

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 193**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

C07H 19/23 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009** **E 09734175 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2268642**

54 Título: **Análogos de carbanucleósidos sustituidos en 1' para tratamiento antiviral**

30 Prioridad:

19.12.2008 US 139449 P

23.04.2008 US 47263 P

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

21.05.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

BUTLER, THOMAS;

CHO, AESOP;

KIM, CHOUNG U.;

SAUNDERS, OLIVER L.;

ZHANG, LIJUN y

PARRISH, JAY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 536 193 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de carbanucleósidos sustituidos en 1' para tratamiento antiviral

5 **Campo de la invención**

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

10

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

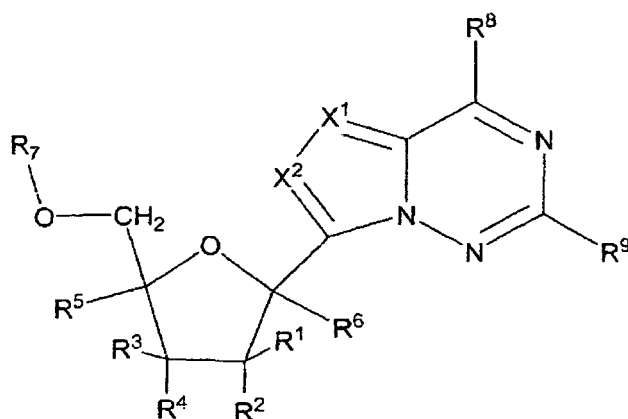
En Carbohydrate Research 2001, 331(1), 77-82; Nucleosides & Nucleotides (1996), 15(1-3), 793-807; Tetrahedron Letters (1994), 35(30), 5339-42; Heterocycles (1992), 34(3), 569-74; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 3, 621-30; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 2, 229-38; documento WO 2000056734; Organic Letters (2001), 3(6), 839-842; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 20, 2929-2936; y J. Med. Chem. 1986, 29(11), 2231-5, se han descrito ciertos ribósidos de las nucleobases 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. Sin embargo, estos compuestos no se han divulgado como útiles para el tratamiento del VHC. Babu, Y. S., los documentos W02008/089105 y W02008/41079, divulgan ribósidos de nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina con actividad antiviral, anti-VHC y anti-RdRp.

65

Resumen de la invención

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

En un aspecto, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

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

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 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), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8);

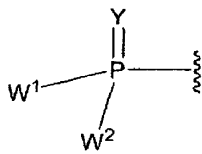
o cualesquiera dos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un doble enlace;

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), 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), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8) o R^6 y cualquiera de R^1 o R^2 cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

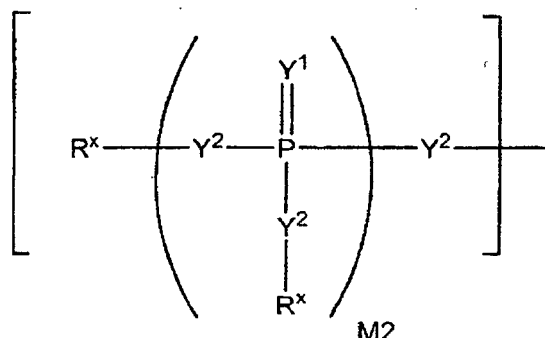
cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), aril-alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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

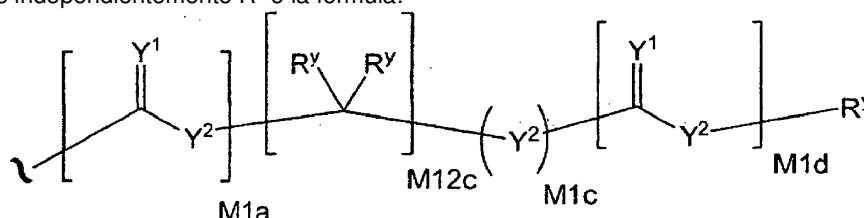
W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con cualquiera de R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o cada uno de W^1 y W^2 es, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

en la que:

5 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:



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;

15 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 juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

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

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

25 cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N;

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 , $-CH(=NR^8)$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)alquilo (C_1-C_8)$, $-S(O)_n alquilo (C_1-C_8)$, aril-alquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

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

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

40 en la que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o aril-alquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dicho alquilo (C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^a$.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula 1 con actividad contra virus *Flaviviridae* infecciosos. Sin el deseo de quedar vinculados a la teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente del ARN viral y, por tanto, inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal como la hepatitis C.

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

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

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 adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

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

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

En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos para su uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por una infección viral en la que la infección viral está causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, el virus de la encefalitis de Murray Valley, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C; mediante la administración a un sujeto en necesidad de ello de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos para su uso en un método para tratar el VHC en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, un solvato, y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos para su uso en un método para tratar el VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, un solvato, y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o los efectos de una infección por VHC en un animal infectado, que comprende administrar a, es decir, tratar dicho animal con una composición de combinación o formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y un segundo compuesto que tiene propiedades contra el VHC.

En otro aspecto, la invención también proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir el VHC que comprende administrar a un mamífero infectado con el VHC una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 para inhibir la replicación del VHC en las células infectadas de dicho mamífero.

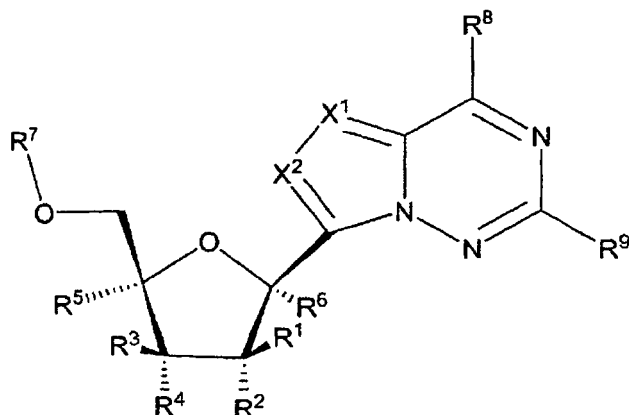
En otro aspecto, la invención también proporciona métodos y nuevos compuestos intermedios divulgados en la presente memoria que son útiles para preparar los compuestos de Fórmula 1 de la invención.

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

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

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

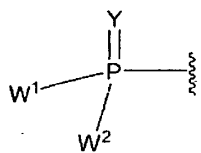
En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I se representan por la Fórmula II:



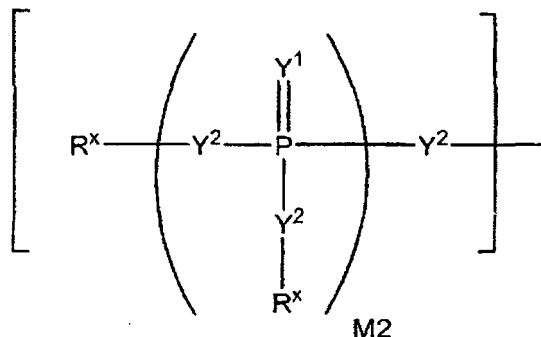
Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
en la que:

5 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 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), alquino (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8);
10 o cualesquiera dos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un doble enlace;
 R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2OR^{11}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8) o R^6 y cualquiera de R^1 o R^2 cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$;
15 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), aril-alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;
20 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 uno de Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $+N(O)(R)$, $N(OR)$, $+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;
 W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con cualquiera de R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o cada uno de W^1 y W^2 es, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:

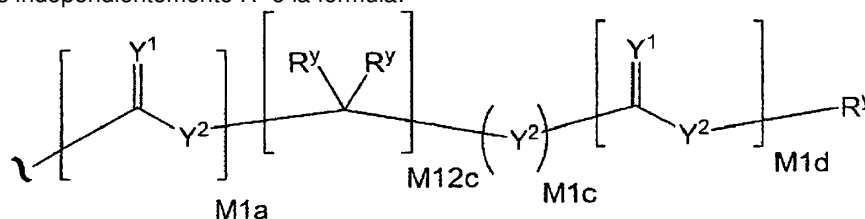


Fórmula Ia

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 juntos, 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 sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y ;

X^2 es $C-R^{10}$ y cada X^1 es independientemente $C-R^{10}$ o N;

cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbocicilalquilo (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), aril-alquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

cada R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, 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), carbocicilalquilo (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 aril-alquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$;

en la que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o aril-alquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dicho alquilo (C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$.

En una realización de la invención de Fórmula II, R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En un aspecto preferido de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^1 es H.

En una realización de Fórmula II, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H, OH, NH_2 , N_3 , CN o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es F y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es metilo. En un aspecto particularmente preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es metilo.

En una realización de Fórmula II, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En un aspecto de esta realización, R^3 es H o F. En un aspecto preferido de esta realización, R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es H. En

Otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^1 , R^3 y R^5 es H y R^2 es OH.

En una realización de Fórmula II, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En un aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno, R^3 es H y R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otra realización preferida R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F, R^3 es H y R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente OR^a , R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a y el otro de R^4 o R^2 es OH. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a en la que R^a no es H y el otro de R^4 o R^2 es OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F, y cada R^1 y R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente OR^a y cada R^1 y R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, y cada R^1 y R^3 es H.

En una realización de Fórmula II, R⁵ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈). En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, 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), carbocicilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenido (C₂-C₈), alquenido (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, 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), carbocicilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenido (C₂-C₈), alquenido (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈) y R⁵ es H, N₃, CN, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈). En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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) sustituido, alquenido (C₂-C₈), alquenido (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈) sustituido; R⁵ es H, N₃, CN, metilo, etenilo o etinilo; R⁴ es OR^a y R³ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, CN, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R⁵ es H o N₃, R⁴ es OR^a, R³ es H, y R² es F u OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R⁵ es H o N₃, R⁴ es OR^a, R³ es H, R² es OR^a y R¹ es metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R³ y R⁵ son H, R² y R⁴ son, independientemente, OR^a, y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, cada R¹, R³ y R⁵ es H, y R² y R⁴ son, independientemente, OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R³ y R⁵ son H, R² y R⁴ son OH, y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R³ y R⁵ son H, R² y R⁴ son OH, y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, cada uno de R¹, R³ y R⁵ es H y R² y R⁴ son OH. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, cada uno de R¹, R³ y R⁵ es H y R² y R⁴, tomados juntos, son -O(CO)O-, y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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), -SO₂NR

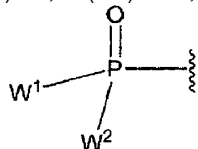
En una realización de Fórmula II, cada uno de R^2 y R^4 es OR^a y al menos uno de R^1 , R^3 o R^5 no es H. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R^2 y R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1 - C_8), alquilo (C_1 - C_8) sustituido, alquenido (C_2 - C_8), alquenido (C_2 - C_8) sustituido, alquenido (C_2 - C_8), alquenido (C_2 - C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1 - C_8). En otra realización, cada uno de R^2 y R^4 es OR^a y R^3 es alquilo (C_1 - C_8), alquilo (C_1 - C_8) sustituido, alquenido (C_2 - C_8), alquenido (C_2 - C_8) sustituido, alquenido (C_2 - C_8), alquenido (C_2 - C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1 - C_8). En otro aspecto de esta realización, cada uno de R^2 y R^4 es OR^a y R^5 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1 - C_8), alquilo (C_1 - C_8) sustituido, alquenido (C_2 - C_8), alquenido (C_2 - C_8) sustituido, alquenido (C_2 - C_8), alquenido (C_2 - C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1 - C_8). En otro aspecto

de esta realización, cada uno de R^2 y R^4 es OR^a y 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), 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 o aril-alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OH y R^6 es OR^a , 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), 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.

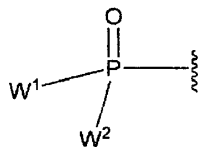
En otra realización de Fórmula II, cada R^1 y R^2 es H , uno de R^3 o R^4 es OR^a y el otro de R^3 o R^4 es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, cada R^1 y R^2 es H , uno de R^3 o R^4 es OH y el otro de R^3 o R^4 es 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 o aril-alquilo (C_1-C_8).

En otra realización de Fórmula II, 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), 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), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^5 es H , OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^5 es H , N_3 , CN , alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es H , metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H , metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo y cada uno de R^2 y R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^1 es H , metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo; cada uno de R^2 y R^4 es OR^a ; y cada uno de R^3 y R^5 es H . En otro aspecto de esta realización, R^5 es H , N_3 , CN , metilo, etenilo o etinilo; R^4 es OR^a y R^3 es H . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R^5 es H o N_3 ; R^4 es OR^a ; R^3 es H ; y R^2 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R^3 y R^3 son H y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R^3 y R^5 son H ; y cada uno de R^2 y R^4 es OH . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R^3 y R^5 son H ; y R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R^3 es H ; R^2 y R^4 son independientemente OR^a y R^5 es N_3 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN , metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN , metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo; R^1 es H , metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo; y cada uno de R^2 y R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es N_3 , halógeno, CN , metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo; R^1 es H , metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo; cada uno de R^2 y R^4 es OR^a ; y cada uno de R^3 y R^5 es H .

