, 3H).
 RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 8,2 7,8.

(2S)-2-etilbutil(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Cloridato B)



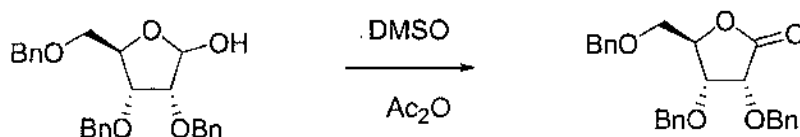
El éster de 2-etilbutilalanina clorofosforamidato **B** se preparó usando el mismo procedimiento que para el cloridato **A** excepto porque se sustituyó el éster de 2-etilbutilalanina por éster de etilalanina. El material se usa como tal en la reacción siguiente. El tratamiento con metanol o etanol forma el producto desplazado con la señal requerida de CLEM.

(2S)-isopropil-2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Cloridato C)



El éster de isopropilalanina clorofosforamidato **C** se preparó usando el mismo procedimiento que para el clorhidrato **A** excepto porque se sustituyó el éster de isopropilalanina por el éster de etilalanina. El material se usa como tal en la reacción siguiente. El tratamiento con metanol o etanol forma el producto desplazado con la señal requerida de CLEM.

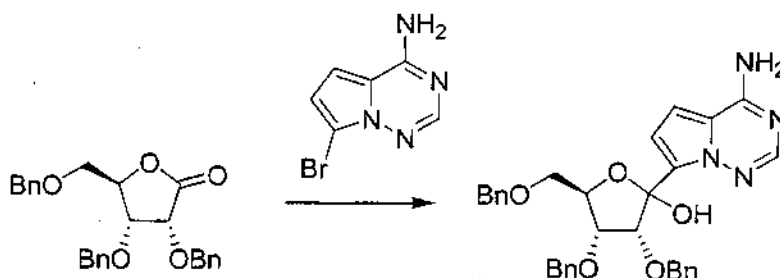
(2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (Compuesto 1)



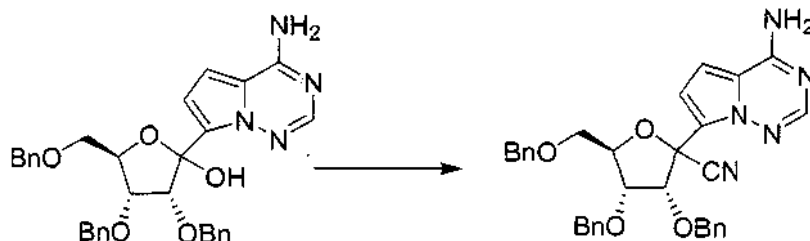
El lactol disponibles en el mercado (10 g, 23,8 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (30 ml) en N_2 (g). Se añadió Ac_2O (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre H_2O (500 ml) helada y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron después con H_2O (3 x 200 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 25 % de EtOAc en hexanos para proporcionar la lactona (9,55 g, 96 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,30-7,34 (m, 13H), 7,19-7,21 (m, 2H), 4,55-4,72 (m, 6H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,66 (m, 2H).

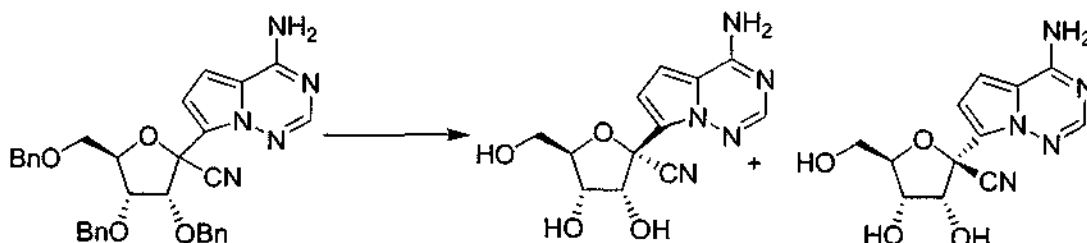
CLEM m/z 436,1 [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}$], 435,2 [$\text{M}+\text{OH}$]- Tr = 2,82 min HPLC Tr = 4,59 [2-98 % ACN en H_2] durante 5 minutos a un caudal de 2 ml / min.



El bromopirazol (preparado de acuerdo con el documento WO2009/132135) (0,5 g, 2,4 mmol) se suspendió en THF anhidro (10 ml) en N₂ (g). La suspensión se agitó y se añadió TMSCl (0,67 ml, 5,28 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a TA y después se enfrió hasta -78 °C, tras lo cual lentamente se añadió una solución de n-BuLi (6 ml, 1,6 N en hexanos, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a -78 °C y después se añadió la lactona (1 g, 2,4 mmol) a través de una jeringa. Cuando la reacción se hubo completado según CLEM se añadió AcOH para inactivar la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y H₂O (100 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto como una mezcla 1:1 de anómeros (345 mg, rendimiento del 26 %). CLEM m/z 553 [M+H].



El hidróxido nucleósido (1,1 g, 2,0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (40 ml) y la solución se enfrió con agitación hasta 0 °C en N₂ (g). Se añadió TMSCN (0,931 ml, 7 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Lentamente se añadió TMSOTf (1,63 ml, a la reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó después con CH₂Cl₂ (120 ml) y se añadió NaHCO₃ (120 ml) acuoso para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-75 % de EtOAc y hexanos para proporcionar el nucleósido de tribencilciano como una mezcla de anómeros. (0,9 g, 80 %). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 7,94 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,29-7,43 (m, 13H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 1H), 6,41 (s a, 2H), 5,10 (d, J = 3,9 Hz, 0,5H), 4,96 (d, J = 5,1 Hz, 0,5H), 4,31-4,85 (m, 7H), 4,09-4,18 (m, 2H), 3,61-3,90 (m, 2H). CLEM m/z = 562 [M+H].



beta 1

El nucleósido de tribencilciano (70 mg, 0,124 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) y se enfrió hasta -78 °C en N₂ (g). Una solución de BCl₃ (1 N en CH₂Cl₂, 0,506 ml, 0,506 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Cuando la reacción se hubo completado medido mediante CL/EM, se añadió MeOH para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC C18 de fase inversa eluyendo durante 5 minutos con H₂O (0,1 % de TFA), seguido de un gradiente de 0-70 % de MeCN en H₂O (0,1 % de TFA) durante 35 minutos, para eluir el α-anómero (20 mg, 37 %), y el β-anómero 1 (20 mg, 37 %).

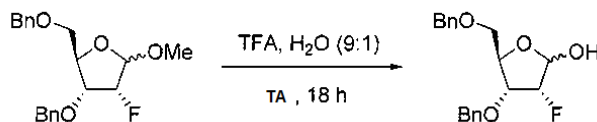
(α-anómero)

RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ 7,96 (s, 1H), 7,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H).

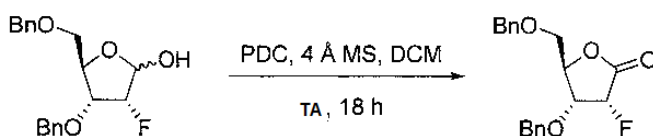
(β-anómero)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (s, 1H), 7,80-8,00 (s a, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,07 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,63 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,48-3,64 (m, 2H). CLEM m/z 292,2 [M+H]. 290,0 [M-H]. Tr = 0,35 min.

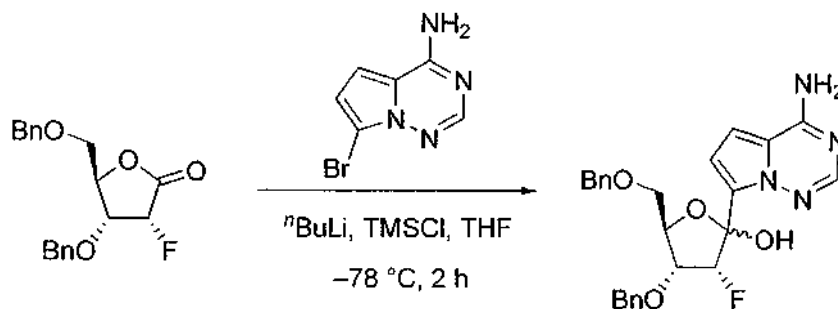
RMN de C¹³ (400 MHz, DMSO), 156,0, 148,3, 124,3, 117,8, 117,0, 111,2, 101,3, 85,8, 79,0, 74,7, 70,5, 61,4 HPLC Tr = 1,32 min

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo-H.2-f1H.2.41triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (Compuesto 2)

2-Desoxi-2-fluoro-4.5-O,0-dibencil-D-arabinosa. La 1'-metoxi-2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,0-dibencil-D-arabinosa (1,0 g, 2,88 mmol) en TFA (13,5 ml) se trató con H₂O (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se trató con NaHCO₃ saturado (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaCl (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (80 g SiO₂ Combiflash HP Gold Columna) eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para dar 2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,0-dibencil-D-arabinosa (695 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco: R= 0,52 (25 % EtOAc en hexanos); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 10H), 5,35 (m, 1H), 4,68-4,29 (m, 7H), 3,70 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 10,5 Hz, 2H). RMN de ¹⁹F (282,2 MHz, CDCl₃) δ -207 (m), -211 (m). CLEM m/z 350 [M+H₂O].



(3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona. La 2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,0-dibencil-D-arabinosa (4,3 g, 12,8 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (85 ml) se trató con 4 Å MS (10 g) y dicromato de piridinio (14,4 g, 38,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas y después se filtró a través de un lecho de Celite. El eluyente se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (120 g de SiO₂ HP Gold Combiflash Columna) eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos, para dar (3R, 4R, 5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona como un aceite transparente (3,5 g, 83 %): R= 0,25 (25 % EtOAc en hexanos). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (m, 10H), 5,45 (dd, J = 49, 5,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,52 (m, 4H), 4,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 15,3, 10,2 Hz, 2H). RMN de ¹⁹F (282,2 MHz, CDCl₃) δ -216 CLEM m/z 348 [M+H₂O]. HPLC (gradiente 6-98 % de MeCN-H₂O, 0,05 % de TFA modificador) t_R = 5,29 min. Phenomenex Synergi 4 m Hydro-RP 80 A, 50 x 4,60 mm, 4 micrómetros; caudal de 2 ml/min



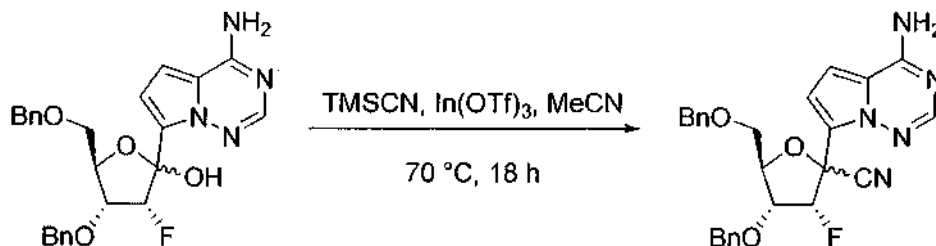
(3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluoro-tetrahidrofuran-2-ol. 7-Bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (68 mg, 0,319 mmol) en THF (1,4 ml) se trató con TMSCl (89 µl, 0,703 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se trató con nBuLi (1,0 M en hexanos, 1,09 ml, 1,09 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y después se trató con (3R, 4R, 5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (106 mg, 0,319 mmol) gota a gota en THF (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y, después, se añadió AcOH (83 µl, 1,44 mmol) en THF (1,0 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se calentó hasta TA y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución de NaCl saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (40 g SiO₂ HP Gold Combiflash Columna) eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente de 0-100 % (20 % de MeOH en EtOAc) en EtOAc para dar (3R, 4R,

5R)-2-(4-aminopirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol como un sólido blanco (68 mg, 44 %, mezcla de 60/40 de isómeros a/p). $R = 0,32$ (EtOAc). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,26 (m, 10H), 6,95 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,65 (m, 6H), 4,71 (m, 2H).

5 RMN de ^{19}F (282,2 MHz, CDCl_3) δ -211 (m).

CLEM m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]$.

HPLC (gradiente 6-98 % de MeCN- H_2O , 0,05 % del modificador de TFA) $t_R = 4,37$ min. (isómero a), 4,54 min. (isómero p).