En una realización de Fórmula II, R^7 es H , $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ o



En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H . En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$, en la que R^{11} es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



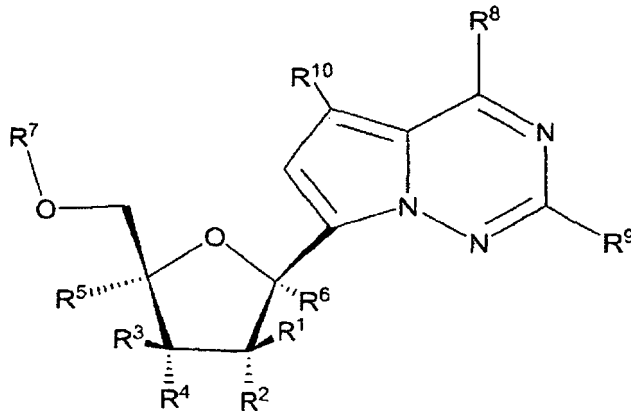
En una realización de Fórmula II, X^1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N . En otro aspecto de esta realización, X^1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, X^2 es $C-H$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y X^2 es $C-H$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $C-R^{10}$ y X^2 es CH . En otro aspecto de esta realización, X^1 es $C-H$ y X^2 es CH . En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} ; X^2 es CH ; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es CR^{10} ; X^2 es CH ; R^1 es H , metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo; R^3 es H ; cada uno de R^2 y R^4 es OR^a ; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $C-R^{10}$; X^2 es CH ; R^1 es H , metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo; cada R^3 y R^5 es H ; cada uno de R^2 y R^4 es OR^a ; y R^6 es metilo, hidroximetilo, N_3 , halógeno o CN . En otro aspecto de esta realización, X^1 es N y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$,

-S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es N; X² es CH; y R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es N; X² es CH; R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo; R³ es H; cada uno de R² y R⁴ es OR^a; y R⁵ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es N; X² es CH; R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo; cada R³ y R⁵ es H; cada uno de R² y R⁴ es OR^a; y R⁶ es metilo, hidroximetilo, N₃, halógeno o CN.

En otra realización de Fórmula II, cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), aril-alquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de esta realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de esta realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹ y R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹ y R⁹ es H, halógeno, o NR¹¹R¹². En otro aspecto de esta realización, cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹ y R⁹ es H, halógeno, o NR¹¹R¹² y R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H o halógeno. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H o halógeno y R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, cada uno de R⁸ y R⁹ es NH₂. En otro aspecto preferido de esta realización, cada uno de R⁸ y R⁹ es NH₂ y R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂ y R¹ es H, metilo, CH₂OH, CH₂F, etenilo o etinilo.

En otra realización de Fórmula II, cada R¹⁰ es, independientemente, H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹. En otro aspecto de esta realización, cada R¹⁰ es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido.

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



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
en la que:

R¹ es H o CH₃;

cada R², R³, R⁴ o R⁵ es independientemente H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈);

o cualesquiera dos R², R³, R⁴ o R⁵ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un doble enlace;

R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, 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), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈) o R⁶ y R² cuando se toman juntos son -O(CO)O-;

en la que cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) o aril-alquilo (C₁-C₈) de cada R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂ u OR^a; y en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dicho alquilo (C₁-C₈) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NR^a; y

todas las variables restantes se definen como para la Fórmula I.

En una realización de Fórmula III, R^1 es H.

5 En una realización de Fórmula III, R^1 es CH_3 .

En una realización de Fórmula III, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H, OH, NH_2 , N_3 , CN o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F y R^1 es H. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es F. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es metilo.

En una realización de Fórmula III, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En un aspecto de esta realización, R^3 es H o F. En un aspecto preferido de esta realización, R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^1 , R^3 y R^5 es H y R^2 es OH.

En una realización de Fórmula III, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En un aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno, R^3 es H y R^1 es H. En otra realización preferida R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo. En otra realización preferida R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F, R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a , R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, R^3 es H y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a y el otro de R^4 o R^2 es OH. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a , en la que R^a no es H y el otro de R^4 o R^2 es OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a en la que R^a no es H y el otro de R^4 o R^2 es OH, R^3 es H, y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F, y cada R^1 y R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y cada R^1 y R^3 es H.

En una realización de Fórmula III, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, 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), carbocicliclualquilo (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 aril-alquilo (C_1-C_8) y R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, 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), carbocicliclualquilo (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 aril-alquilo (C_1-C_8) y R^5 es H, N_3 , CN, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , 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) 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^5 es H, N_3 , CN, metilo, etenilo o etinilo; R^4 es OR^a y R^3 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H, R^2 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R^5 son H, R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a , y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$,

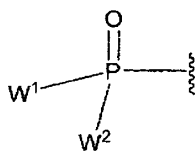
-C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R³ y R⁵ son H, R² y R⁴ son OH, y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, CN, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, cada uno de R¹, R³ y R⁵ es H y R² y R⁴ son OH. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, R³ y R⁵ son H, R² y R⁴, tomados juntos, son -O(CO)O-, y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, cada uno de R¹, R³ y R⁵ es H y R² y R⁴, tomados juntos, son -O(CO)O-. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, 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, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, cada uno de R¹ y R³ es H, R² y R⁴ son independientemente OR^a y R⁵ es N₃.

En una realización de Fórmula III, cada uno de R² y R⁴ es OR^a y al menos uno de R¹, R³, o R⁵ no es H. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R² y R⁴ es OR^a y R¹ metilo. En otra realización, cada uno de R² y R⁴ es OR^a y R³ es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, cada uno de R² y R⁴ es OR^a y R⁵ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, cada uno de R² y R⁴ es OR^a y R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, 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), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, R² y R⁴ son ambos OH y R⁶ es OR^a, 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), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈) sustituido.

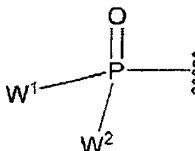
En otra realización de Fórmula III, cada R¹ y R² es H, uno de R³ o R⁴ es OR^a y el otro de R³ o R⁴ es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, cada R¹ y R² es H, uno de R³ o R⁴ es OR^a y el otro de R³ o R⁴ es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈).

En otra realización de Fórmula III, R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, 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), carbocicilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H, N₃, CN, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈). En otro aspecto de esta realización, R¹ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R¹ es H y cada uno de R² y R⁴ es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R¹ es metilo y cada uno de R² y R⁴ es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R¹ es H; cada uno de R² y R⁴ es OR^a; y cada uno de R³ y R⁵ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es metilo; cada uno de R² y R⁴ es OR^a; y cada uno de R³ y R⁵ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H, N₃, CN, metilo, etenilo o etinilo; R⁴ es OR^a y R³ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R⁵ es H o N₃; R⁴ es OR^a; R³ es H; y R² es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R³ y R⁵ son H y R² y R⁴ son, independientemente, OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R¹ y R⁵ son H; y cada uno de R² y R⁴ es OH. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R³ y R⁵ son H; y R² y R⁴, tomados juntos, son -O(CO)O-. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, N₃, halógeno, CN, metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido; R³ es H; R² y R⁴ son independientemente OR^a y R⁵ es N₃. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo; R¹ es H; y cada uno de R² y R⁴ es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo; R¹ es metilo; y cada uno de R² y R⁴ es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo; R¹ es H; cada uno de R² y R⁴ es OR^a; y cada uno de R³ y R⁵ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es N₃, halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, etenilo o etinilo; R¹ es metilo; cada uno de R² y R⁴ es OR^a; y cada uno de R³ y R⁵ es H.

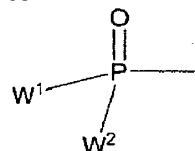
En una realización de Fórmula III, R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)SR¹¹ o



- En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es H y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en la que R^{11} es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en la que R^{11} es alquilo (C_1-C_8) y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es

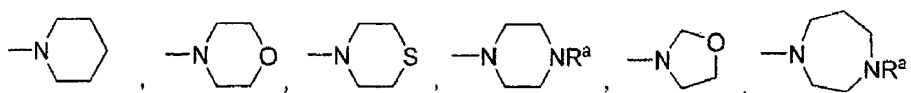


10 y R^1 es H.

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

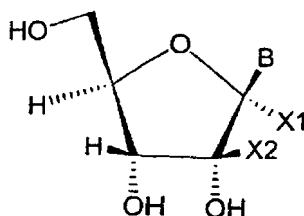
- En otra realización de Fórmula III, cada R^{10} es, independientemente, H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^a o SR^{11} . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, cada R^{10} es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{10} es H y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H; cada uno de R^2 y R^4 es OR^a ; y R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN , metilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^5 es H; cada R_2 y R_4 es OR^a ; y R^6 es metilo, hidroximetilo, N_3 , halógeno o CN .

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



y similares.

- 5 En otra realización de las Fórmulas I-III, R^2 , 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 aril-alquilo (C_1-C_8), en las que dicho alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o aril-alquilo (C_1-C_8) son, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a . Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} pueden representar restos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.
- 10 En otra realización de Fórmula I-III, R^2 , 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 uno de dicho alquilo (C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} pueden representar restos tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.
- 15 En otra realización más, los compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III se nombran a continuación en formato de tabla (Tabla 6) como compuestos de Fórmula general IV:



Fórmula IV

- 20 en la que X1 y X2, representan sustituyentes unidos al anillo tetrahidrofuranóilo como se define en las Tablas 1-2, a continuación; B es una purina definida en la Tabla 4, a continuación; y X3 representa un elemento anular de la base de purina B como se describe en la Tabla 3, a continuación.

- 25 El punto de unión de la ribosa de estructura núcleo se indica en cada una de las estructuras de X1, X2 y B. El punto de unión de la purina de estructura núcleo se indica en cada una de las estructuras X3. Cada estructura en las Tablas 1-4 se representa por un "código" alfanumérico. Por lo tanto, cada estructura de un compuesto de Fórmula IV puede designarse en forma de tabla combinando el "código" que representa cada resto estructural usando la siguiente sintaxis: X1.X2.X3.B. Por lo tanto, por ejemplo, X1a.X2c.X3a.B1 representa la siguiente estructura:

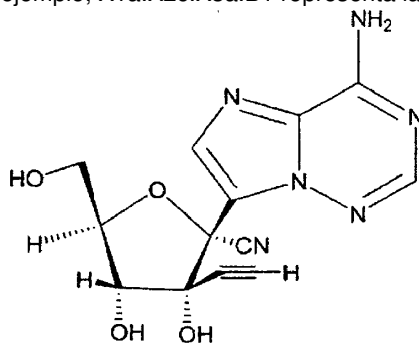


Tabla 1: Estructuras X1

Código	Estructura
X1a	CN
X1b	CH ₃
X1c	N ₃
X1d	CH ₂ OH

Tabla 2: Estructuras X2

Código	Estructura
X2a	H
X2b	CH ₃
X2c	H

Tabla 3: Estructuras X3

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

Tabla 4: Estructuras B

Código	Estructura
B1	
B2	
B3	
B4	

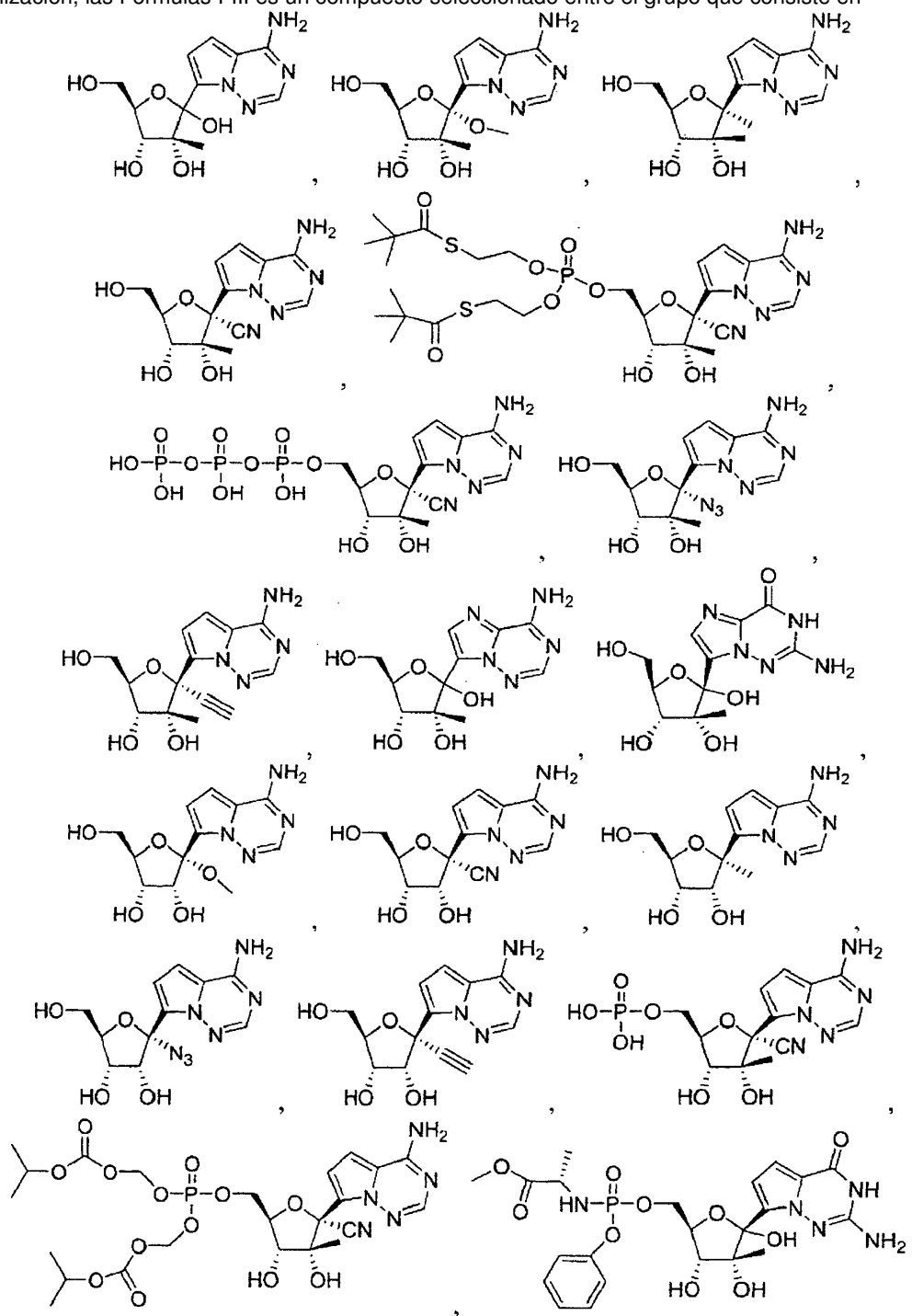
5

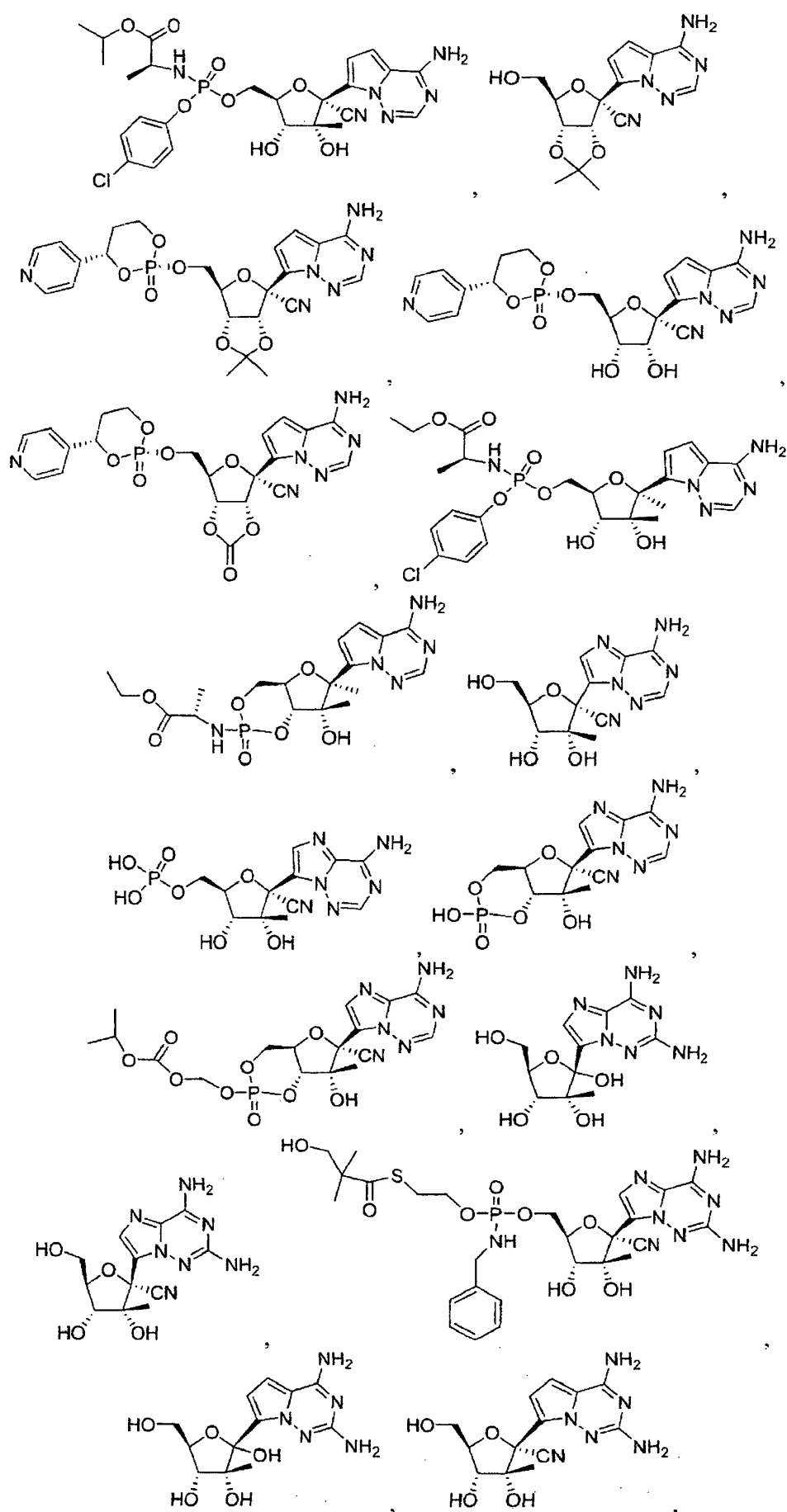
Tabla 6: Lista de Compuestos de Fórmula IV

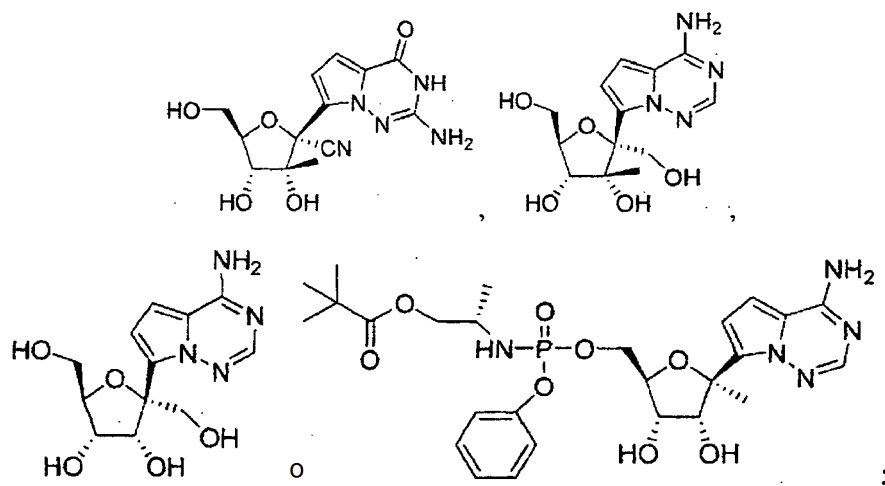
X1a.X2b.X3a.B1, X1a.X2b.X3a.B2, X1a.X2b.X3a.B3, X1a.X2b.X3a.B4,
 X1a.X2b.X3b.B1, X1a.X2b.X3b.B2, X1a.X2b.X3b.B3, X1a.X2b.X3b.B4,
 X1a.X2b.X3c.B1, X1a.X2b.X3c.B2, X1a.X2b.X3c.B3, X1a.X2b.X3c.B4,
 X1a.X2c.X3a.B1, X1a.X2c.X3a.B2, X1a.X2c.X3a.B3, X1a.X2c.X3a.B4,
 X1a.X2c.X3b.B1, X1a.X2c.X3b.B2, X1a.X2c.X3b.B3, X1a.X2c.X3b.B4,
 X1a.X2c.X3c.B1, X1a.X2c.X3c.B2, X1a.X2c.X3c.B3, X1a.X2c.X3c.B4,
 X1b.X2a.X3a.B1, X1b.X2a.X3a.B2, X1b.X2a.X3a.B3, X1b.X2a.X3a.B4,
 X1b.X2a.X3b.B1, X1b.X2a.X3b.B2, X1b.X2a.X3b.B3, X1b.X2a.X3b.B4,
 X1b.X2a.X3c.B1, X1b.X2a.X3c.B2, X1b.X2a.X3c.B3, X1b.X2a.X3c.B4,
 X1b.X2b.X3a.B1, X1b.X2b.X3a.B2, X1b.X2b.X3a.B3, X1b.X2b.X3a.B4,
 X1b.X2b.X3b.B1, X1b.X2b.X3b.B2, X1b.X2b.X3b.B3, X1b.X2b.X3b.B4,
 X1b.X2b.X3c.B1, X1b.X2b.X3c.B2, X1b.X2b.X3c.B3, X1b.X2b.X3c.B4,
 X1b.X2c.X3a.B1, X1b.X2c.X3a.B2, X1b.X2c.X3a.B3, X1b.X2c.X3a.B4,
 X1b.X2c.X3b.B1, X1b.X2c.X3b.B2, X1b.X2c.X3b.B3, X1b.X2c.X3b.B4,
 X1b.X2c.X3c.B1, X1b.X2c.X3c.B2, X1b.X2c.X3c.B3, X1b.X2c.X3c.B4,
 X1c.X2a.X3a.B1, X1c.X2a.X3a.B2, X1c.X2a.X3a.B3, X1c.X2a.X3a.B4,
 X1c.X2a.X3b.B1, X1c.X2a.X3b.B2, X1c.X2a.X3b.B3, X1c.X2a.X3b.B4,
 X1c.X2a.X3c.B1, X1c.X2a.X3c.B2, X1c.X2a.X3c.B3, X1c.X2a.X3c.B4,
 X1c.X2b.X3a.B1, X1c.X2b.X3a.B2, X1c.X2b.X3a.B3, X1c.X2b.X3a.B4,
 X1c.X2b.X3b.B1, X1c.X2b.X3b.B2, X1c.X2b.X3b.B3, X1c.X2b.X3b.B4,
 X1c.X2b.X3c.B1, X1c.X2b.X3c.B2, X1c.X2b.X3c.B3, X1c.X2b.X3c.B4,
 X1c.X2c.X3a.B1, X1c.X2c.X3a.B2, X1c.X2c.X3a.B3, X1c.X2c.X3a.B4,

X1c.X2c.X3b.B1, X1c.X2c.X3b.B2, X1c.X2c.X3b.B3, X1c.X2c.X3b.B4,
X1c.X2c.X3c.B1, X1c.X2c.X3c.B2, X1c.X2c.X3c.B3, X1c.X2c.X3c.B4,
X1d.X2a.X3a.B1, X1d.X2a.X3a.B2, X1d.X2a.X3a.B3, X1d.X2a.X3a.B4,
X1d.X2a.X3b.B1, X1d.X2a.X3b.B2, X1d.X2a.X3b.B3, X1d.X2a.X3b.B4,
X1d.X2a.X3c.B1, X1d.X2a.X3c.B2, X1d.X2a.X3c.B3, X1d.X2a.X3c.B4.

En otra realización, las Fórmulas I-III es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en







o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones

A menos que indique otra cosa, los siguientes términos y expresiones como se usan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados:

Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto comercial y el principio o principio farmacéuticos activos del producto comercial.

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" se refiere a un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De forma análoga, con respecto a los intermediarios aislables, la expresión "un compuesto de Fórmula (número)" se refiere a un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

"Alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, se une a la molécula de partida 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). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-O-CH₂CH₃ o -OEt), *t*-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza 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.

"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 *sp*² carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace *sp* carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_{20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C_2-C_8), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_6). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico ($-C\equiv CH$), propargilo ($-CH_2C\equiv CH$), y similares.

"Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alcano de partida. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilenilo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno ($-CH_2-$), 1,1-etilo ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propilo ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propilo ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares.

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

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alquino de partida. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2C\equiv C-$) y 4-pentinilo ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$).

"Amino" se refiere generalmente a un radical 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 sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente sp^3 . Los tipos no limitantes de amino incluyen $-NH_2$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{carbociclilo})_2$, $-NH(\text{carbociclilo})$, $-N(\text{heterociclilo})_2$, $-NH(\text{heterociclilo})$, $-N(\text{arilo})_2$, $-NH(\text{arilo})$, $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-N(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$, $-N(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$, $-N(\text{aril})(\text{heteroarilo})$, $-N(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(\text{fenilo})$, $-N(\text{fenilo})_2$, $-NH(\text{bencilo})$, $-N(\text{bencilo})_2$, etc. El alquilamino sustituido se refiere generalmente a grupos alquilamino, como se ha definido anteriormente, en los que al menos un alquilo sustituido, como se define en el presente documento, se une al átomo de nitrógeno amino. Los ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluye $-NH(\text{alquilenilo}-C(O)-OH)$, $-NH(\text{alquilenilo}-C(O)-O-\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilenilo}-C(O)-OH)_2$, $-N(\text{alquilenilo}-C(O)-O-\text{alquilo})_2$, etc.

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático de partida. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Aralalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , se reemplaza por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Aralalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza por un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquenilo puede comprender 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.

"Aralalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza por un radical arilo radical. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

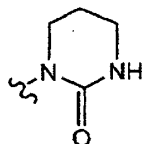
El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenos sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" se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

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

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I-III deben seleccionarse con el fin de proporcionar un compuesto que es lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I-III que tienen tal estabilidad se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

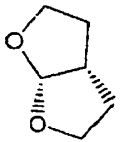
"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula de partida se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo 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 de partida se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter alquílico (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquil amina (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.), o un tioalquil éter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$), o un grupo alquil tiol (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 se refiere a un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, incluye 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, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 al presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Las expresiones "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes desvelados en el presente documento que incluyen grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



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

4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranoilo:



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

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquilenilo). Los grupos heterociclil alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en los que la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se han descrito anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica entenderá también que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclil alquilo 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 heterociclil alquilo 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 heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 6 miembros tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquenilo 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 heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. Un experto en la técnica entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquenilo del heterociclil alquenilo 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 heterociclil alquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquinilo 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 heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. Un experto en la técnica entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquinilo del heterociclil alquinilo 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 heterociclil alquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclil alquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen cada uno de los anillos aromáticos enumerados en

la definición de "heterocíclico", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo aromático saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o 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 en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro-condensados. 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 biciclo incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

"Carbociclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical carbocíclico como se describe en el presente documento. Los ejemplos típicos, pero no limitantes, de grupos carbociclicilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

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

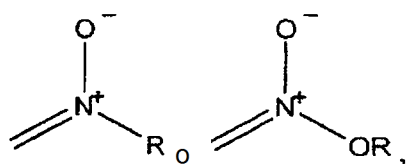
"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo alquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo,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

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

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

La expresión "átomo o átomos de carbono no terminales" en referencia a un resto alquilo, alqueno, alquino, alquileo, alquenoileno o alquinieleno se refiere a los átomos de carbono en el resto que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono en el resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, en el resto alquilo -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ o el resto alquileo -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- los átomos de C se considerarán como los átomos de carbono no terminales.

Ciertas alternativas Y e Y¹ son óxidos de nitrógeno, tales como ^{*}N(O)(R) o ^{*}N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestra aquí unidos a un átomo de carbono, también pueden representarse por grupos de carga separada, tales como

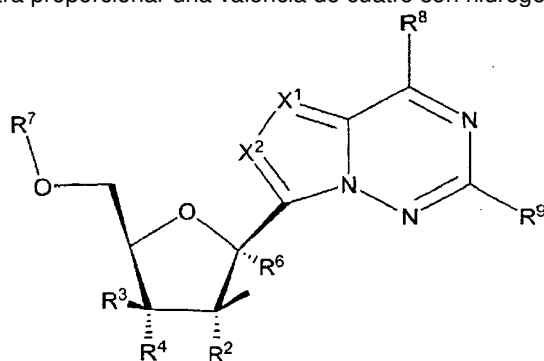


respectivamente, y pretenden ser equivalentes a las representaciones que se han mencionado anteriormente con el fin de describir esta invención.