(3R,4R,5R)-2-(4-aminopirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluoro-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

(3R,

4R,

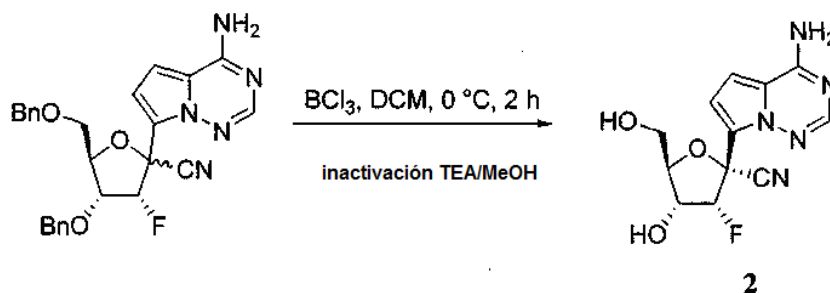
5R)-2-(4-aminopirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (195 mg, 0,42 mmol) se disolvió en MeCN (1,4 ml) se trató con TMSCN (336 ml, 2,52 mmol) y In(OTf)₃ (708 mg, 1,26 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se trató con una solución de NaHCO₃ saturado (20 gotas), después se calentó hasta la TA y se diluyó con EtOAc (100 ml) y H_2O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución de NaCl saturado (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (40 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Columna) eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para dar (3R, 4R, 5R)-2-(4-aminopirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol como un sólido blanco (110 mg, 55 %, mezcla de 60/40 de isómeros a/p). Datos para ambos isómeros: $R = 0,53$ (EtOAc).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,30 (m, 10H), 7,00 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J = 52, 3,3$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J = 53, 4,5$ Hz, 1H), 4,71 (m, 7H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 2H).

RMN de ^{19}F (282,2 MHz, CDCl_3) δ -196 (m), -203 (m).

CLEM m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]$.

HPLC (gradiente 6-98 % de MeCN- H_2O , 0,05 % del modificador de TFA) $t_R = 4,98$ min.



2

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo

(2)

(3R,4R,5R)-2-(4-aminopirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo (110 mg, 0,23 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla de reacción se trató con BCl₃ (1,0 M en CH_2Cl_2 , 766 μl , 0,77 mmol) y se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se trató con Et₃N (340 μl , 2,44 mmol) seguido de MeOH (2 ml) antes de dejar calentar hasta la TA. La reacción se concentró a presión reducida y se coevaporó en MeOH (3 x 5 ml). A continuación, el residuo se suspendió en H_2O (5 ml) y se trató con NaHCO₃ (1 g). La solución se agitó durante 10 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se filtró y se lavó con (3 x 10 ml) en un embudo de vidrio fritado (áspero) y el eluyente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (gradiente 6-98 % de MeCN en H_2O con 0,05 % del modificado de TFA) para dar (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-aminopirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo como un sólido blanco (16,8 mg, 25 %) y el isómero a.

Datos para el isómero β : $R_f = 0,13$ (10 % MeOH en EtOAc).

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 53, 3,3$ Hz,

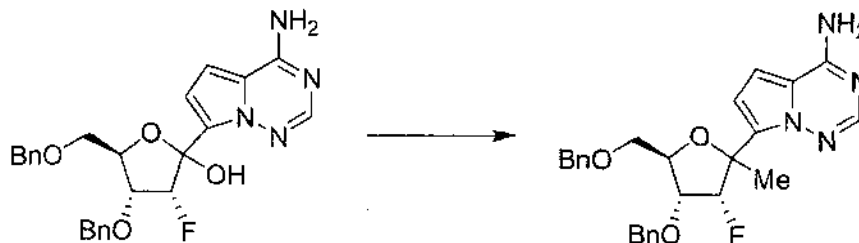
1H), 4,20 (m, 2H), 3,99 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H).

RMN de ^{19}F (282,2 MHz, CDCl_3) δ -197 (m).

CLEM $m/z = 294$ $[\text{M}+\text{H}]$.

HPLC (gradiente 2-98 % de $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, 0,05 % del modificador de TFA) $t_R = 1,49$ min.

(2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrololo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metiltetrahidrofuran-3-ol
(Compuesto 3)

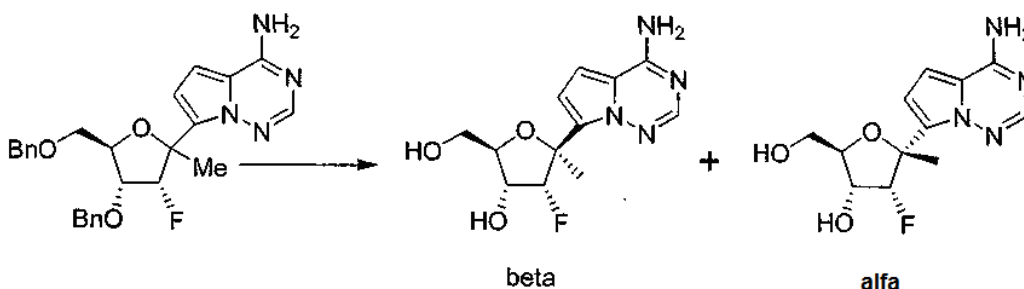


El nucleósido de partida (preparado como se describe en la síntesis del compuesto 2) (0,355 g, 0,765 mmol) se disolvió en THF anhidro (35 ml) y se enfrió hasta 0 °C con agitación en N_2 (g). Se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio (2 ml, 6 mmol) (3N en THF) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se añadió ácido acético (7 mmol) para inactivar la reacción y, después, los disolventes se retiraron mediante rotación a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en CH_2Cl_2 y la solución se sometió a un tapón de gel de sílice para aislar el producto (0,355 g) como mezcla bruta, CL/EM (m/z : 480, M^+). El material en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) y se introdujo en N_2 (g). La solución se agitó y se trató con ácido metanosulfónico (0,2 ml, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a TA y después se inactivó mediante la adición de Et_3N (3,5 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para proporcionar el nucleósido metilsustituído (0,174 g, 0,377 mmol, rendimiento del 44 %) como una mezcla 4:1 de los anómeros beta y alfa, respectivamente.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN) anómero mayoritario δ 7,87 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 10H), 6,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,23 (s a, 2H), 5,53 (dd, $J = 5,5$, 3,3 Hz, 1H), 4,42-4,75 (m, 4H), 4,19-4,26 (m, 1H), 3,65-4,00 (m, 3H), 1,74 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H).

RMN de ^{19}F (282,2 MHz, CD_3CN) anómero mayoritario δ -207 (m, 1F)

CLEM m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]$.



3

El material de nucleósido bencilado (0,134 g, 0,290 mmol), el catalizador Degussa (0,268 g) y el AcOH (30 ml) se mezclaron. La atmósfera de la reacción se cargó con H_2 (g) y la reacción se agitó durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de H_2O y se sometió a HPLC de fase inversa (Columna C^{18} hydro RP) para aislar en β -anómero 3 (0,086 g, 0,217 mmol, rendimiento del 57 %).

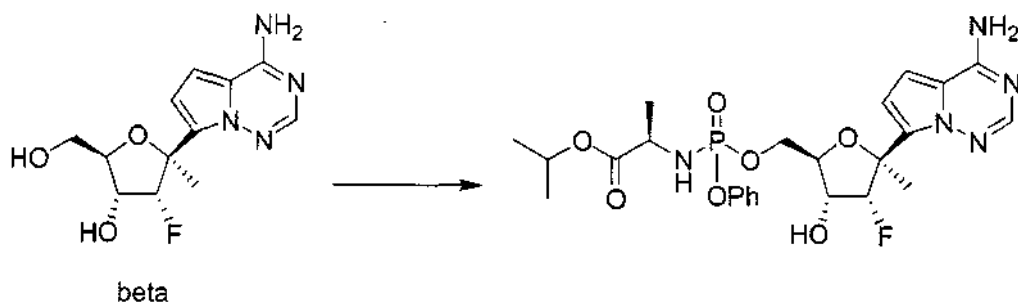
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,35 (dd, $J = 5,4$, 3,6 Hz, 1H), 3,97-4,10 (m, 2H), 3,81 (dd, $J = 12,6$, 2,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 12,6$, 4,8 Hz, 1H), 1,65 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H).

RMN de ^{19}F (282,2 MHz, CD_3CN) δ -207 (m, 1F)

Se caracterizó una cantidad pequeña del anómero alfa del siguiente modo.

RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,86 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J = 5,4$, 3,9 Hz, 1H), 4,39 (ddd, $J = 26,1$, 9,9, 3,6 Hz, 2H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 12,3$, 2,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 12,6$, 4,8, 1H), 1,56 (s, 3H).

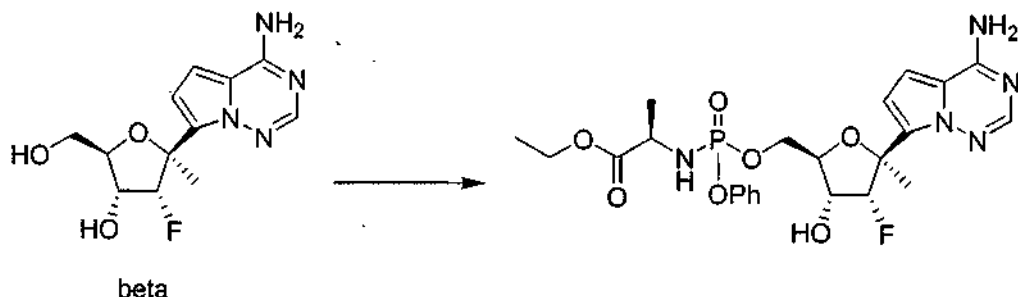
RMN de ^{19}F (282,2 MHz, CD_3CN) δ -198 (dd, $J = 54$, 26 Hz, 1F)

(2R)-isopropil 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Compuesto 4)

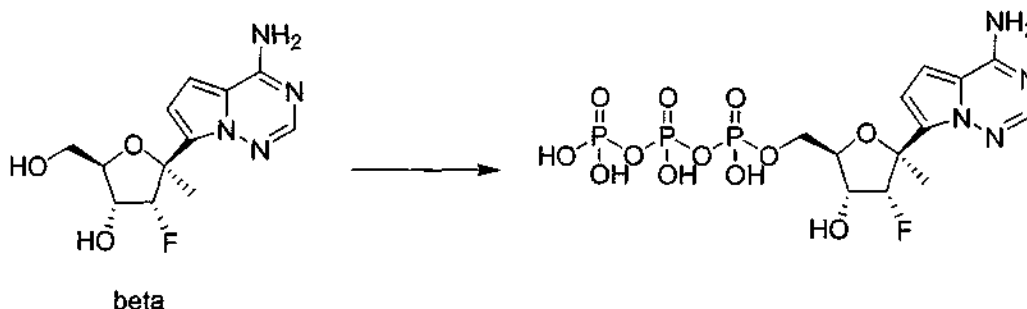
El nucleósido **3** (0,011 g, 0,04 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ (g) y se añadió 1-metilimidazol (0,320 ml, 5 mmol) seguido de alanilil-monoisopropilo, monofenol fosforcloridato **C** (0,240 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se dejó calentar lentamente hasta la TA al tiempo que se controlaba mediante CL/EM. Una vez completada según la CLEM, la mezcla de reacción se trató con H₂O (5 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron. El residuo se sometió a HPLC prep, para dar el profármaco alanina isopropilmonoamidato **4** como una mezcla de isómeros (4,7 mg, 0,003 mmol, 6 %).

RMN de H¹ (300 MHz, CD₃CN) δ 7,87 (s, 1H), 7,17-7,44 (m, 5H), 6,71-6,83 (m, 2H), 6,14 (a, s, 2H), 5,38 (dd, J = 56, 3,3 Hz, 1H, 4,92-5,01 (m, 1H), 3,86-4,46 (m, 6H), 3,58 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,18-1,34 (m, 9H).

CLEM m/z 552 [M+H].

(2R)-etil**2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Compuesto 5)**

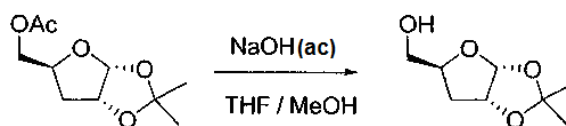
El nucleósido **3** (0,026 g, 0,092 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se agitó en N₂ (g) y se añadió 1-metilimidazol (0,062 ml, 0,763 mmol) seguido de cloridato **A** (0,160 g, 0,552 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se dejó calentar lentamente hasta la TA. Se añadió H₂O (5 ml) para inactivar la reacción y después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron. El producto en bruto se eluyó usando de 0 a 100 por ciento de EtOAc en hexanos. El producto en bruto se recogió y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa, para dar **5** (2,0 mg, rendimiento del 4 %), CLEM m/z 538 [M+H].

(2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrololo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-(hidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato (Compuesto 6)

beta

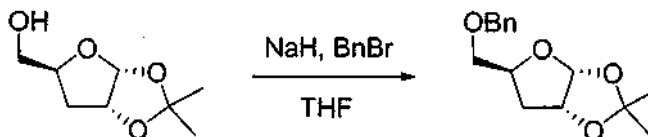
6

El nucleósido **3** (0,022 g, 0,056 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (1 ml) y se agitó en N₂ (g). Se añadió oxiclورو de fósforo (0,067 ml, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La monitorización mediante columna analítica de intercambio iónico determinó el tiempo en el cual se formó > 80 por ciento del monofosfato. Se añadió una solución de tributilamina (0,44 ml, 1,85 ml) y pirofosfato de trietilamonio (0,327 g, 0,72 mmol) disuelta en DMF (1 ml) anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de trietilamonio 1 N en H₂O (5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en H₂O. La solución se sometió a cromatografía de intercambio iónico para dar el producto del título **6** (1,7 mg, rendimiento del 6 %), CLEM (m/z) 521 [M-H], Tr = 0,41 HPLC de intercambio iónico TR= 9,40 min.

(2R,3R,5S)-2-(4-aminopirrololo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (Compuesto 7)**((3αR,5S,6αR)-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanol**

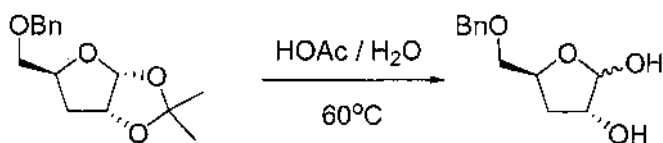
El material acetato (1,2 g, 5,5 mmol) (J, Org, Chem, 1985, 50, 3547, De Bernardo et al) se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH y THF (10 ml). Se añadió una solución 1 N de NaOH (ac.) (10 ml) hasta que el pH fue de 13. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se neutralizó hasta un pH 8-9 mediante la adición de AcOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (866 mg, 90 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,93-3,54 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

**(3αR,5S,6αR)-5-(benciloximetil)-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol, El hidruro sódico (188**

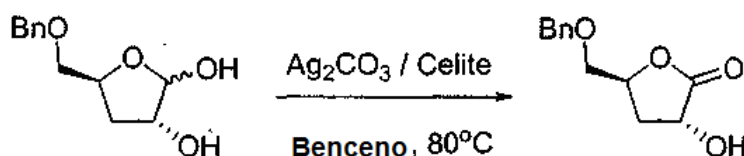
mg, 7,46 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 ml) y se agitó en N₂ (g) a TA. El alcohol (866 mg, 4,97 mmol) se disolvió en THF anhidro (3 ml) y después se añadió en porciones durante 5 minutos a la mezcla de hidróxido sódico. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y, después, se añadió bromuro de bencilo (892 ml, 7,46 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y después se vertió sobre una mezcla de NaHCO₃ acuoso frío y EtOAc (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el éter bencilico producto (912 mg, 69 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,27 (m, 5H), 5,86 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).



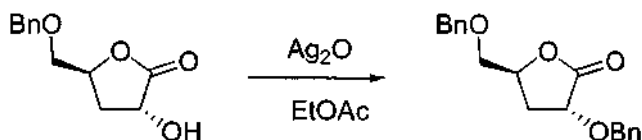
(3R,5S)-5-(benciloximetil)-tetrahidrofuran-2,3-diol, El éter bencilico (910 mg, 3,44 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de AcOH y H₂O (20 ml) y se agitó a 60 °C durante 7 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto diol (705 mg, 91 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 5,40 (d, *J* = 3,9 Hz, 0,5H), 5,17 (s, 0,5H), 4,67-4,56 (m, 3H), 4,33 (m, 0,5H), 4,24 (d, *J* = 4,8 Hz, 0,5H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H).



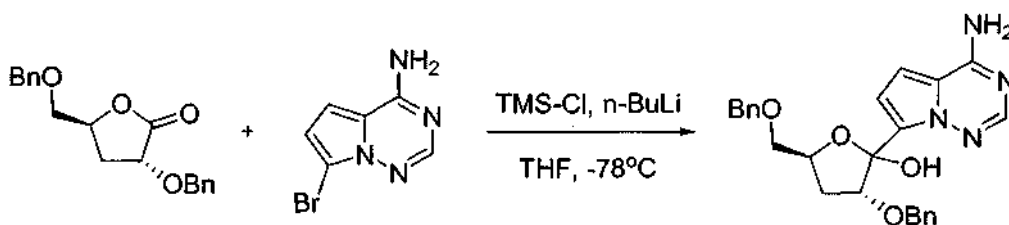
(3R,5S)-5-(benciloximetil)-3-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona, El diol (705 mg, 3,14 mmol) se disolvió en benceno (30 ml) y se trató con una mezcla de carbonato de plata en celite (3,46 g, 6,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en N₂ (g) durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto lactona (600 mg, 86 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,61-2,35 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H).



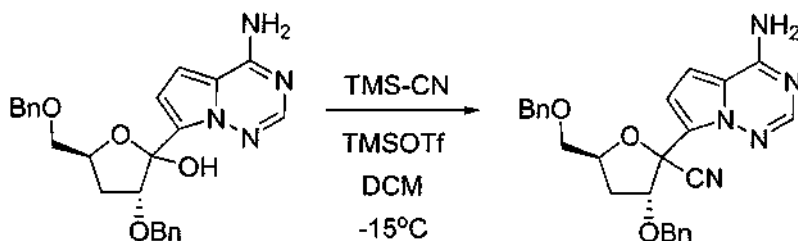
(3R,5S)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-dihidrofuran-2(3H)-ona, La lactona (600 mg, 2,7 mmol) se disolvió en EtOAc (30 ml) y se trató con óxido de plata (626 mg, 2,7 mmol) seguido de bromuro de bencilo (387 ml, 3,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 50 °C en N₂ (g) durante 8 horas. A continuación se añadió óxido de plata (300 mg) adicional y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. Se añadieron bromuro de bencilo (50 ul) y óxido de plata (150 mg) y la mezcla se agitó durante 8 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto del título (742 mg, 88 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 10H), 4,99 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,39 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,72-3,51 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H).

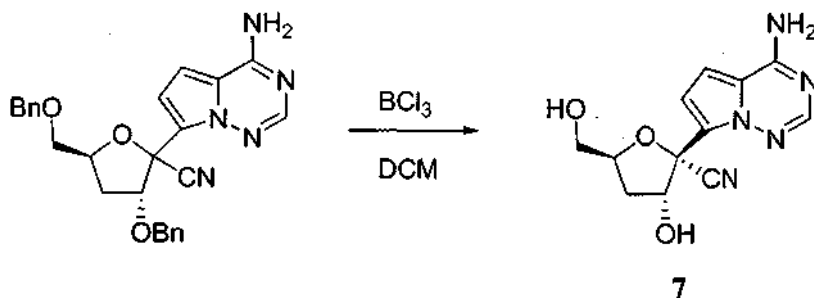


(3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-tetrahidrofuran-2-ol, La 7-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (607 mg, 2,85 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se agitó en Ar (g) a TA. Se añadió TMSCl (1,1 ml, 8,55 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida y se secó en alto vacío. El residuo se suspendió en THF (20 ml) y se agitó en Ar (g) a -78 °C. Gota a gota se añadió una solución 2,5 M de n-BuLi en hexano (2,28 ml, 5,7 mmol) durante 10 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 60 minutos. La lactona (742 mg, 2,37 mmol) disuelta en THF anhidro (7 ml) se añadió a la mezcla anterior durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se inactivó con AcOH hasta que el pH fue 5-6. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-80 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto del título (250 mg, 24 %).

CLEM m/z 447,2 [M+H], 445,1 [M-H].

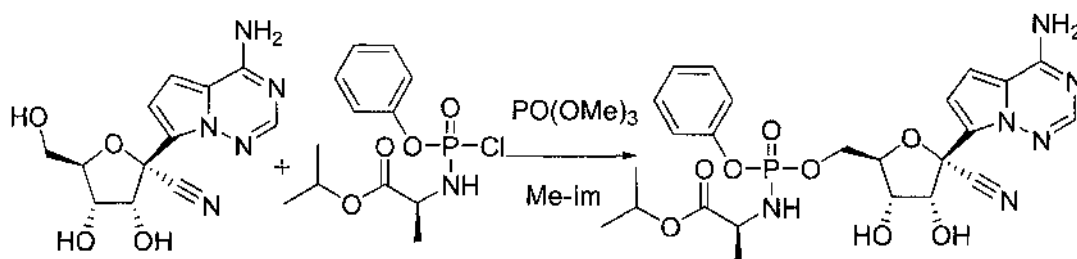


(3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo, El alcohol (250 mg, 0,56 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) y se agitó en Ar (g) a -15°C . Se añadió TMS-CN (448 μl , 3,36 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Gota a gota se añadió TMSOTf (466 μl , 2,58 mmol) durante 10 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos a -15°C . Se añadió TMS-CN adicional (224 μl , 3 eq.) y TMSOTf (202 μl , 2 eq.) y la agitación continuó durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para inactivar la reacción y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , una solución de NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto del título (150 mg, 59 %). CLEM m/z 456,3 [M+H], 454,1 [M-H].



(2R,3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (7), El éter benzílico (150 mg, 0,329 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) y la mezcla se agitó en Ar (g) a -20°C . Una solución de BCl_3 1 M en CH_2Cl_2 (724 μl , 0,724 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió BCl_3 1 M adicional en CH_2Cl_2 (724 μl , 0,724 mmol) y la agitación continuó durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió hasta -78°C y lentamente se trató con una mezcla 2:1 de Et_3N y MeOH (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se trató con MeOH (10 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH de nuevo y se trató con NaHCO_3 sólido. La mezcla se agitó durante 5 minutos y, después, el sólido se eliminó mediante filtración. La solución se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC preparativa para producto deseado 7 (10 mg, 11 %). RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,71 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,91 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,67-3,47 (m, 2H), 2,18 (m, 2H). CLEM m/z 276,1 [M+H], 274,0 [M-H].

(2S)-isopropil 2-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Compuesto 8)



8

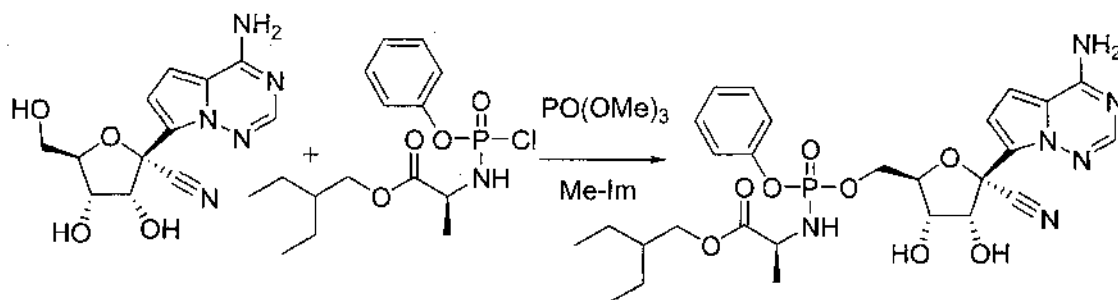
El nucleósido **1** (45 mg, 0,15 mmol) se disolvió en trimetilfosfato anhidro (0,5 ml) y la solución se agitó en N₂ (g) a 0 °C, A la solución se añadió metilimidazol (36 µl, 0,45 mmol), El clorofosforoamidato **C** (69 mg, 0,225 mmol) se disolvió en THF anhidro (0,25 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de nucleósido, Cuando la reacción se hubo completado según CL/EM, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5 % de MeOH en CH₂Cl₂ seguido de HPLC preparativa, para dar el producto (20,9 mg, 25 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (m, 1H), 7,31-6,97 (m, 7H), 4,94 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,43 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 1,30-1,18 (m, 9H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 3,8

CLEM m/z 561,0 [M+H], 559,0 [M-H].

(2S)-2-etilbutil

2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Compuesto 9)



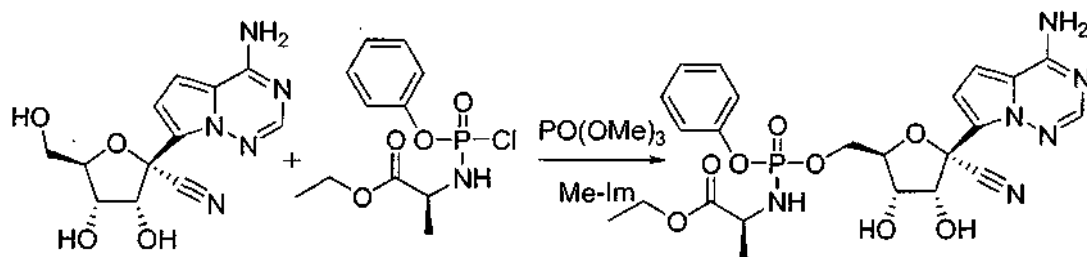
9

Se preparó a partir del Compuesto **1** y cloridato **B** de acuerdo con los mismos métodos que para la preparación del compuesto **8**.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 5H), 6,92-6,89 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,50-3,80 (m, 7H), 1,45-1,24 (m, 8H), 0,95-0,84 (m, 6H), RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 3,7

CLEM m/z = 603,1 [M+H], 601,0 [M-H].