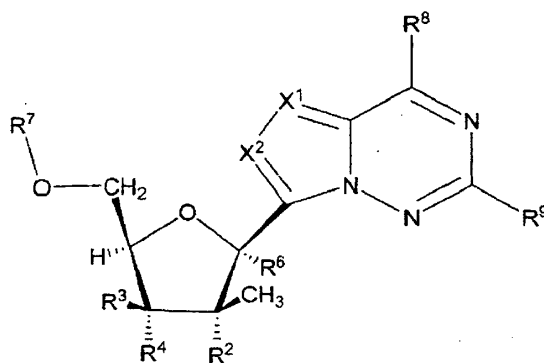
5 "Enlazador" o "enlace" se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlazadores incluyen unidades de repetición de alquiloxi (por ejemplo, polietilenooxi, PEG, polimetilenooxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamino, Jeffamina™); y éster diácido y amidas que incluyen succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

10 Las expresiones tales como "unido a oxígeno", "unido a nitrógeno", "unido a carbono", "unido a azufre" o "unido a fósforo" significan que si un enlace entre dos restos puede formarse usando más de un tipo de átomo en un resto, entonces el enlace formado entre los restos es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido unido a nitrógeno se unirá a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

15 A menos que se especifique otra cosa, los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I-III pretenden tener una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructura química donde 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,



20 tiene el mismo significado que



25 "Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La estructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como un intermedio en la síntesis de la sustancia de fármaco parental. Se conocen bien en la técnica grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se usan con frecuencia para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para facilitar la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo creando y rompiendo enlaces químicos de forma ordenada y planeada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, la lipofobicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden ser biológicamente activos o inactivos.

35

Los compuestos protegidos también pueden mostrar propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como el paso a través de membranas celulares y resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En esta función, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos en cuestión pueden denominarse como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Puesto que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se retiran *in vitro*, en el caso de intermediarios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aún en general, es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

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

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

Los restos de profármaco a modo de ejemplo incluyen los aciloximetil ésteres $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y aciloximetil carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ hidrolíticamente sensibles o inestables donde 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 aciloxialquil éster se usó como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y después se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar y col. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también las Patentes de Estados Unidos N° 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, un resto profármaco es parte de un grupo fosfato. El aciloxialquil éster puede usarse para administrar ácidos fosfóricos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcóxicarboniloxialquil éster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetil éster ejemplar es pivaloiloximatoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de aciloximetil carbonato ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

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

Se ha publicado que los arilésteres de los grupos de fósforo, especialmente, los fenilésteres, mejoran la biodisponibilidad oral (DeLambert y col. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han descrito los fenilésteres que contienen un éster carboxílico orto con respecto al fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115). Se ha publicado que los ésteres bencílicos generan el ácido fosfónico precursor. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterasas, oxidasas, etc., que a su vez sufren la escisión en el enlace C-O bencílico para generar el ácido fosfórico y el compuesto intermedio de metanuro de quinona. Los ejemplos de esta clase de profármacos se describen por Mitchell y col. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook y col. WO 91/19721. Se han descrito otros profármacos bencílicos más que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier y col. WO 91/19721). Se ha publicado que los profármacos que contienen tio son útiles para el suministro intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etilto en el que el grupo tiol está esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o la reducción del disulfuro genera el compuesto intermedio tio libre que posteriormente se descompone en el ácido fosfórico y el episulfuro (Puech y col. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria y col. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). También se han descrito ésteres de fosfonato cíclicos como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion y col., Patente de Estados Unidos N° 6312662).

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

Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa en el presente documento, el polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino para existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el

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

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

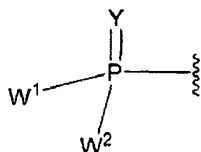
Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-III están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede enumerar otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente,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

A modo de ejemplo y no de limitación, W^3 y R^y son sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Normalmente, cada sustituyente recursivo puede aparecer 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 determinada. Más normalmente, cada sustituyente recursivo puede aparecer independientemente 12 o menos veces en una realización determinada. Incluso más normalmente, cada sustituyente recursivo puede aparecer independientemente 3 o menos veces en una realización determinada. Por ejemplo, W^3 aparecerá de 0 a 8 veces, R^y aparecerá de 0 a 6 veces en una realización determinada. Incluso más normalmente, W^3 aparecerá de 0 a 6 veces y R^y aparecerá de 0 a 4 veces en una realización determinada.

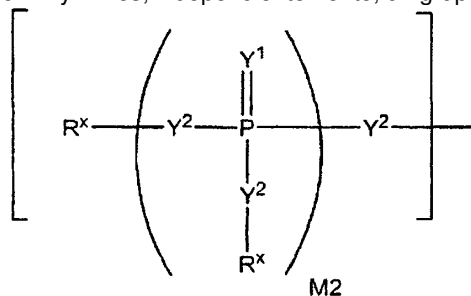
Los sustituyentes recursivos son un aspecto deseado de la invención. Un experto en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos están presentes en una realización de la invención, el número total se determinará como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

El modificador "aproximadamente" usado junto 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 particular).

Los compuestos de la Fórmula I-III pueden comprender un grupo fosfato como R^7 , que puede ser un resto de profármaco



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

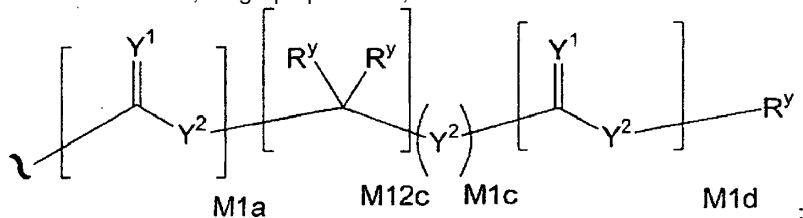


en la que:

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

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



en la que:

M1a, M1c y M1d son independientemente 0 o 1;

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

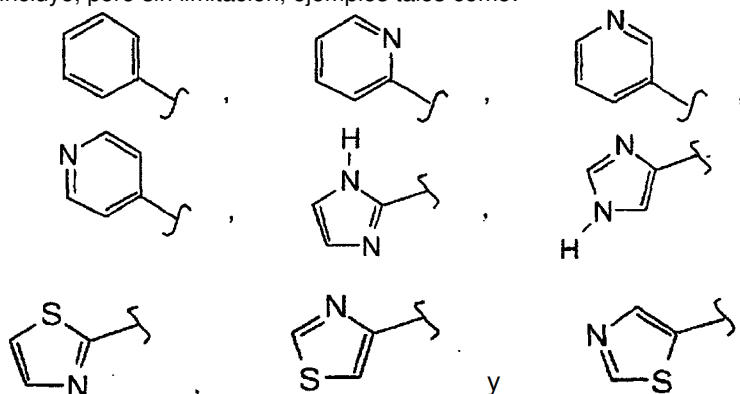
cada R es H, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclo C_2-C_{20} , heterociclo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo, arilalquilo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

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

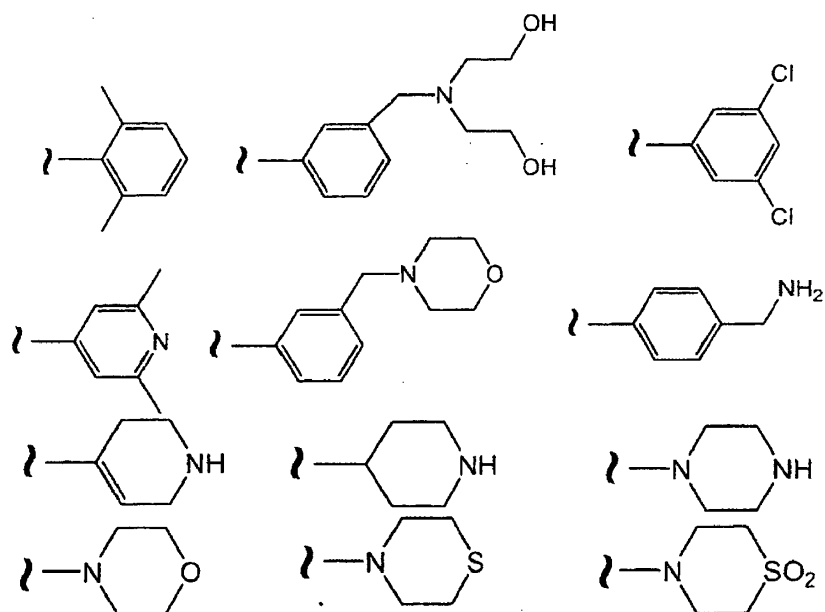
los carbociclos W^5 y los heterociclos W^5 pueden sustituirse independientemente con 0 a 3 grupos R^y . W^5 puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono o bicíclico. W^5 puede tener de 3 a 10 átomos en el anillo, por ejemplo, de 3 a 7 átomos en el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

Un heterociclo W^5 puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S). Los monociclos heterocíclicos W^5 pueden tener de 3 a 6 átomos en el anillo (de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); o 5 o 6 átomos en el anillo (de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y S). Los biciclos heterocíclicos W^5 tienen de 7 a 10 átomos en el anillo (de 6 a 9 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S) dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]; o de 9 a 10 átomos en el anillo (de 8 a 9 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre 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.

Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo y pirrolilo. W^5 también incluye, pero sin limitación, ejemplos tales como:

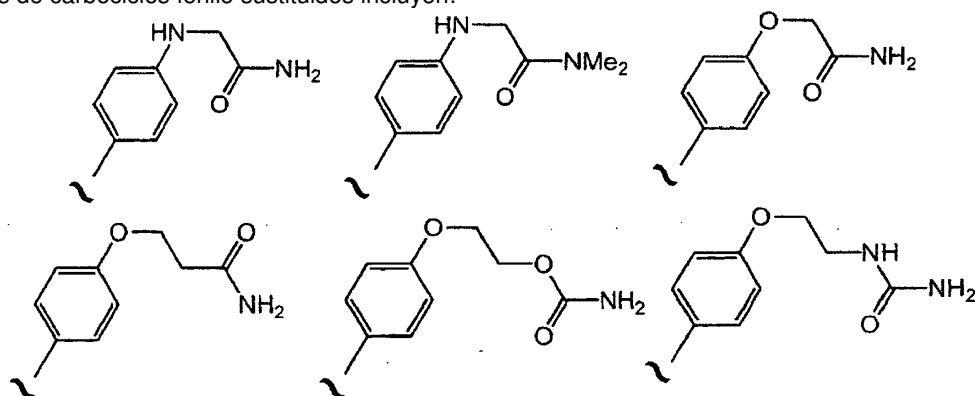


Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, los carbociclos W^5 sustituidos incluyen:



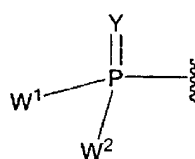
5

Los ejemplos de carbociclos fenilo sustituidos incluyen:

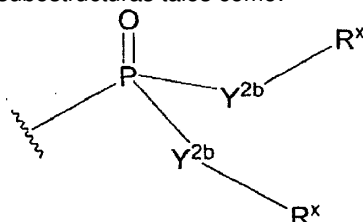


10

Las realizaciones de

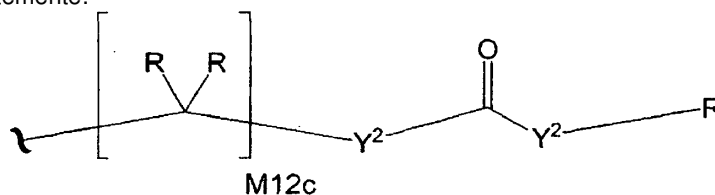


de compuestos de Fórmula I-III incluyen subestructuras tales como:

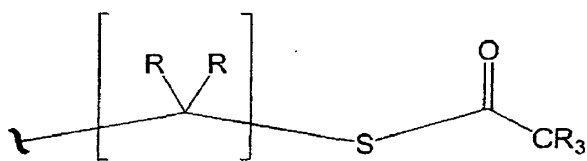


15

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

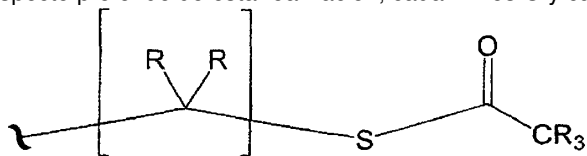


en la que M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S. En otro aspecto preferido de esta realización, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x , en la que R^x es:



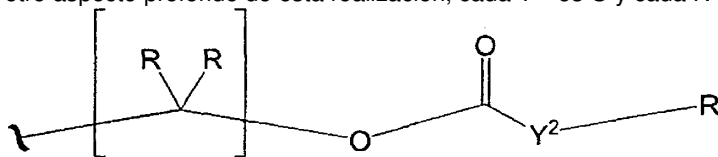
M12c

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



M12c

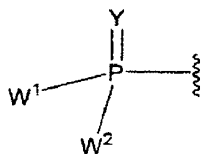
en la que M12c es 2. En otro aspecto preferido de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



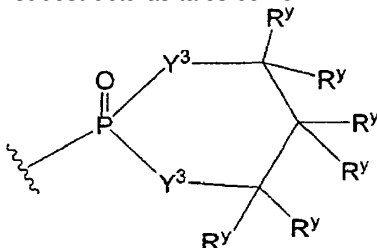
M12c

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

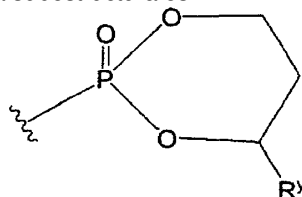
Otras realizaciones de



10 de compuestos de Formulas I-III incluyen subestructuras tales como:

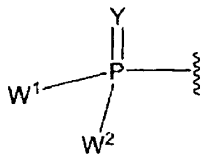


en la que cada Y^3 es, independientemente, O o N(R). En un aspecto preferido de esta realización, cada Y^3 es O. En otro aspecto preferido de esta realización, la subestructura es:

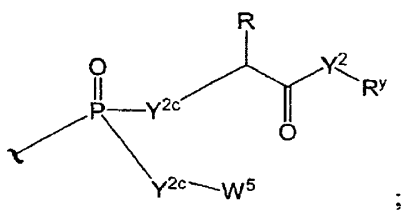


15 en la que R^y es W^5 como se define en el presente documento.