(2S)-etil2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Compuesto 10)



10

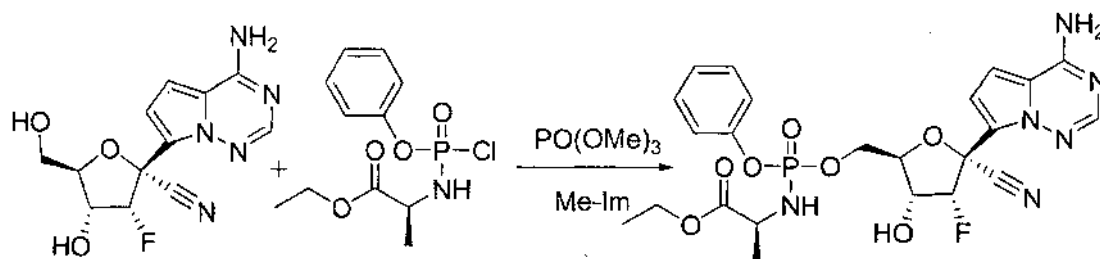
Se preparó a partir del Compuesto **1** y cloridato **A** usando el mismo método que para la preparación del compuesto **8**.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (m, 1H), 7,32-6,97 (m, 7H), 4,78 (m, 1H), 4,43-4,08 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 6H).

RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 3,7

CLEM m/z 547,0 [M+H], 545,0 [M-H].

(2S)-etil 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Compuesto 11)



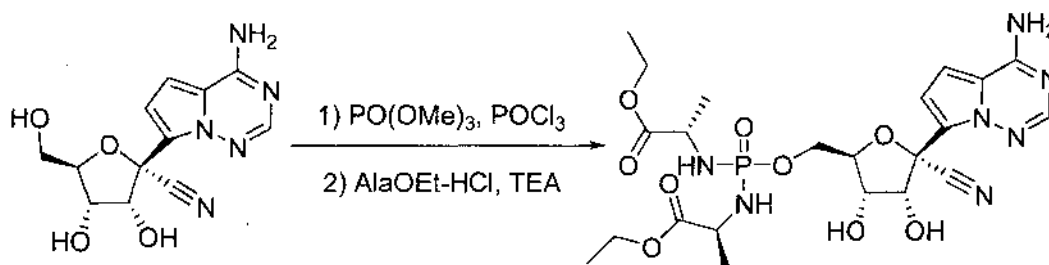
11

El Compuesto 11 se preparó a partir del Compuesto 2 y clorhidrato A usando el mismo método que para la preparación del compuesto 8.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (m, 1H), 7,33-7,16 (m, 5H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 4,50-4,15 (m, 4H), 4,12-3,90 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 6H), RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 3,8

CLEM m/z 549,0 [M+H], 547,1 [M-H].

2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(azanedil)dipropoato de (2S,2'S)-dietilo (Compuesto 12)



1

12

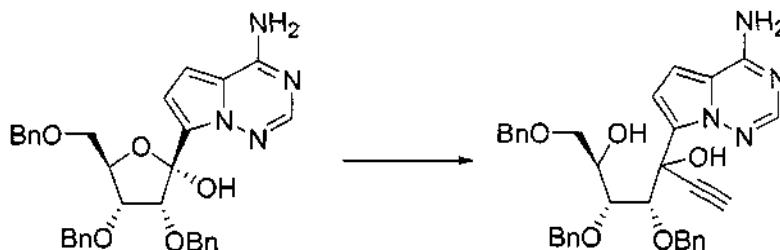
El nucleósido 1 (14,6 mg, 0,05 mmol) se disolvió en trimetilfosfato anhidro (0,5 ml) y se agitó en N_2 (g) a TA. Se añadió POCl_3 (9,2 μl , 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos. Se añadió éster etílico de alanina clorhidrato (61 mg, 0,4 mmol) y después Et_3N (70 μl , 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y, después, se añadió Et_3N adicional (70 μl , 0,5 mmol) para dar una solución a pH de 9-10. La mezcla se agitó durante 2 horas y se diluyó con EtOAc , se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 seguido de una solución acuosa saturada de NaCl . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa (columna C_{18}), para dar el producto 12 (5,5 mg, 16 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 7H), 3,83 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 12H).

RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 13,8

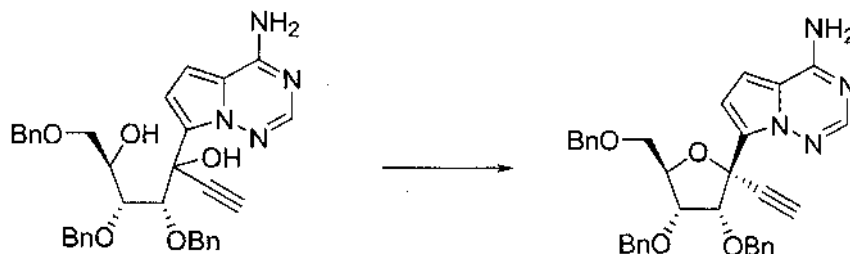
CLEM m/z 570,0 [M+H], 568,0 [M-H].

(2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolol[1,2,4]triazin-7-il)-2-etinil-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (Compuesto 13)



El nucleósido alcohol (0,6 g, 1,08 mmol) (preparado como se ha descrito en la síntesis del Compuesto 1) se disolvió en THF anhidro (8 ml) y se introdujo en N_2 (g). La mezcla de reacción se agitó y se enfrió hasta 0°C y después se trató con una solución 0,5 N de bromuro de etinilmagnesio en THF (17,2 ml, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante

la noche a temperatura ambiente, Se añadió AcOH (1,5 ml) para inactivar la reacción, La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂, La solución se sometió a un tapón de gel de sílice eluyendo con de 0 a 80 % de EtOAc en hexanos, para proporcionar el producto del título como una mezcla en bruto. CLEM m/z 579 [M+H].



El alcohol etínico en bruto (0,624 g, 1,08 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) y se introdujo en N₂ (g), La mezcla se agitó y se añadió ácido (0,2 ml, 2,74 mmol), La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a TA, Una vez completada según la CLEM, se añadió Et₃N (0,56 ml) para inactivar la reacción, La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el nucleósido de etínico como una mezcla de anómeros (0,200 g, 33 % en 2 etapas). CLEM m/z = 561 [M+H].

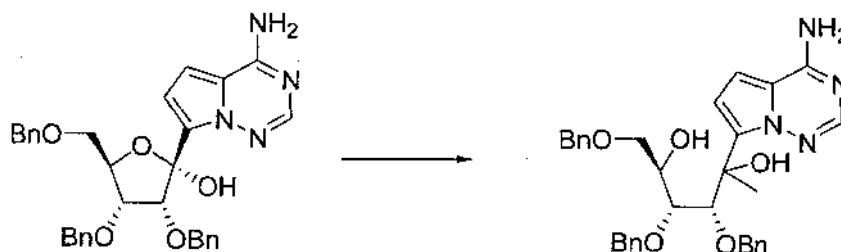


13

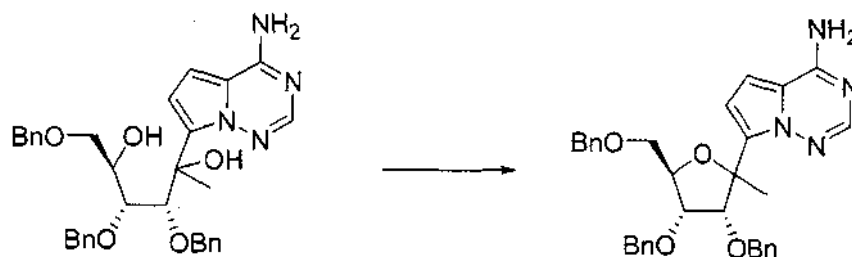
El nucleósido de tribencilo (0,650 g, 1,16 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) y se enfrió hasta -78 °C en N₂ (g), Se añadió una solución de tribromuro de boro (1 N en CH₂Cl₂, 5,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C, Se añadió una solución de MeOH (10 ml) y piridina (2 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se dejó aumentar hasta la TA, La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el α-anómero (20 mg) y el β-anómero **13** (110 mg)

(β-anómero) RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,76 (s a, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 5,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,85-3,91 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,52 (d, J = 0,9 Hz, 1H), (α-anómero) RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,59 (s a, 2H), 6,80 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,888 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,48 (d, J = 0,6 Hz, 1H) CLEM m/z = 291 [M+H].

(2R,3R,4R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3,4-tris(benciloxi)hexano-2,5-diol (Compuesto 14)



El alcohol tribencilico de la síntesis del Compuesto 1 (0,250 g, 0,453 mmol) se disolvió en THF anhidro (25 ml) y se agitó en N₂ (g) La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y después se añadió una solución 3,0 N de cloruro de metilmagnesio en THF (1,2 ml, 3,62 mmol), La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, Se añadió ácido acético (1,5 ml) para inactivar la reacción y después la mezcla se concentró a presión reducida, El residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se sometió a un tapón de gel de sílice eluyendo con de 0 a 80 % de EtOAc en hexanos, El producto en bruto (0,452 g) se usó a continuación en la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM m/z 569 [M+H].



El nucleósido de metilo en bruto (0,452 g, 0,796 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) y se agitó en N_2 (g). Se añadió ácido metanosulfónico (0,2 ml, 2,78 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas a TA. Se añadió Et_3N (0,56 ml) para inactivar la reacción y después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 a 75 % de EtOAc en hexanos para dar el producto como una mezcla de anómeros (0,20 g, 46 % en 2 etapas). CLEM m/z 551 [M+H].



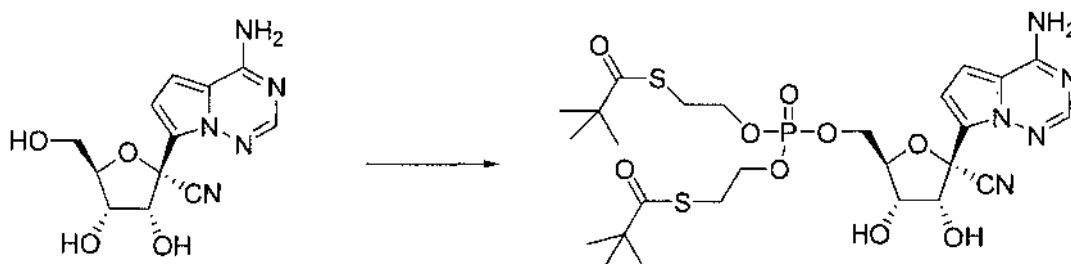
14

El nucleósido de tribencilo (0,20 g, 0,364 mmol) se disolvió en AcOH (30 ml) y se cargó con Pd/C (Degussa) (400 mg). La mezcla agitada se lavó con N_2 (g) tres veces y después se introdujo H_2 (g). La reacción se agitó en H_2 (g) durante 2 horas y después se eliminó el catalizador mediante filtración. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en H_2O . La solución se sometió a HPLC preparativa en condiciones neutras para proporcionar el α -anómero y el β -anómero **14** con un rendimiento del 81 %.

(α -anómero) RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 3,88-4,95 (m, 1H), 3,58-3,86 (dd, 2H), 1,50 (s, 3H).

(β -anómero) RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,91 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,63-3,82 (dd, 2H), 1,67 (s, 3H), CLEM m/z 281 [M+H].

S,S'-2,2'-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etan-2,1-diil) bis(2,2-dimetilpropanotioato) (Compuesto 15)



15

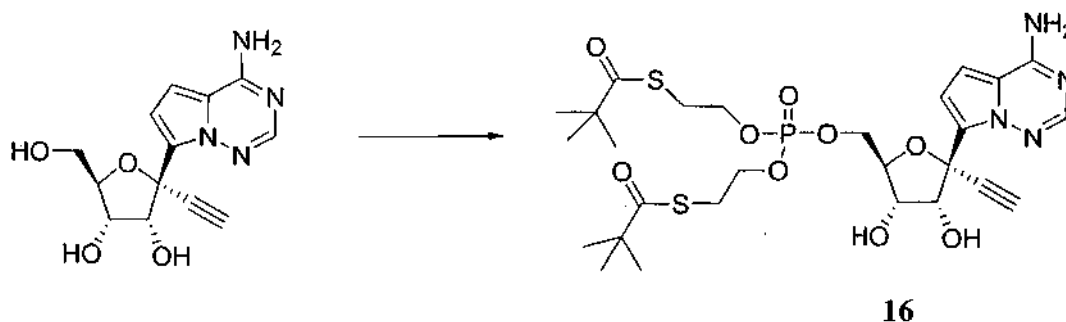
El nucleósido **1** (0,028 g, 0,096 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (1 ml). La reacción se agitó en N_2 (g) y después se trató con 1H-tetrazol (0,021 g, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió el fosfano (Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 14; 3-5; 1995; 763 - 766, Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles; et al, (87 mg, 0,192 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y después se inactivó con peróxido de hidrógeno al 30 % (0,120 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a TA y después se trató con tiosulfato sódico acuoso (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa para aislar el producto del título **15**.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 7,98 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,44 (s a, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,80 (s a, 1H), 3,11 (m, 4H), 1,24 (s, 9H).

RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3CN) δ 1,85 (s)

CLEM m/z 661 [M+H].

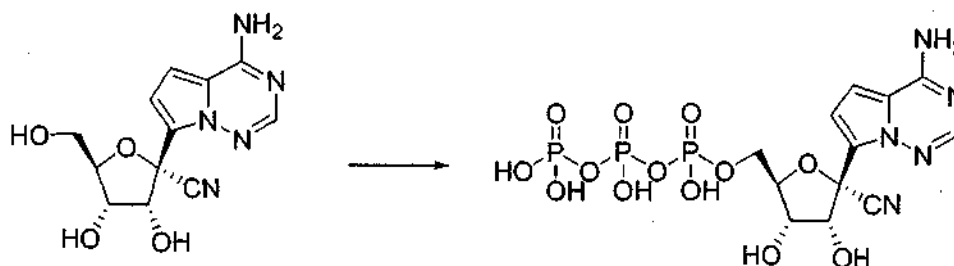
S,S'-2,2'-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etan-2,1-diil) bis(2,2-dimetilpropanoato) (Compuesto 16)



El Compuesto 16 se preparó usando el mismo método que el compuesto 15 a excepción de que se sustituyó el compuesto **13** como nucleósido de partida, RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 7,91 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,29 (s a, 2H), 4,69 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,14-4,33 (m, 5H), 3,99-4,07 (m, 4H), 3,53 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,11 (c, $J = 5,7$ Hz, 4H), 1,22 (s, 18H).

CLEM $m/z = 658,9$ $[\text{M}^+]$, $\text{Tr} = 2,31$.

((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato (Compuesto 17)

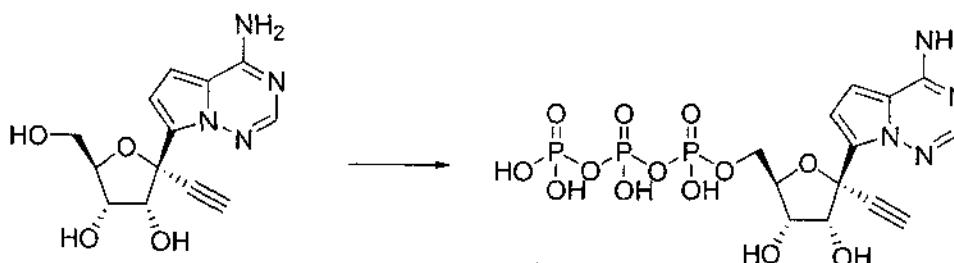


El Compuesto 17 se preparó a partir del Compuesto 1 usando un procedimiento similar al de la preparación del compuesto 6, El producto se aisló como la sal de sodio, RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,76 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 1H)

RMN de ^{31}P (121,4 MHz, D_2O) δ -5,4 (d, 1P), -10,8 (d, 1P), -21,1 (t, 1P).

CLEM m/z 530 $[\text{M}-\text{H}]$, 531,9 $[\text{M}+\text{H}]$ $\text{Tr} = 0,22$ min HPLC de intercambio iónico $\text{Tr} = 9,95$ min

((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato (Compuesto 18)

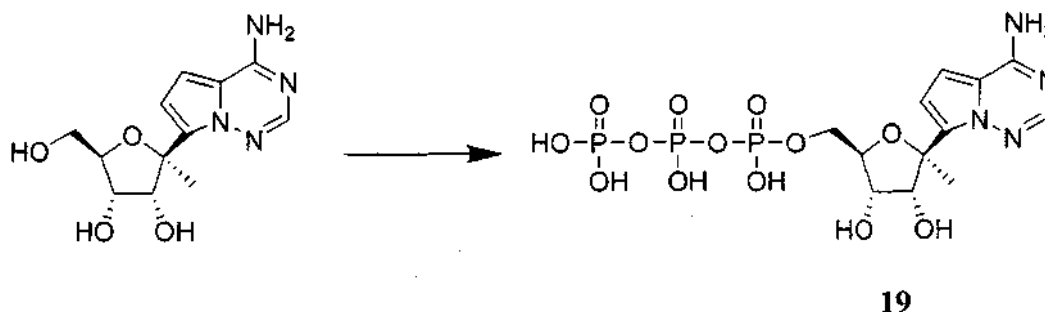


El Compuesto **18** se preparó a partir del Compuesto **13** usando un procedimiento similar al de la preparación del compuesto 6, El producto se aisló como la sal de TEA.

RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,85 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,06 (c, $J = 7,4$ Hz, 20H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 30H)

RMN de ^{31}P (121,4 MHz, D_2O) δ -10,8 (d, 1P), -11,2 (d, 1P), -23,2 (t, 1P).
 CLEM m/z = 530,8 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 0,46, HPLC de intercambio iónico Tr = 9,40 min.

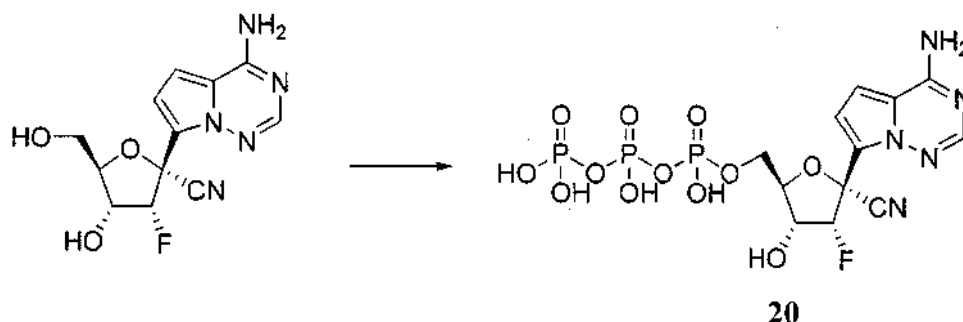
((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato (Compuesto 19)



El Compuesto 19 se preparó a partir del Compuesto 14 usando un procedimiento similar al de la preparación del compuesto 6, RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,78 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 1,54 (s, 3H).

RMN de ^{31}P (161 MHz, D_2O) δ -10,6 (m) -23,0 (m).
 CLEM m/z 521,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato (Compuesto 20)



El Compuesto 20 se preparó a partir del Compuesto 2 usando un procedimiento similar al de la preparación del compuesto 6, RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,78 (s, 1H), 6,93 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 53, 4,4 Hz, 1H), 4,38-4,50 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H).

RMN de ^{31}P (161 MHz, D_2O) δ -5,7 (d, 1P), -11,0 (d, 1P), -21,5 (t, 1P), CLEM m/z = 533,9,0 $[\text{M}+\text{H}]$, 532,0 $[\text{M}-\text{H}]$ Tr = 1,25 min HPLC de intercambio iónico Tr = 11,0 min

Actividad antiviral

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos de inhibir las infecciones virales, que comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto que se sospecha que necesita dicha inhibición con una composición de la invención.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen un virus incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras tisulares y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua, o aire; muestras de biproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, con frecuencia 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 hechos por el hombre tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención tras la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier procedimiento que incluya procedimientos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de dicha actividad. Normalmente se aplica uno de los procedimientos de selección descritos con anterioridad, sin embargo, también es aplicable cualquier procedimiento tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un

organismo vivo.

La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir usando protocolos de selección estándar conocidos, Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir usando los siguientes protocolos generales.

Actividad antiviral del virus sincitial respiratorio (VSR) y ensayos de citotoxicidad

Actividad anti-VSR

La actividad antiviral contra el VSR se determina usando un ensayo de citoprotección in vitro en células Hep2, En este ensayo, los compuestos que inhiben la replicación del virus exhiben efecto citoprotector contra la muerte celular inducida por virus que se puede cuantificar usando un reactivo de viabilidad celular, El método usado es similar a los métodos descritos previamente en la literatura publicada (Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9):3346-53,)

Las células Hep2 se obtienen en la ATCC (Manassas, VI) y se mantienen en medio MEM suplementado con suero bovino fetal al 10 % y penicilina/estreptomicina, Las células se pasan dos veces a la semana y se mantienen en estado de subconfluencia, La cepa A2 del VSR en almacén comercial (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) se titula antes de analizar el compuesto para determinar la dilución adecuada de la reserva vírica que genera un efecto citopático deseables en células Hep2.

Para los ensayos antivirales, las células Hep2 se siembran en placas de 96 pocillos 24 horas antes del ensayo a una densidad de 3,000 células/pocillo, En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos que se van a analizar se diluyen en serie en medios de cultivo celular, Se preparan ocho concentraciones en incrementos de la dilución en serie de 2 para cada compuesto analizado y 100 ul/pocillo de cada dilución se transfieren por duplicado a placas con células Hep2 sembradas, Posteriormente, se prepara la dilución adecuada de la reserva del virus previamente determinada por titulación en medios de cultivo celular y se añaden 100 ul/pocillo a cada placa de ensayo que contiene células y compuestos diluidos en serie, Cada placa incluye tres pocillos de células sin tratar infectadas y tres pocillos de células no infectadas que sirvieron como control de la inhibición del virus del 0 % y 100 %, respectivamente, Tras la infección por VSR, las placas de ensayo se incuban durante 4 días en un incubador de cultivo tisular, Tras la incubación, el efecto citopático inducido por VSR se determina usando un reactivo Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) seguido de una lectura de la luminiscencia, El porcentaje de inhibición se calcula para cada concentración analizada respecto a los controles de inhibición del 0 % y 100 % y el valor de la CE50 para cada compuesto se determina mediante regresión no lineal como una concentración que inhibe el efecto citopático inducido por el VSR en un 50 %, La ribavirina (adquiridos de Sigma, St, Louis, MO) se usa como control positivo para la actividad antiviral.

Citotoxicidad

La citotoxicidad de los compuestos analizados se determina en células Hep2 no infectadas en paralelo con la actividad antiviral usando el reactivo de viabilidad celular de un modo similar como se ha descrito anteriormente para otros tipos de células (Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother, 2008,52(2):655-65,), Para la medición de la citotoxicidad del compuesto se usa el mismo protocolo que para la determinación de la actividad antiviral a excepción de que las células no están infectadas por el VSR, En su lugar, a las placas analizadas con las células y los compuestos prediluidos se añade medio de cultivo celular fresco (100 ul/pocillo), Después, las células se incuban durante 4 días, seguido de un ensayo de viabilidad celular usando el reactivo CellTiter Glo y una lectura de la luminiscencia, Las células no tratadas y las células tratadas con 50 ug/ml de puomicina (Sigma, St, Louis, MO) se usan como control de la viabilidad celular del 100 % y 0 %, respectivamente, El porcentaje de viabilidad celular se calcula para cada concentración de compuesto analizado respecto a los controles de inhibición del 0 % y 100 % y el valor de la CE50 se determina mediante regresión no lineal como una concentración del compuesto que reduce la viabilidad celular en un 50 %.