Otra realización de subestructuras:

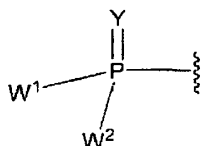


de Fórmula I-III incluye la



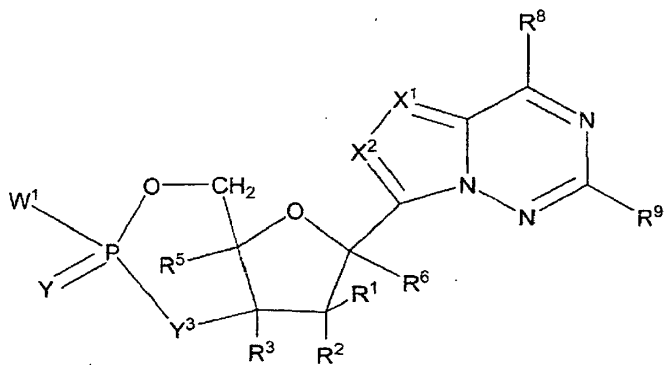
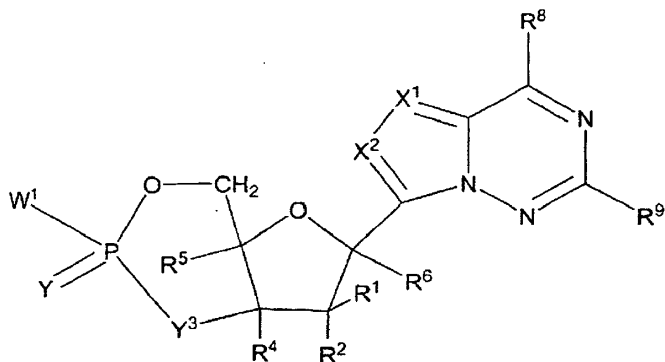
en la que cada Y^{2c} es, independientemente, O, $N(R^y)$ o S.

Otra realización de

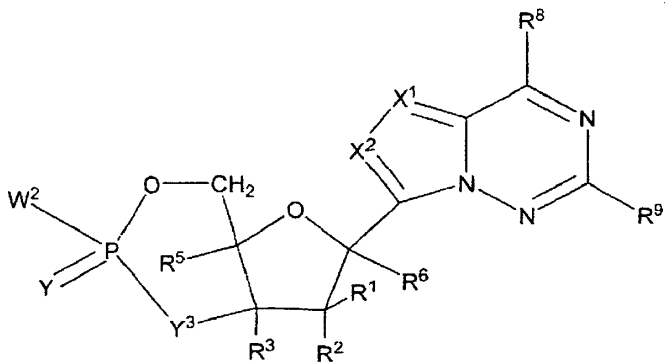


5

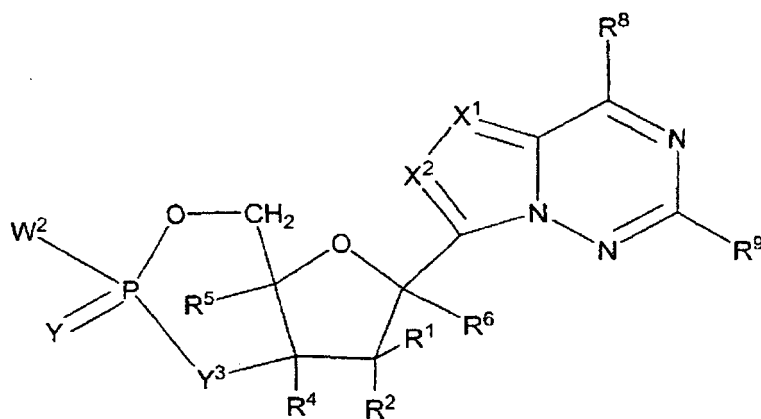
de compuestos de Fórmula I-III incluye las subestructuras en las que uno de W^1 o W^2 junto con cualquiera de R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia. Tal realización se representa por un compuesto de Fórmula Ib seleccionado entre:



10

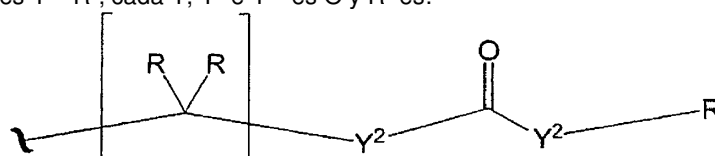


0



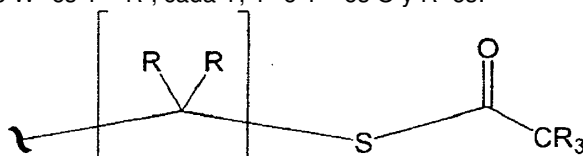
Fórmula Ib

En un aspecto preferido de la realización de Fórmula Ib, cada Y e Y³ es O. En otro aspecto preferido 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:



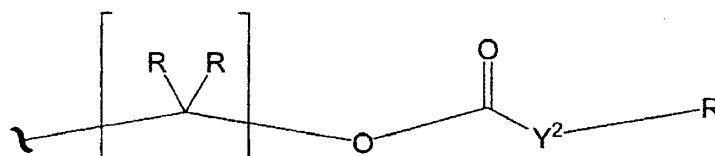
M12c

- 5 en la que M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S. En otro aspecto preferido 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:



M12c

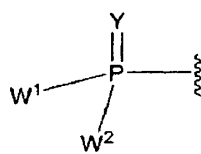
en la que M12c es 2. En otro aspecto preferido de la realización de Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:



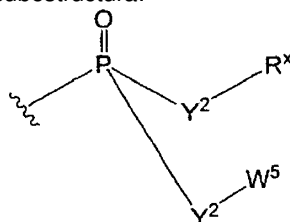
M12c

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

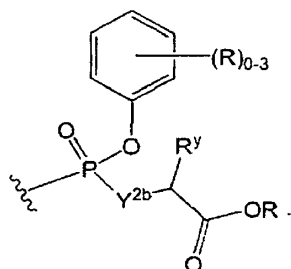
Otra realización de



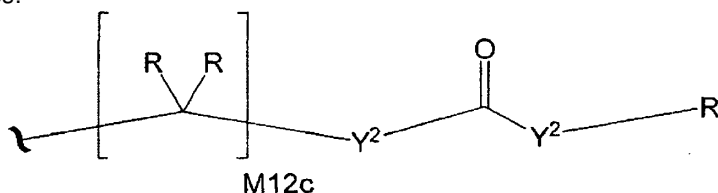
- 15 de compuestos de Fórmula I-III incluye una subestructura:



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

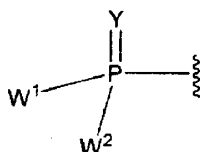


en la que Y^{2b} es O o N(R) y el carbociclo fenilo está sustituido con 0 a 3 grupos R. En otro aspecto de esta realización de la subestructura, R^x es:

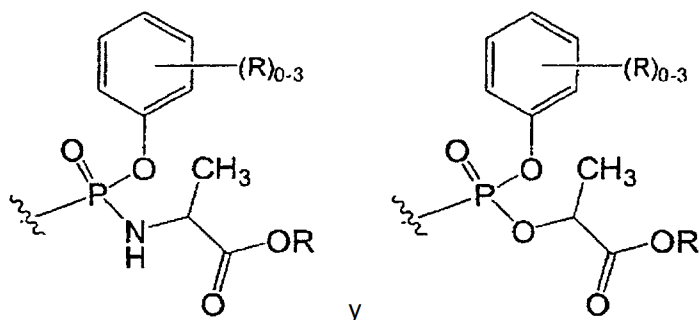


- 5 en la que M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S.

Otra realización de

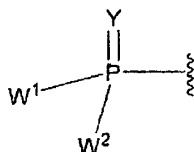


de Fórmula I-III incluye subestructuras:

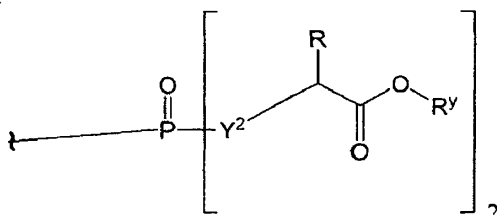


- 10 El carbono quiral de los restos aminoácidos y lactato puede ser la configuración R o S o la mezcla racémica.

Otra realización de



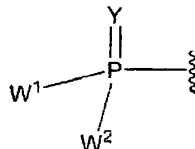
- 15 de Fórmula I-III es la subestructura



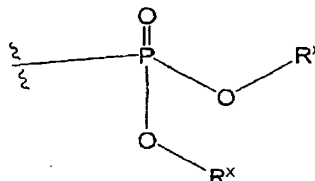
en la que cada Y^2 es, independientemente, -O- o -NH-. En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es 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) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido; y R es CH_3 . En otro aspecto preferido de esta realización, R^y es 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) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido; R es CH_3 ; y cada Y^2 es -NH-. En un aspecto preferido de esta realización, W^1 y W^2 son, independientemente, aminoácidos de origen natural unidos a nitrógeno o ésteres

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

5 Otra realización de

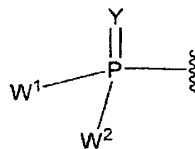


de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III es la subestructura:

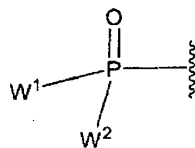


10 En un aspecto preferido de esta realización, cada R^x es, independientemente, alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, cada R^x es, independientemente, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido.

Otra realización de



de Fórmulas I-III es una subestructura

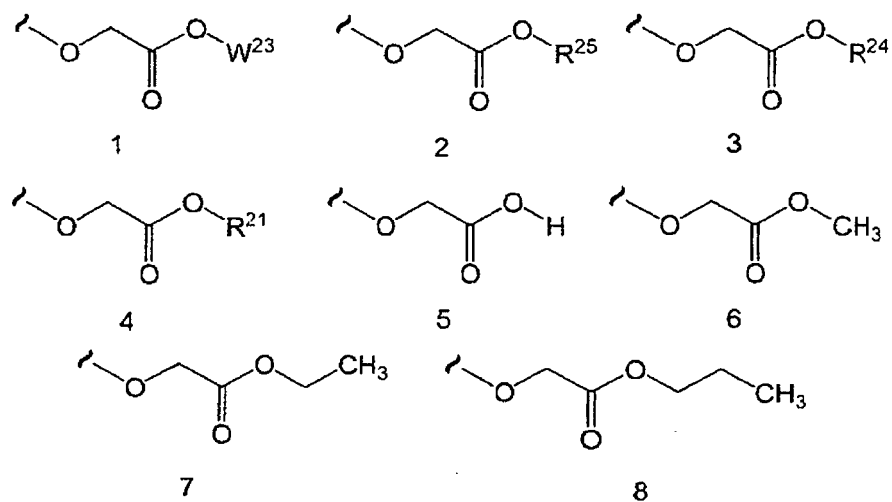


15 en la que W^1 y W^2 se seleccionan independientemente entre una de la fórmulas en las Tablas 20.1-20.37 y la Tabla 30.1 que se indican a continuación. Las variables usadas en las Tablas 20.1-20.37 (por ejemplo, W^{23} , R^{21} , etc.) pertenecen únicamente a las Tablas 20.1-20.37, a menos que se indique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

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

cada R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_8);
 cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} en la que cada R^{24} está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^{23} ;
 25 cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} , con la condición de que cuando R^{23} está unido a un heteroátomo, entonces R^{23} sea R^{23c} o R^{23d} ;
 cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o $-NO_2$;
 cada R^{23b} es independientemente Y^{21} ;
 cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$,
 30 $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$,
 $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, 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 $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;
 cada R^{2x} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x}
 35 tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o $-NR^{21}-$; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dicho alquilo (C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o $-NR^{21}-$;
 cada R^{24} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8);
 cada R^{25} es independientemente R^{24} en el que cada R^{24} está sustituido con 0 a 3 grupos R^{23} ;
 40 cada R^{25a} es independientemente alquilenilo (C_1-C_8), alquenilenilo (C_2-C_8) o alquinilenilo (C_2-C_8), estando uno cualquiera de dicho alquilenilo (C_1-C_8), alquenilenilo (C_2-C_8) o alquinilenilo (C_2-C_8) sustituido con 0-3 grupos R^{23} ;
 cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} ;
 cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ o $-SO_2W^{25}$;
 cada W^{25} es independientemente un carbociclo o heterociclo en el que W^{25} está sustituido independientemente con
 45 0 a 3 grupos R^{22} ; y
 cada Y^{21} es independientemente O o S.