Compuesto	CE50/uM	CC50/uM
1	0,48	>100
10	0,18	47
12	6,5	>100
13	34	>100
14	2,7	92
15	0,15	>100
16	3,3	>100

Preparación de RNP del VSR

Los complejos de la ribonucleoproteína del VSR (RNP) se prepararon a partir de un método modificado de Mason et al (1), Las células Hep-2 se sembraron a una densidad de $7,1 \times 10^4$ células/cm² en MEM + 10 % de suero bovino fetal

(FBS) y se dejó que se unieran durante la noche a 37 °C (5 % de CO₂). Tras la unión, las células se infectaron con A2 del VSR (IMI = 5) 3n 35 ml de MEM + 2 % FBS, A las 20 horas de la infección se sustituyó el medio por MEM + 2 % FBS suplementado con 2 mg/ml de actinomicina D y se devolvió a 37 °C durante una hora. Después, las células se lavaron una vez con PBS y se trataron con 35 ml de PBS + 250 mg/ml de liso-lecitina durante un minuto, tras lo cual se aspiró todo el líquido. Las células se recolectaron mediante raspado e introducción en 12, ml de tampón A (acetato de TRIS 50 mM (pH 8,0), acetato potásico 100 mM, DTT 1 mM y 2 mg/ml de actinomicina D] y se lisaron mediante pases repetidos a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El lisado celular se colocó en hielo durante 10 minutos y después se centrifugó a 2,400 g durante 10 minutos a 4 °C. Se retiró el sobrenadante (S1) y el sedimento (P1) se rompió en 600 ul de tampón B (acetato de TRIS 10 mM a pH (8,0), acetato potásico 10mM y MgCl₂ 1,5 mM] suplementado con 1 % de Triton X-100 mediante pases repetidos a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El sedimento resuspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y después se centrifugó a 2,400 g durante 10 minutos a 4 °C. Se retiró el sobrenadante (S2) y el sedimento (P2) se rompió en 600 ul de tampón B suplementado con 0,5 % de desoxicolato y 0,1 % de Tween 40. El sedimento resuspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y después se centrifugó a 2,400 g durante 10 minutos a 4 °C. La fracción del sobrenadante (S3), que contiene los complejos enriquecidos de RNP del VSR, se recogió y la concentración de proteínas se determinó mediante absorbancia UV a 280 nm. Las fracciones S3 de RNP del VSR se almacenaron a -80 °C.

Ensayo de RNP del VSR

Las reacciones de transcripción contenían 25 µg de complejos brutos de RNP de VSR en 30 µl del tampón de reacción (TRIS-acetato 50 mM (pH 8,0), acetato potásico 120 mM, 5 % de glicerol, 4,5 mM de MgCl₂, DDT 3 M, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)tetraacético (EGTA) 2 mM, 50 µg/ml de BSA, 2,5 U de RNasin (Promega), ATP, GTP, UTP, CTP y 1,5 uCi [α -³²P] NTP (3000 Ci/mmol)], El nucleótido radiomarcado usado en el ensayo de transcripción se seleccionó para que corresponda al análogo nucleotídico cuya inhibición de la transcripción de RNP del VSR. El NTP competitivo frío se añadió a una concentración final de la mitad de su K_m (ATP= 20 µM, GTP= 12,5 µM, UTP= 6 µM y CTP= 2 µM). Los tres nucleótidos restantes se añadieron a una concentración final de 100 µM.

Para determinar si los análogos de nucleótidos inhibían la transcripción de los RNP del VSR, se añadieron los compuestos usando una dilución en serie de 6 etapas en incrementos de cinco veces. Tras una incubación de 90 minutos a 30 °C, se detuvieron las reacciones de RNP con 50 µl de tampón de lisis Qiagen RLT y el ARN se purificó usando un kit de Qiagen RNeasy 96. El ARN purificado se desnaturizó en tampón de carga de la muestra de ARN (Sigma) a 65 °C durante 1' minutos y se pasó por un gel de agarosa 1,2 % /MOPS que contenía formaldehído 2M. El gel de agarosa se secó y se expuso a una selección Storm phosphorimager y se desarrolló usando un Storm phosphorimager (GE Healthcare). La concentración del compuesto que redujo los transcritos radiomarcados totales en un 50 % (CI₅₀) se calculó mediante análisis de regresión no lineal de dos duplicados.

Referencia

1) Mason, S., Lawetz, C, Gaudette, Y., Do, F., Scouten, E., Lagace, L., Simoneau, B, y Liuzzi, M, (2004) Polyadenylation-dependent screening assay for respiratory syncytial virus RNA transcriptase activity and identification of an inhibitor, Nucleic Acids Research, 32, 4758-4767.

Compuesto	CI ₅₀ / uM
6	3,6
17	1,5
18	1,6
19	1,5
20	0,8

Descripción del ensayo de citoprotección de Parainfluenza

El ensayo de citoprotección de Parainfluenza usa células Vero y la cepa C 243 de Parainfluenza 3. En pocas palabras, el virus y las células se mezclan en presencia del compuesto de ensayo y se incuban durante 7 días. El virus se pretitula de forma que los pocillos control exhiban una pérdida del 85 al 95 % de viabilidad celular debido a la replicación del virus. Por lo tanto, se observa efecto antiviral o citoprotección cuando los compuestos previenen la replicación del virus. Cada placa de ensayo contiene pocillos de control celular (solo células), pocillos control con virus (células más virus), pocillos control de toxicidad del compuesto (células más compuesto solo), pocillos control colorimétrico del compuesto (solo el compuesto), así como pocillos experimentales (compuesto más células más virus). La citoprotección y la citotoxicidad del compuesto se evalúan mediante reducción del colorante MTS (reactivo CellTiter®96, Promega, Madison WI). Se determina y se notifica el % de reducción de los efectos citopáticos virales (ECP); Se proporcionan la CI₅₀ (concentración que inhibe la replicación del virus en un 50 %), la CT₅₀ (concentración que produce el 50 % de muerte celular) y un IT calculado (índice terapéutico, CT₅₀/ CI₅₀) junto con una representación gráfica de la actividad antiviral y la citotoxicidad del compuesto cuando los compuestos se analizan en la respuesta a la dosis. Cada ensayo incluye ribavirina como control positivo.

Preparación celular

Se obtuvieron células Vero (de riñón de mono verde africano, *Cercopithecus aethiops*) de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Rockville, Maryland) y se cultivan en medio Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) suplementado con 10 % de suero bovino fetal (FBS), L-glutamina 2,0 mM, 100 unidades/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomycin ("medio de cultivo"). Las células se subcultivan dos veces a la semana a una proporción de división de 1:10 usando técnicas de cultivo celular estándar. La determinación del número total de células y el porcentaje de viabilidad celular se realizan usando un hemocitómetro y exclusión con azul tripán. La viabilidad celular debe ser superior al 95 % para las células a usar en el ensayo. Las células se siembran en placas de 96 pocillos de cultivo tisular el día antes del ensayo a una concentración de 1×10^4 células/pocillo.

Preparación del virus

El virus usado para este ensayo es la cepa C 243 de Parainfluenza 3. Este virus se obtuvo de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y se cultivó en células Vero para la producción de conjuntos de virus de reserva. Para cada ensayo, se extrajo un alícuota pretitulado del virus del congelador (-80 °C) y se dejó descongelar lentamente hasta la temperatura ambiente en una campana de seguridad biológica. El virus se resuspende y se diluye en medio de cultivo tisular de forma que la cantidad de virus añadida a cada pocillo sea la cantidad determinada para dar entre 85-95 % de muerte celular a los 6-7 días de la infección.

Tinción MTS para la viabilidad celular

Al final del ensayo (7 días después de la infección), las placas de ensayo se tiñen con el colorante a base de tetrazolio MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio; Reactivo CellTiter®96, Promega) para determinar la viabilidad celular y cuantificar la toxicidad del compuesto. El MTS se metaboliza mediante las enzimas mitocondriales de las células metabólicamente activas, para dar un producto de formazán soluble, lo que permite el análisis cuantitativo de la viabilidad celular y la citotoxicidad del compuesto. El reactivo es una única solución estable que no requiere preparación antes de usar. Al finalizar el ensayo, se añaden 20-25 µl del reactivo MTS por pocillo y las placas de microtitulación se incuban después durante 4-6 horas a 37 °C, 5 % de CO₂ para evaluar la viabilidad celular. Se usan selladores de placas adhesivos en lugar de tapas, la placa sellada se invierte varias veces para mezclar el producto formazán soluble y la placa se lee espectrofotométricamente a 490/650 nm con un lector de placas Molecular Devices Vmax o SpectraMax Plus.

Análisis de datos

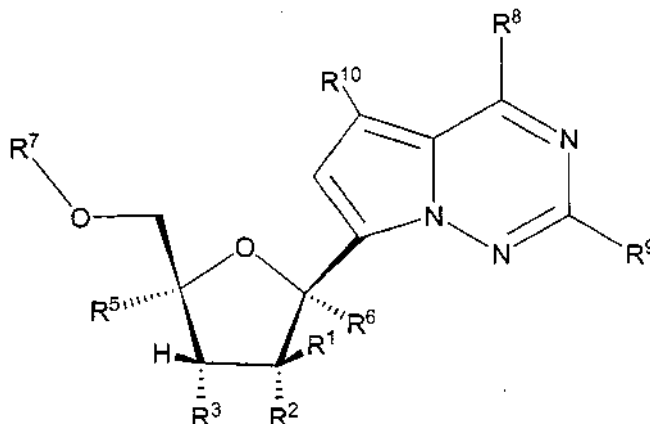
Usando un programa de ordenador interno se calculan el % de reducción del efecto citopático (ECP), el % de viabilidad celular, la CI₂₅, la CI₅₀, la CI₉₅, la CT₂₅, la CT₅₀, y la CT₉₅ y otros índices y se muestra un resumen gráfico de los resultados. Se proporcionan datos brutos de la actividad antiviral y la toxicidad con una representación gráfica de los datos en una impresión que resume la actividad de cada compuesto individualmente. La siguiente tabla muestra la actividad de determinados compuestos contra el virus de Parainfluenza 3

Compuesto	CI50 / uM	CT50 / uM
1	1,71	>30
14	5,23	>30

Las respuestas farmacológicas y bioquímicas específicas observadas en los ensayos descritos pueden variar de acuerdo con y en función del compuesto activo concreto seleccionado o de si hay o no vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación y el modo de administración usados, y dichas variaciones o diferencias previstas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección producida por *Paramyxoviridae*, en donde el compuesto de Fórmula I tiene la estructura:



Fórmula I

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo;
en la que:

cada R^1 es H o halógeno;

cada R^2 , R^3 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido;

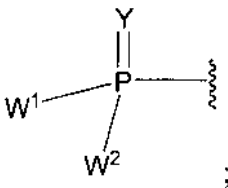
o dos cualesquiera R^2 , R^3 o R^5 en átomos de carbono adyacentes juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o un arilalquilo (C_1-C_8);

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

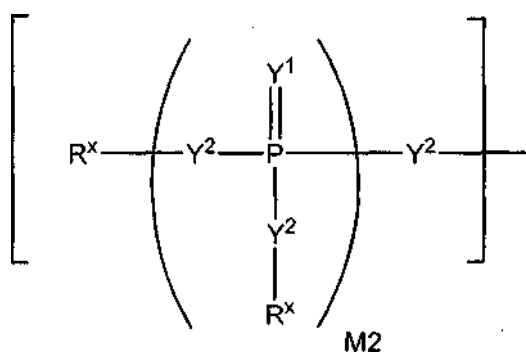
cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;

W^1 y W^2 , tomados juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y los otros W^1 o W^2 son de Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la fórmula Ia:



Fórmula Ia

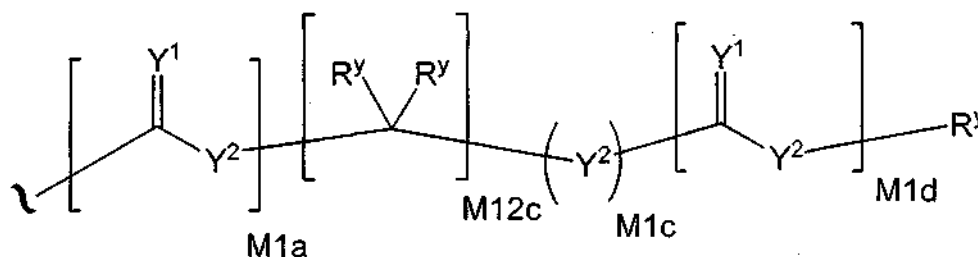
5 en la que:

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

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

10 M2 es 0, 1 o 2;

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



15

en la que:

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

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

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

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

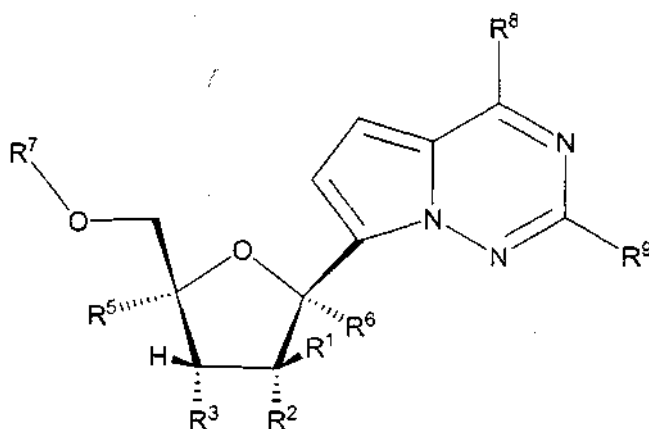
W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en el que W^5 está independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^y ;

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

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

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$; y en el que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxi, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o $-NR^a$.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I se representa mediante la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo;
en la que:

cada R^1 es H o halógeno;

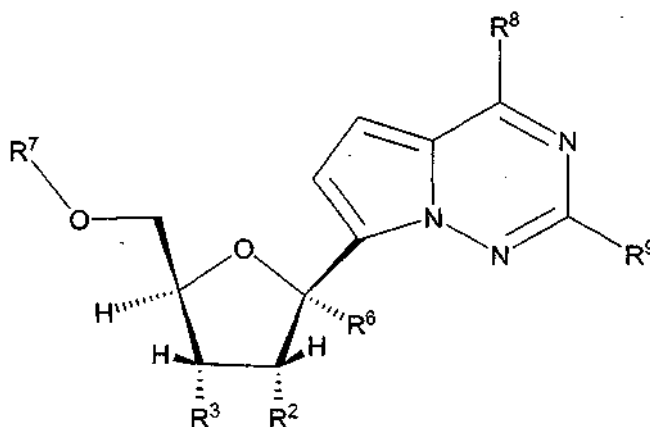
cada R^2 es OR^a o halógeno;

cada R³ o R⁵ es independientemente H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbocicilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) sustituido;

o dos cualesquiera R^2 , R^3 o R^5 en los átomos de carbono adyacentes si se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace; y

R² es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, S(O)₂NR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbocicloalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) substituído, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) substituído, alquinilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈) substituído.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de Fórmula I o II se representa mediante la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que:

cada R^2 es OR^a o F ;

cada R^3 es OR^a ; y

R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbocicloalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), o alquino (C₂-C₈) sustituido.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁶ es CN, metilo,

etenilo o etinilo.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 es OR^a .