Tabla 20.1



5 Tabla 20.2

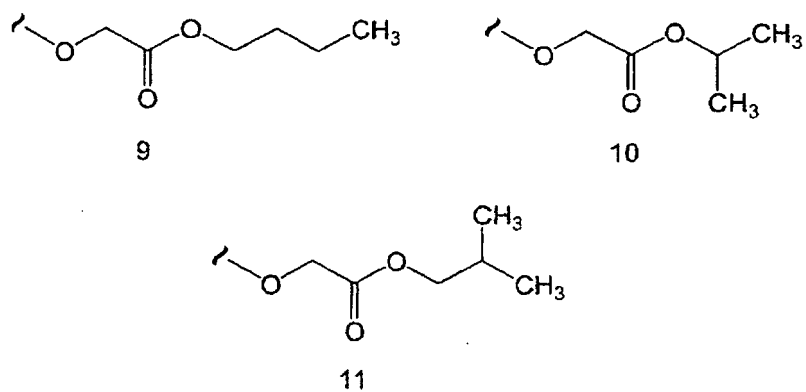


Tabla 20.3

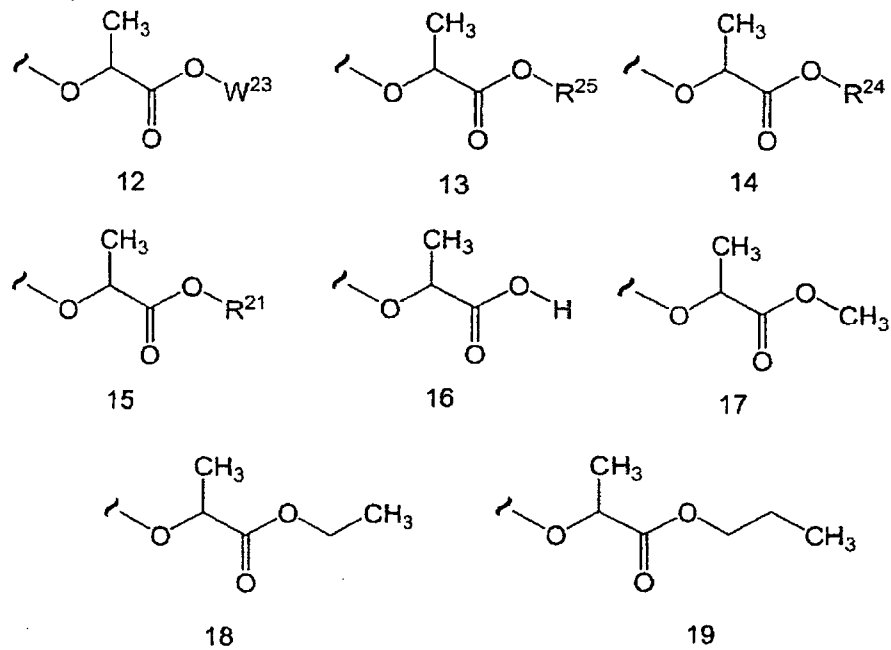


Tabla 20.4

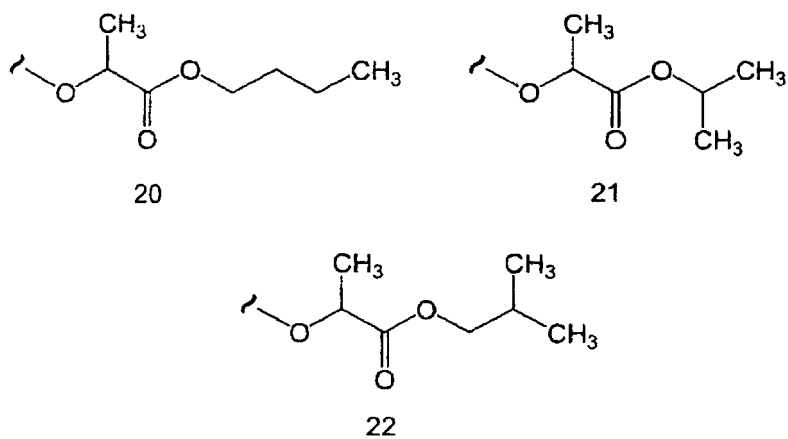
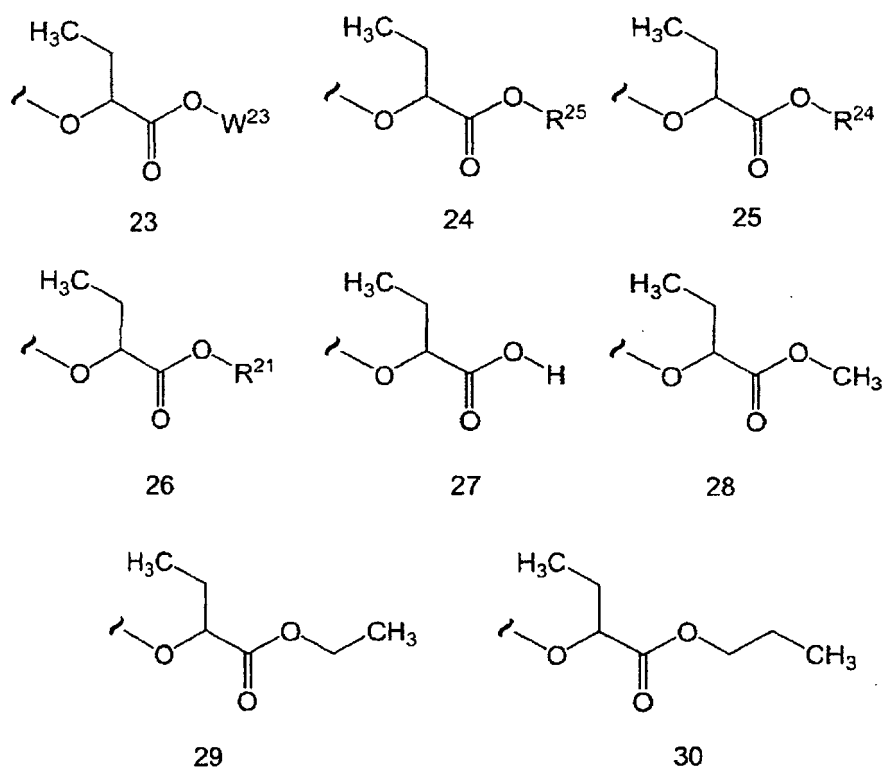


Tabla 20.5



5 Tabla 20.6

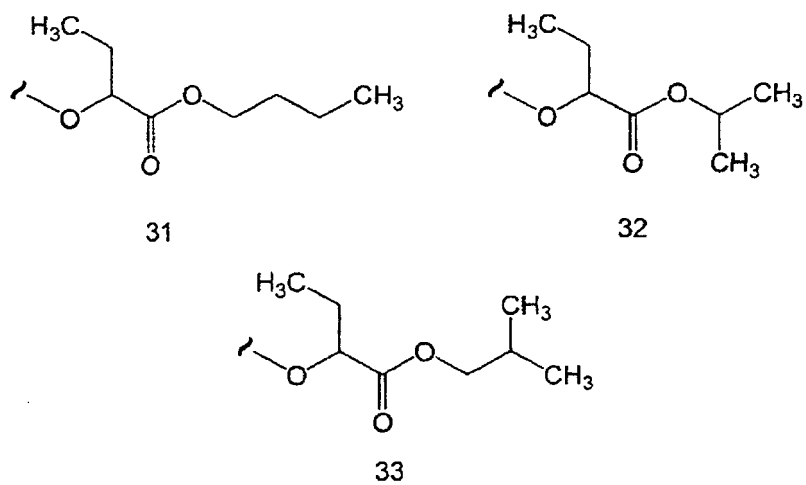


Tabla 20.7

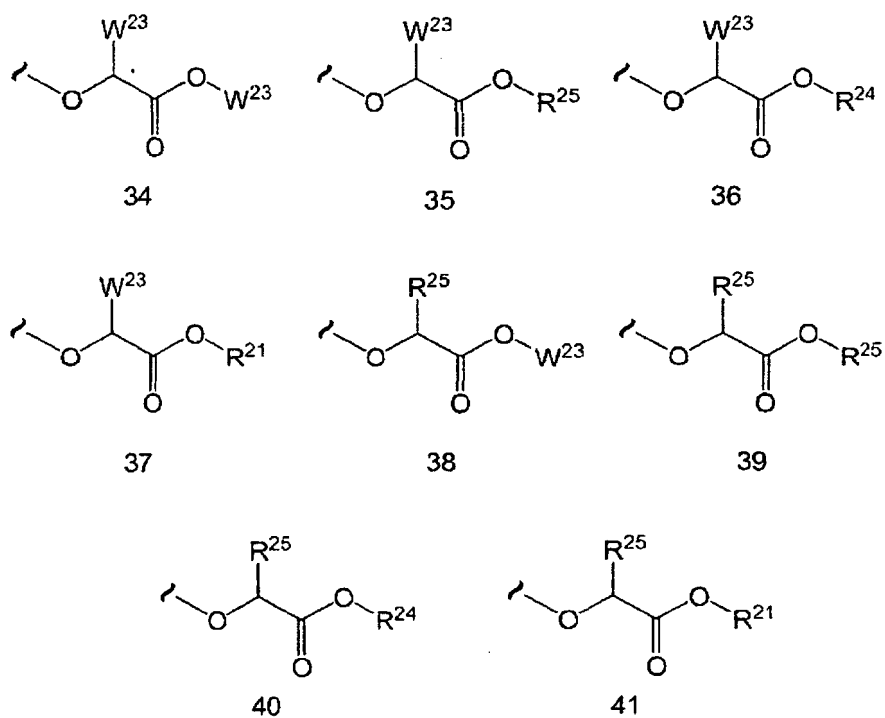


Tabla 20.8

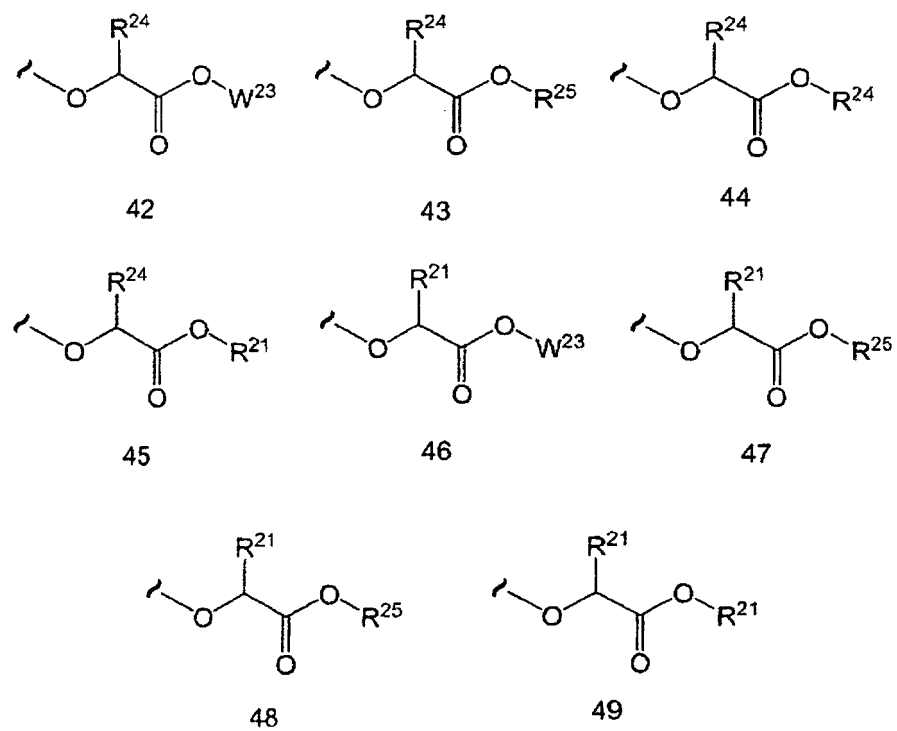


Tabla 20.9

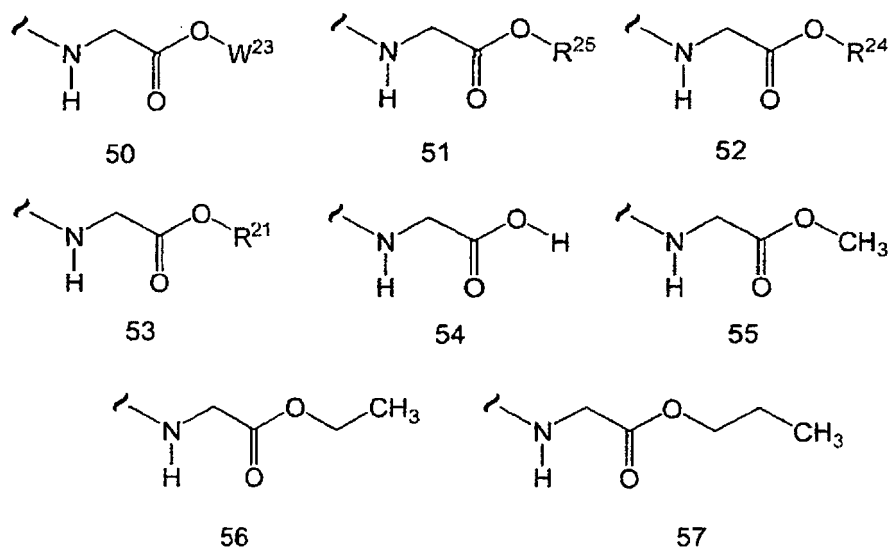
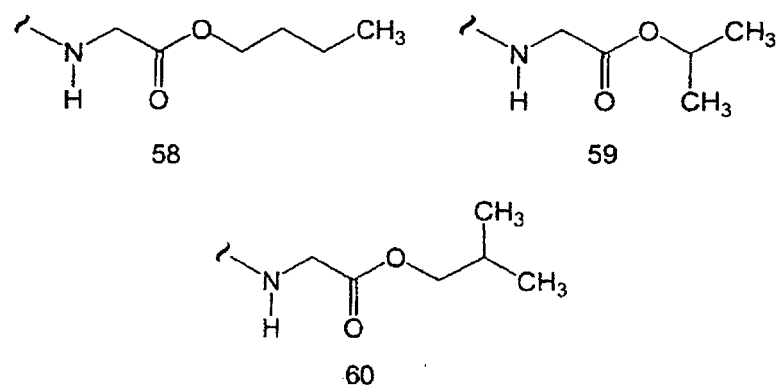


Tabla 20.10



5 Tabla 20.11

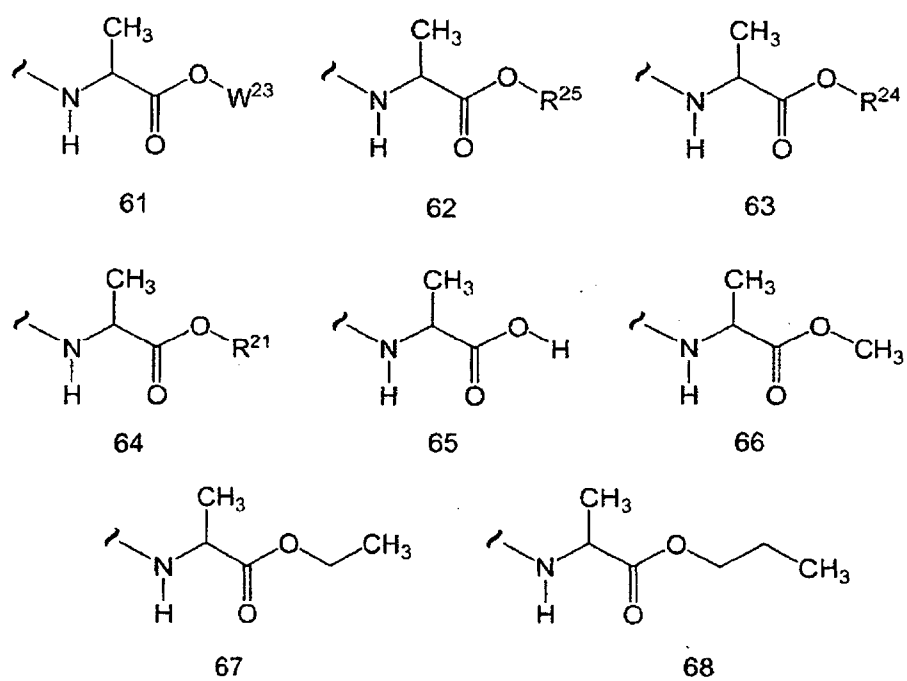


Tabla 20.12

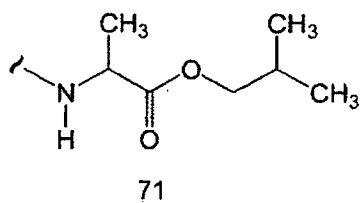
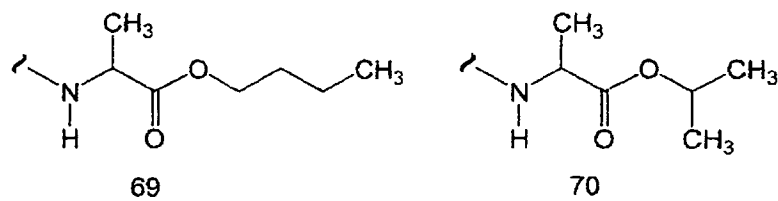
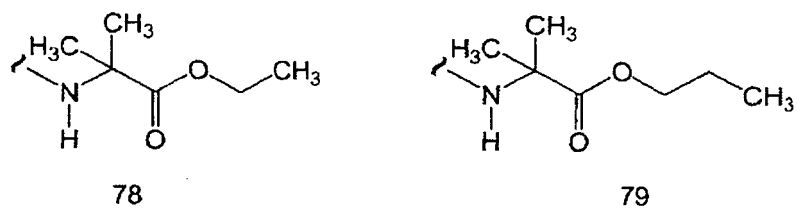
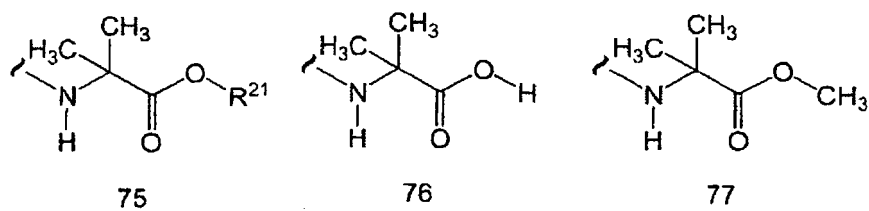
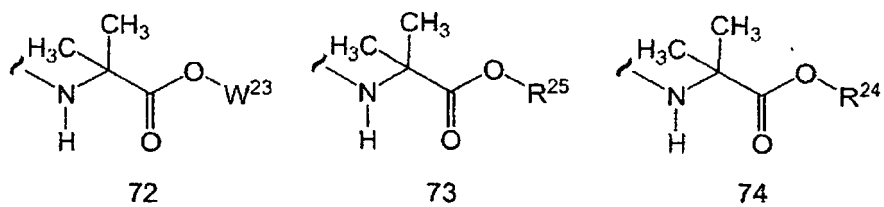


Tabla 20.13



5 Tabla 20.14

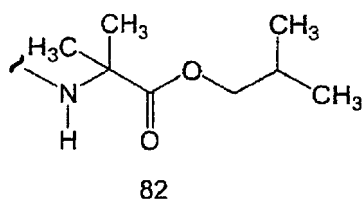
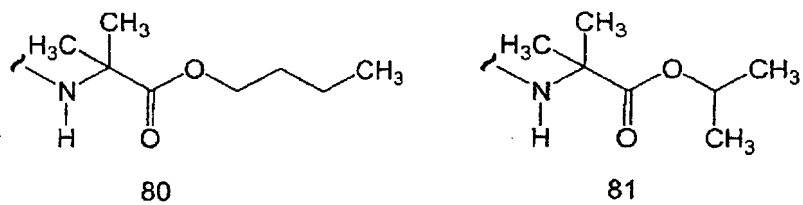


Tabla 20.15

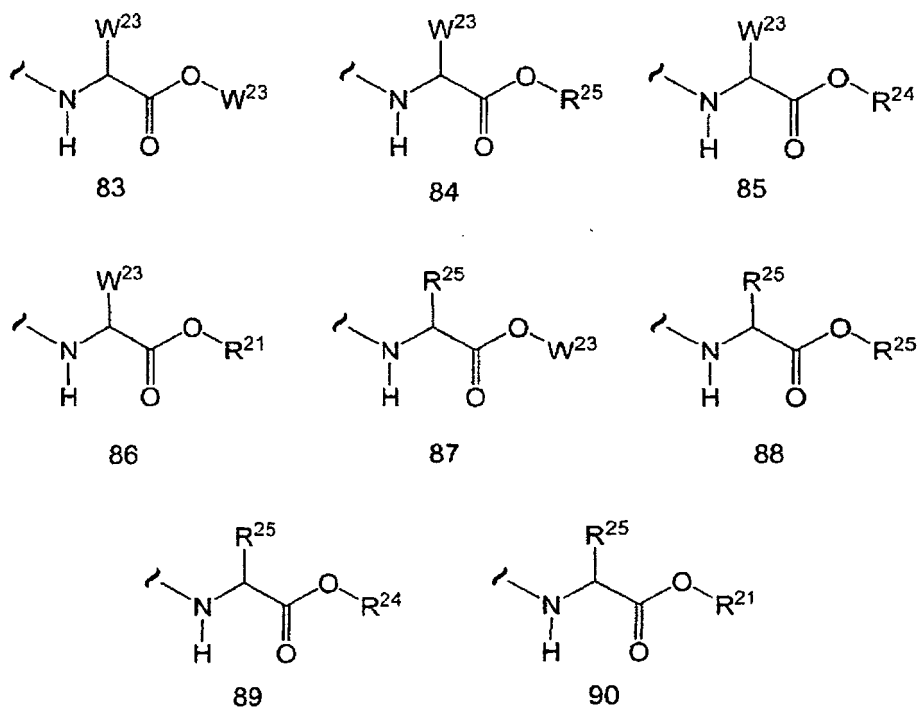


Tabla 20.16

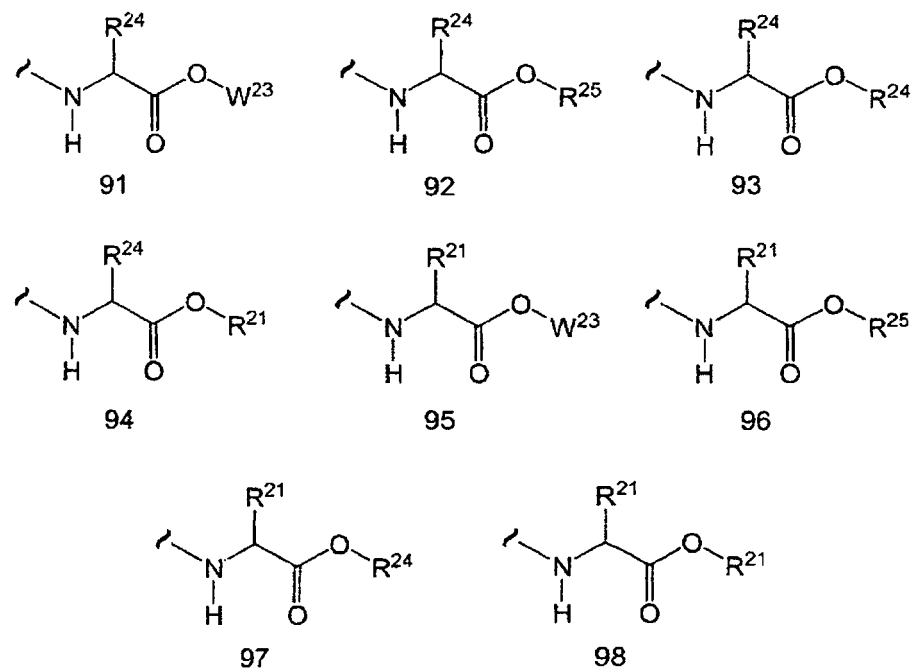


Tabla 20.17

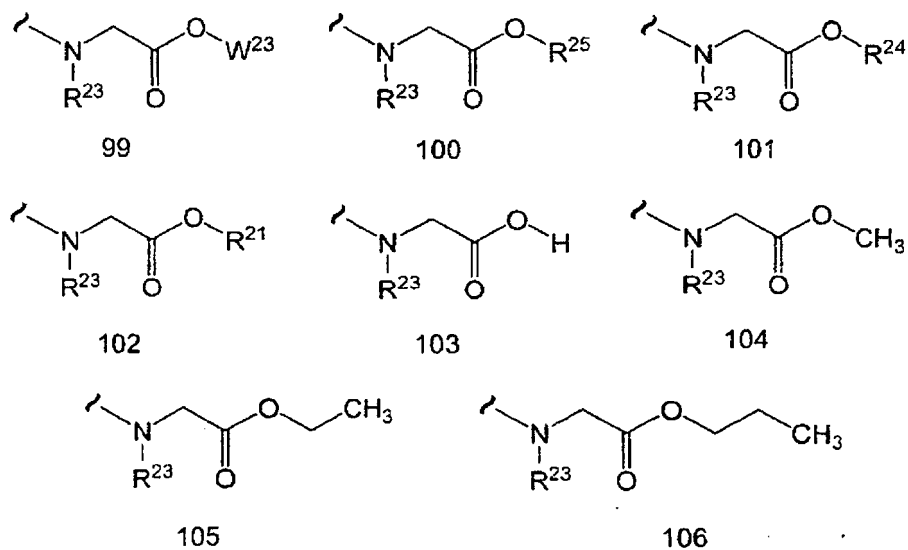
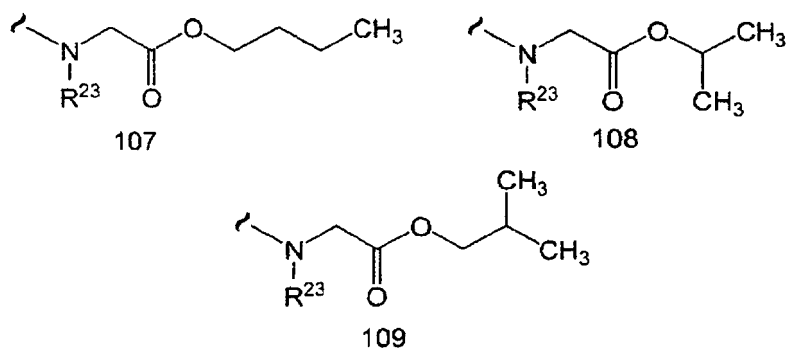