5 6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 es OH, $-OC(=O)R^{11}$ o $-OC(=O)OR^{11}$.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^8 es $NR^{11}R^{12}$ o OR^{11} .

10 8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^8 es NH_2 .

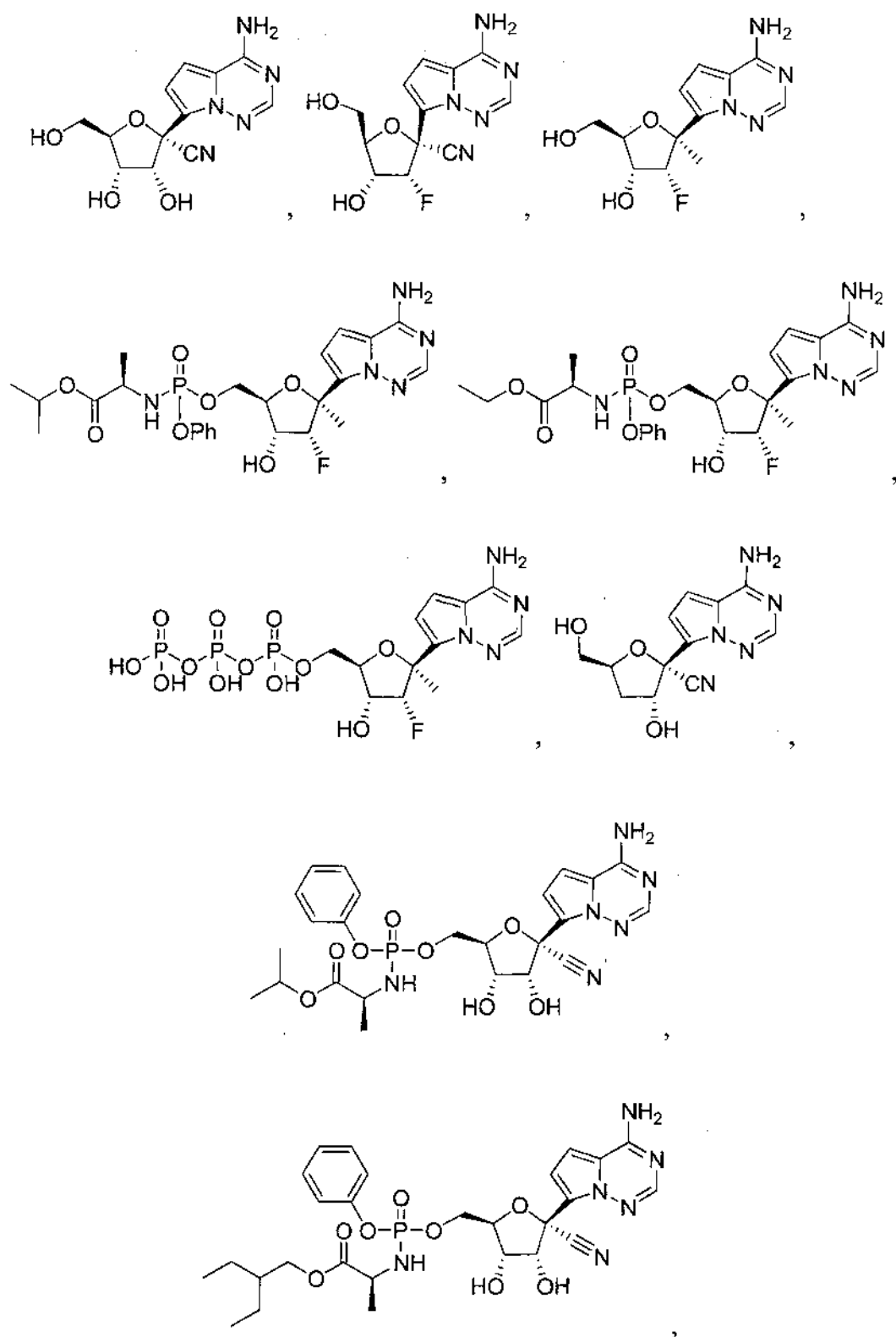
9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^8 es OH.

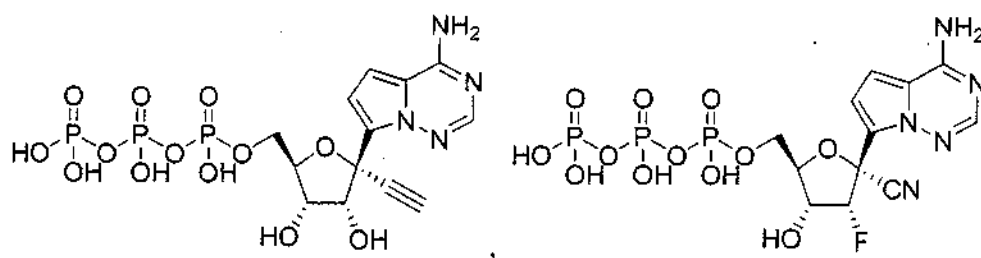
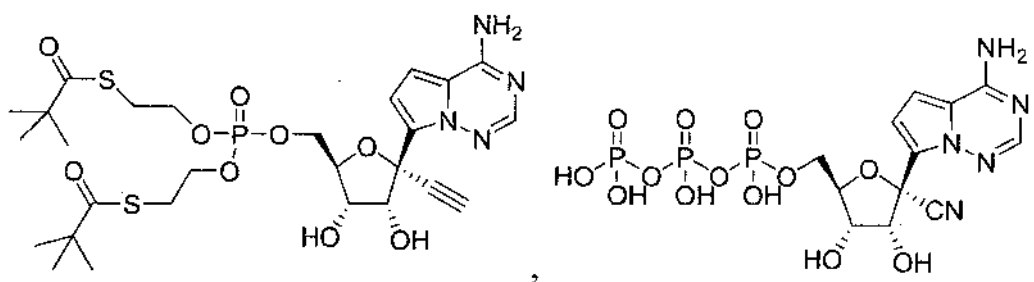
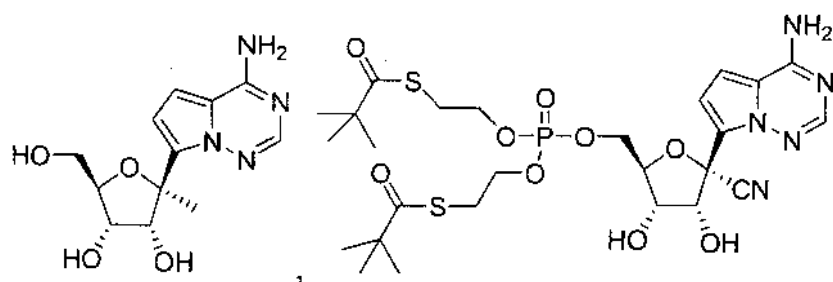
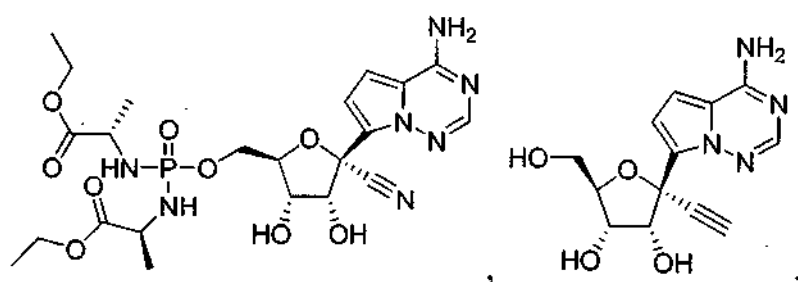
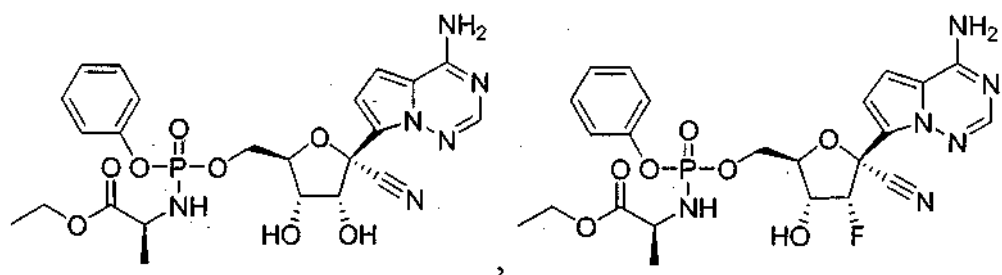
15 10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^9 es H.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^9 es NH_2 .

12. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R^7 es H.

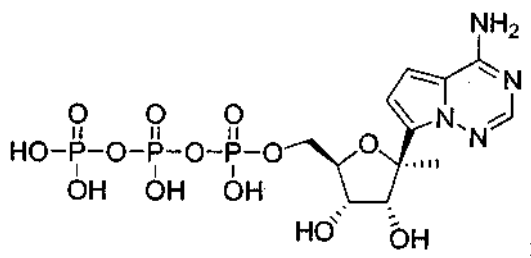
20 13. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto de Fórmula I-III se selecciona del grupo que consiste en:





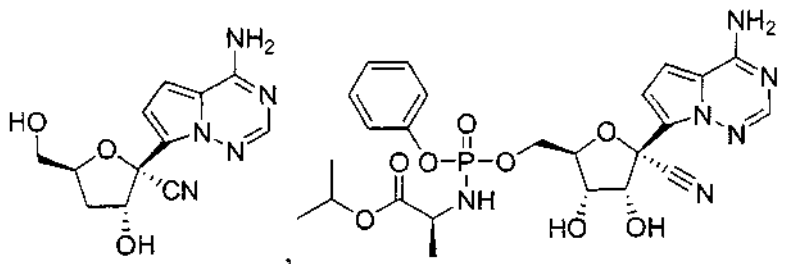
10

y

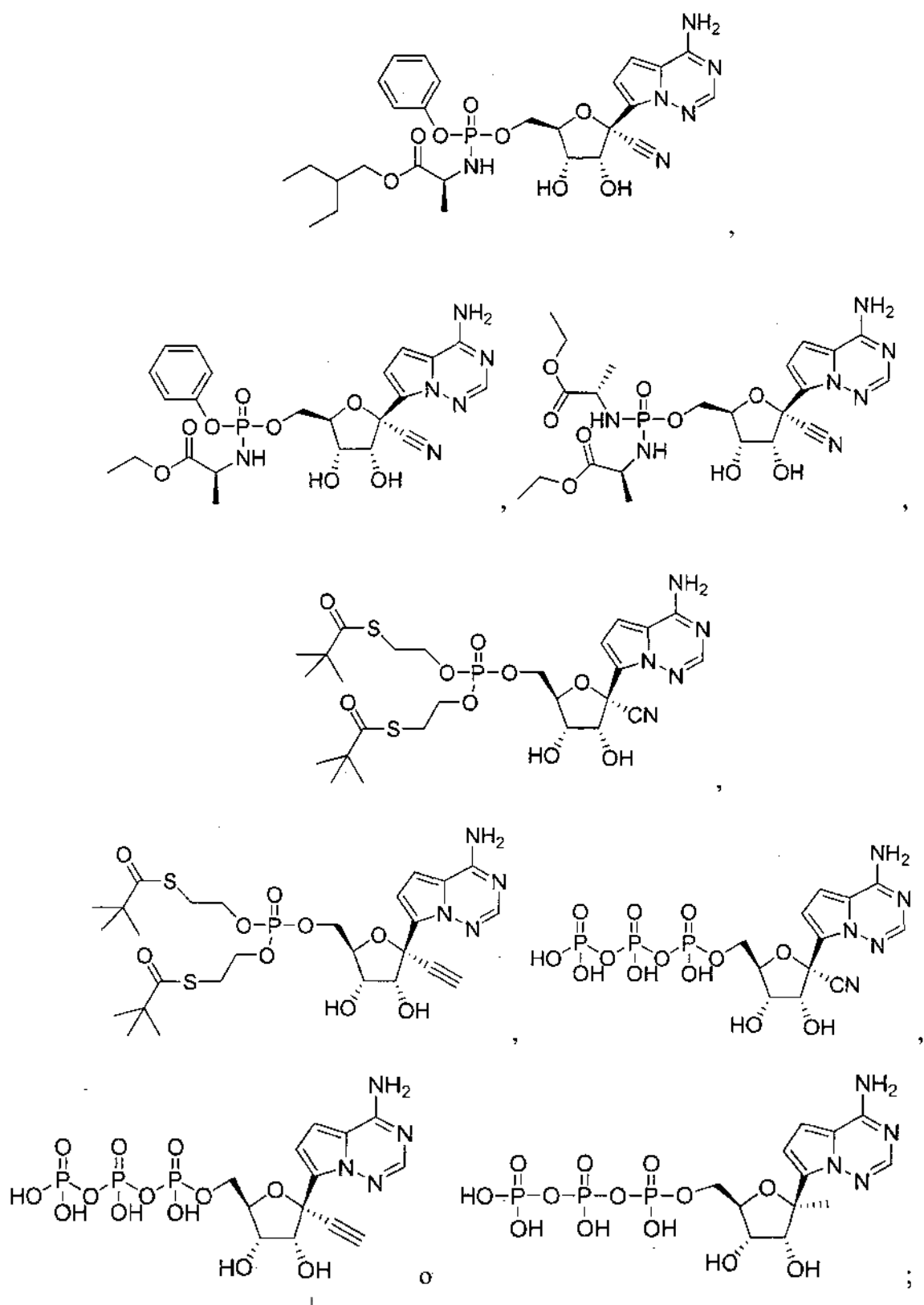


o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 14. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que además comprende un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10 15. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente terapéutico o composición del mismo seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide, un modulador de la transducción de la señal antiinflamatoria, un broncodilatador agonista del adrenorreceptor $\beta 2$, un anticolinérgico, un agente mucolítico, solución salina hipertónica y otros fármacos para tratar infecciones producidas por virus *Paramyxoviridae*; o mezclas de los mismos.
- 15 16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el al menos otro agente terapéutico es ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637 o BMS-433771 o mezclas de los mismos.
- 20 17. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que al menos un agente terapéutico o mezclas de los mismos se administra mediante inhalación.
- 25 18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que al menos un agente terapéutico o mezclas de los mismos se administra mediante nebulización.
- 30 19. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que la infección por *Paramyxoviridae* está causada por un virus *Paramyxovirina*.
20. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que la infección por *Paramyxoviridae* está causada por un virus *Respirovirus*.
- 35 21. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que la infección por *Paramyxoviridae* está causada por un virus parainfluenza humano de tipos 1 a 3.
22. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que la infección por *Paramyxoviridae* está causada por un virus *Pneumovirinae*.
23. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o 22, en el que la infección por *Paramyxoviridae* está causada por un virus sincitial respiratorio humano.
- 40 24. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que se inhibe la polimerasa de *Paramyxoviridae*.
25. Un compuesto de Fórmula I que es



45

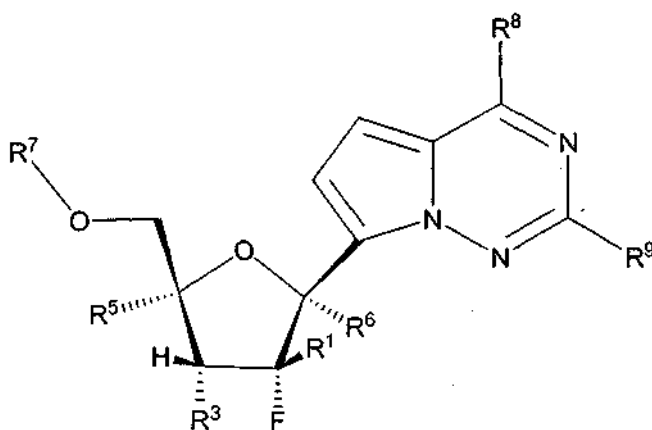


5

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

26. Un compuesto de Fórmula I representado por la Fórmula IV:

10



Fórmula IV

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo;
en la que:

cada R^1 es H o halógeno;

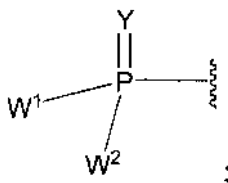
cada R^3 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido;

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

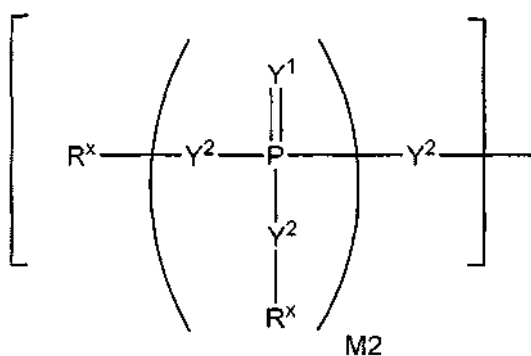
cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbocicloalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ o N-NR₂;

W^1 y W^2 , en conjunto, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y los otros W^1 o W^2 son de Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la fórmula Ia:



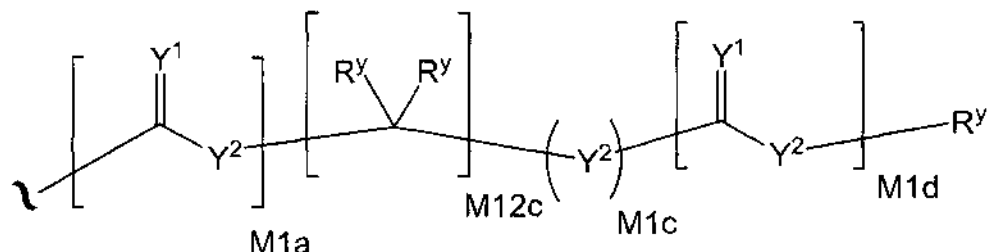
Fórmula Ia

en la que:

cada Y^2 es independientemente, un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) o

S(O)₂;
 cada Y³ es independientemente O, S o NR;
 M2 es O, 1 o 2;
 cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:

5



en la que:

- 10 cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;
 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR,
 -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)N(R)₂, -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -
 15 SC(=Y¹)N(R)₂, -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR o W⁵; o, cuando
 se toman en conjunto, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de
 carbono;
 cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈)
 sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, arilo (C₆-C₂₀), arilo (C₆-C₂₀) sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀,
 heterociclilo (C₂-C₂₀) sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;
 20 W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y o -SO₂W⁵, y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en donde
 W⁵ está independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^y;
 cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹,
 -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino
 (C₂-C₈), carbocicloalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 25 -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;
 cada R⁹ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN,
 -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o
 SR¹¹;
 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbocicloalquilo
 (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo
 (C₁-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo
 heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico
 puede estar opcionalmente sustituido con O-, -S- o -NR^a; y en el que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈),
 alquino (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) de cada R³, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² están, independientemente, opcionalmente
 35 sustituidos con uno o más halógeno, hidróxido, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en el que uno o más de los átomos de carbono
 no terminales de cada dicho alquilo (C₁-C₈) puede estar opcionalmente sustituido con -O-, -S- o -NR^a.

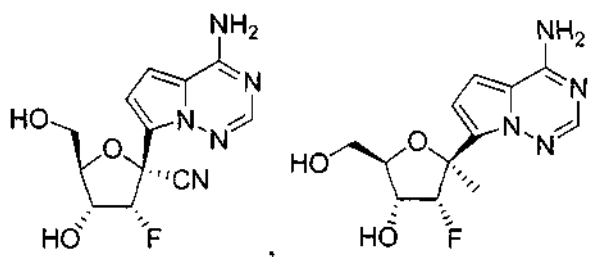
27. El compuesto de la reivindicación 26, en el que cada R¹, R⁵, y R⁷ es H y R³ es OR^a.

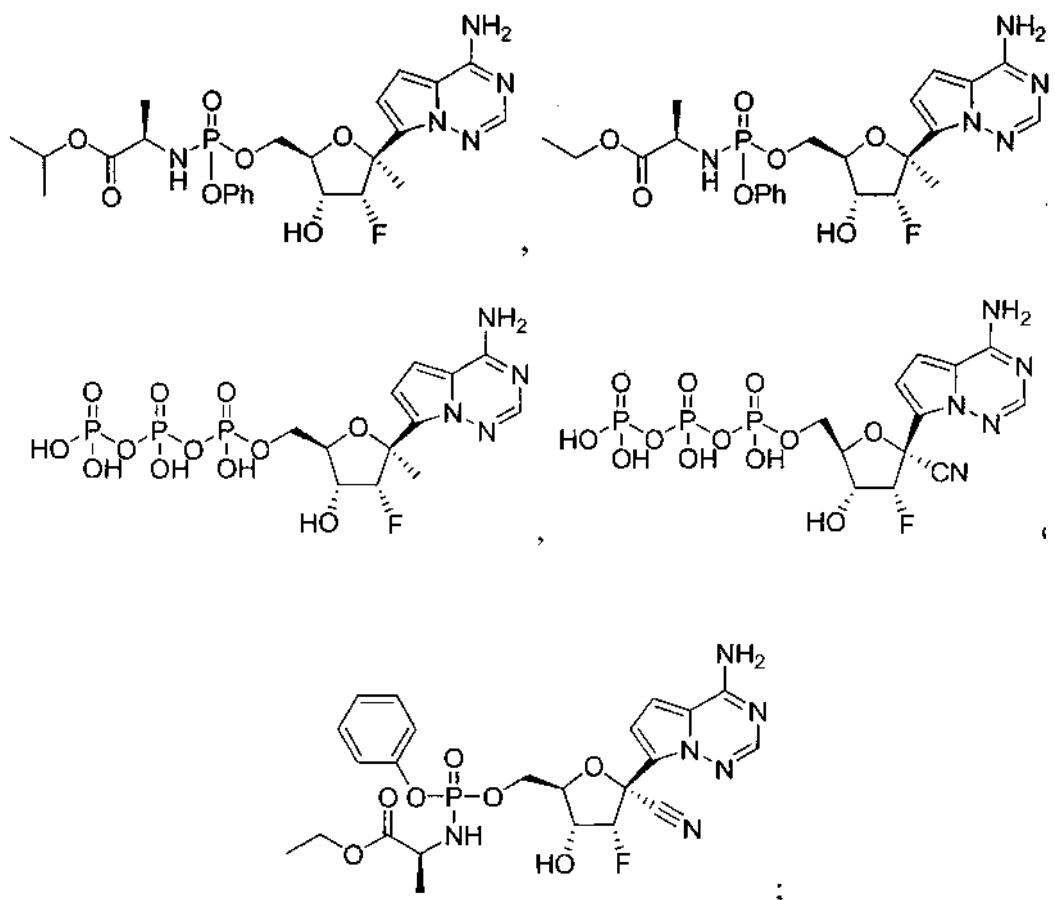
40 28. El compuesto de las reivindicaciones 26 o 27, en el que R⁶ es CN, metilo, etenilo o etinilo.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 26 - 28, en el que R⁸ es NH₂ y R⁹ es H.

30. El compuesto de la reivindicación 26 que es

45





o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 31. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 25-30 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 32. La composición de la reivindicación 31 que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente terapéutico o composición del mismo seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide, un modulador de la transducción de la señal antiinflamatoria, un broncodilatador agonista del adrenorreceptor β_2 , un anticolinérgico, un agente mucolítico, solución salina hipertónica y otros fármacos para tratar infecciones producidas por virus *Paramyxoviridae*; o mezclas de los mismos.
- 20 33. La composición de la reivindicación 32, en donde el al menos otro agente terapéutico es ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637 o BMS-433771 o mezclas de los mismos.