Tabla 20.18



5 Tabla 20.19

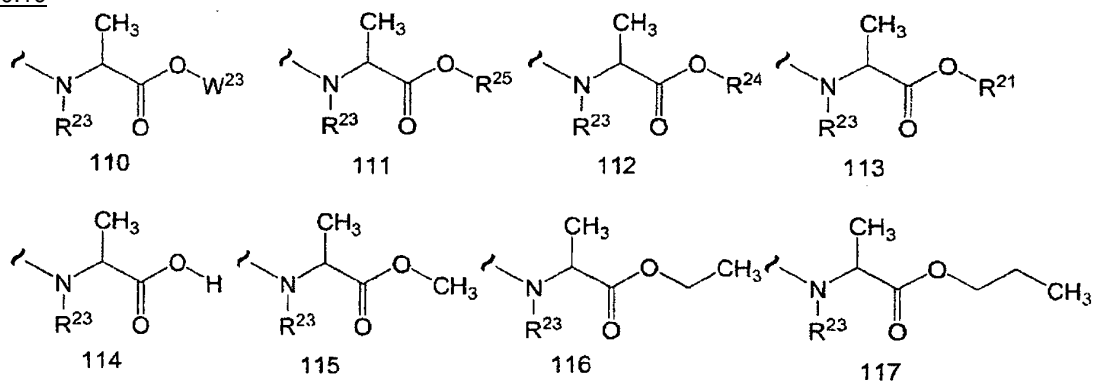


Tabla 20.20

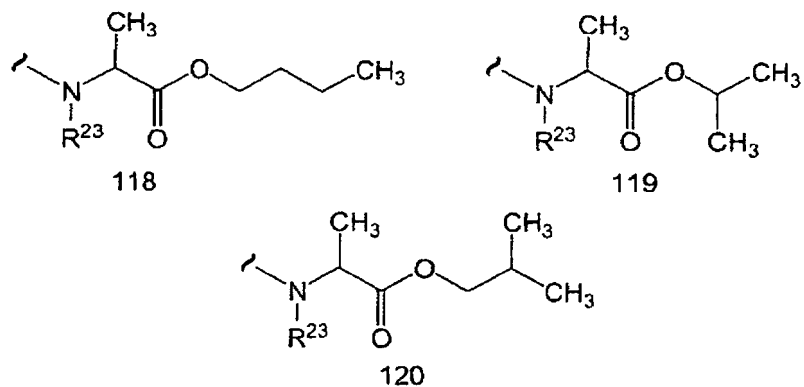


Tabla 20.21

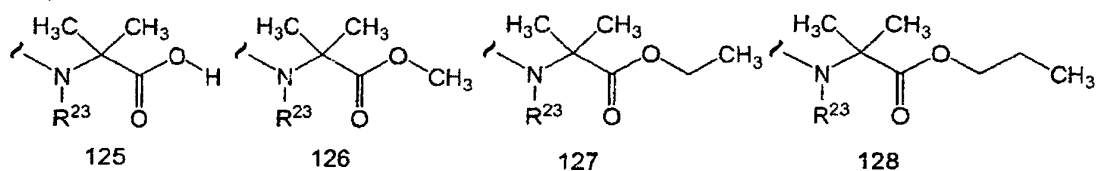
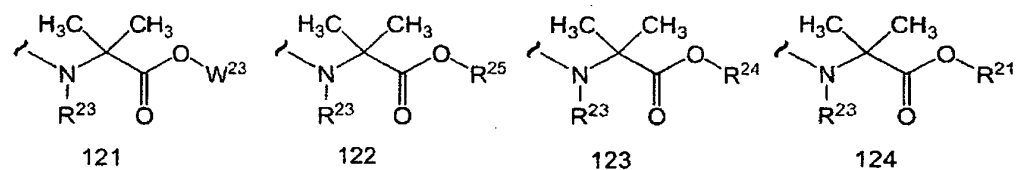
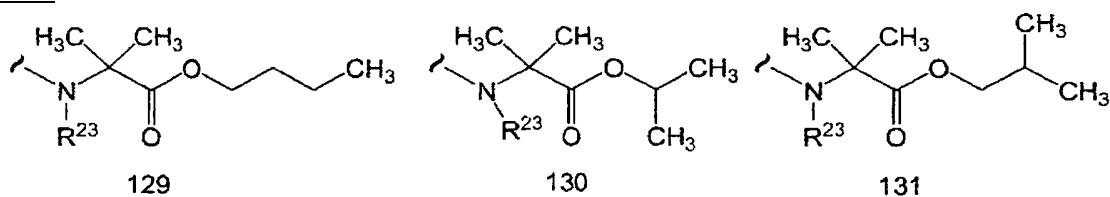


Tabla 20.22



5 Tabla 20.23

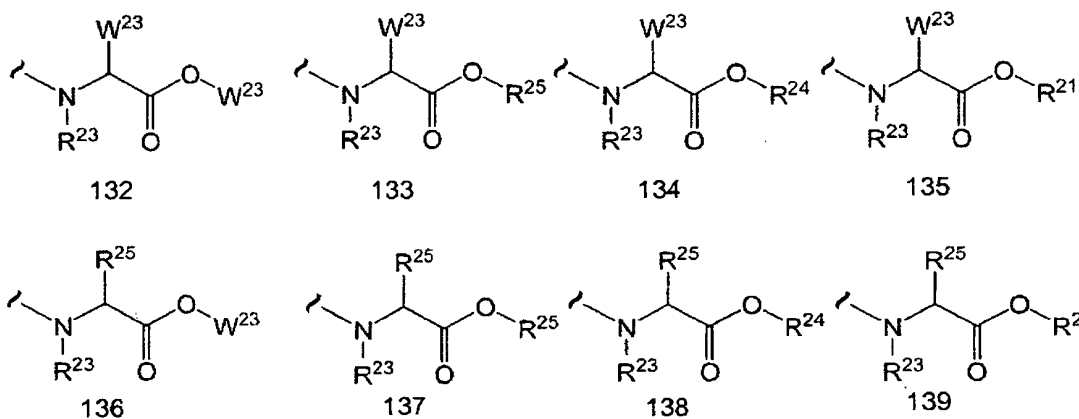


Tabla 20.24

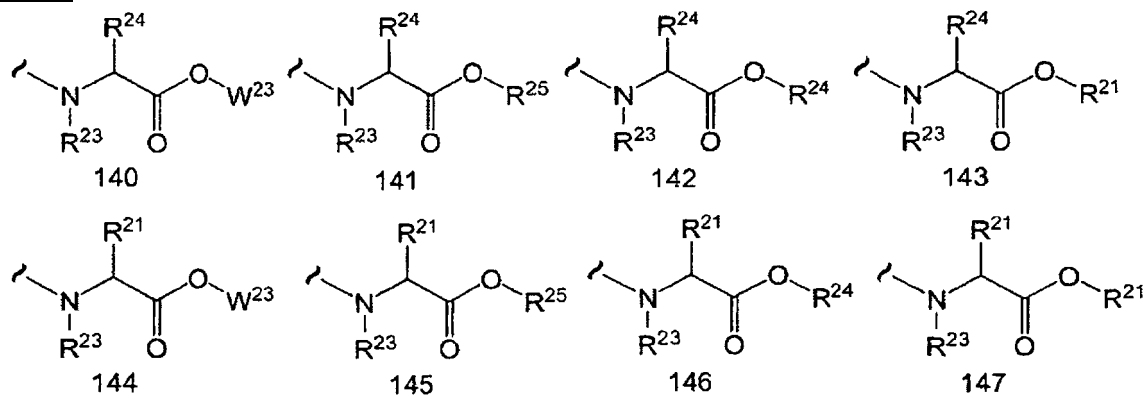


Tabla 20.25

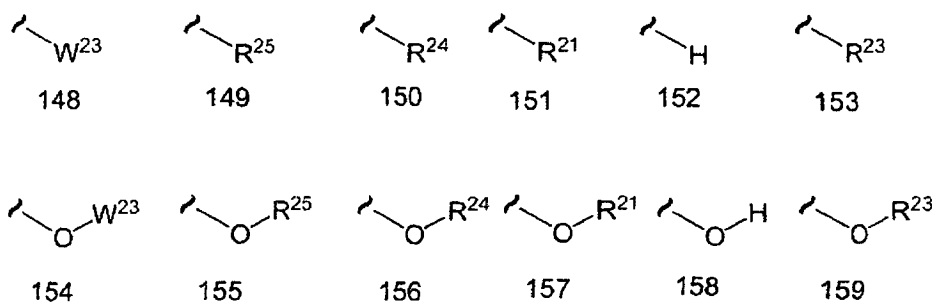
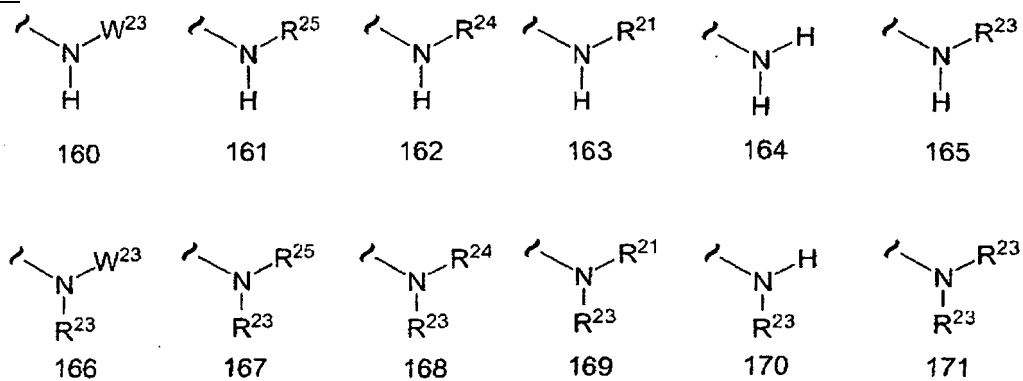


Tabla 20.26



5 Tabla 20.27

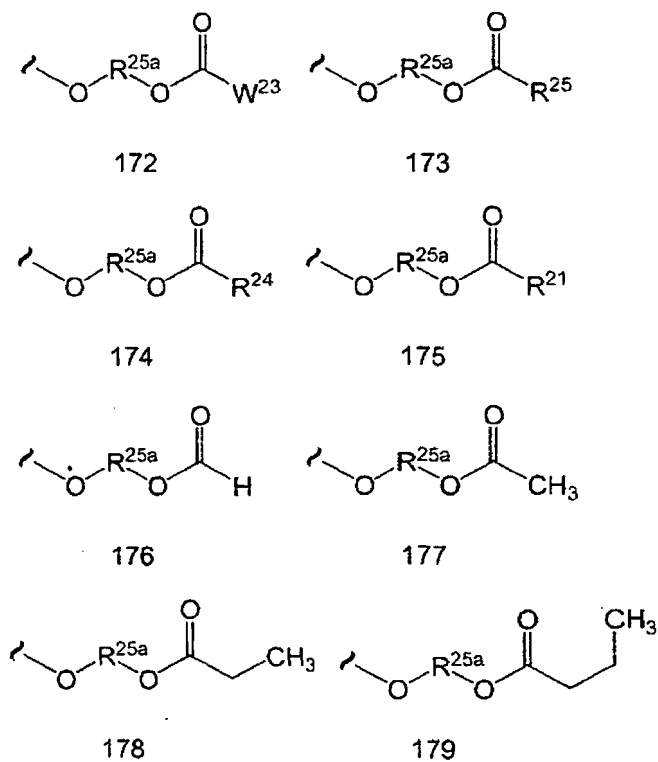


Tabla 20.28

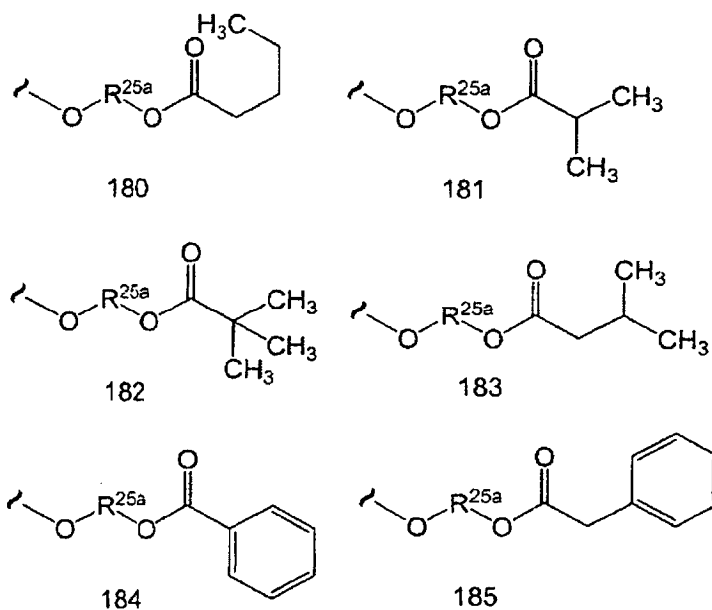


Tabla 20.29

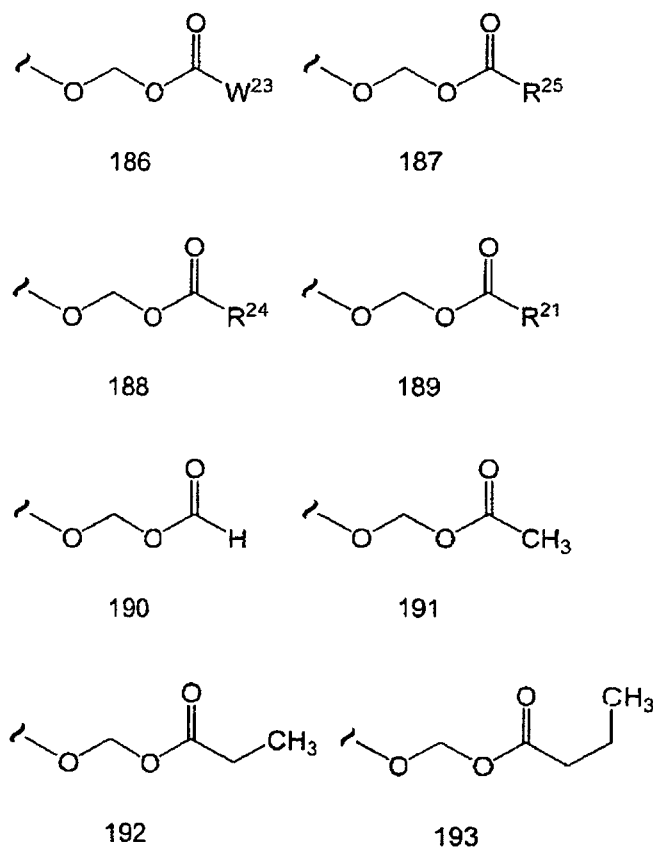


Tabla 20.30

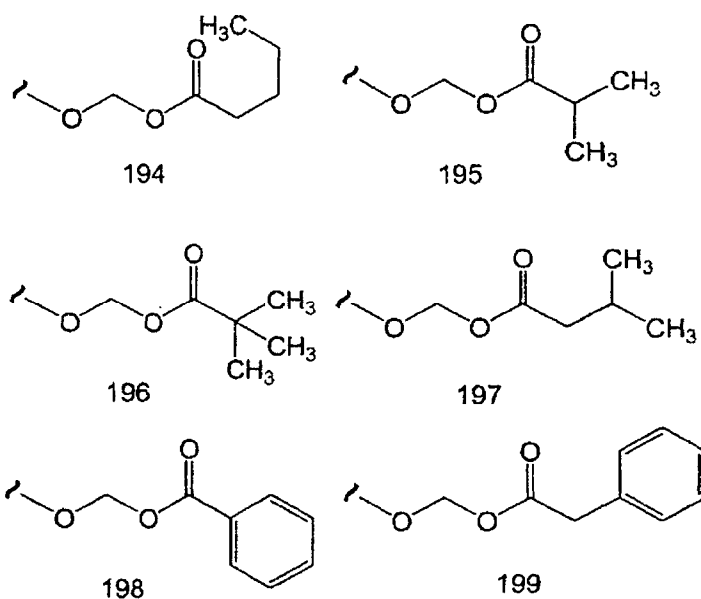


Tabla 20.31

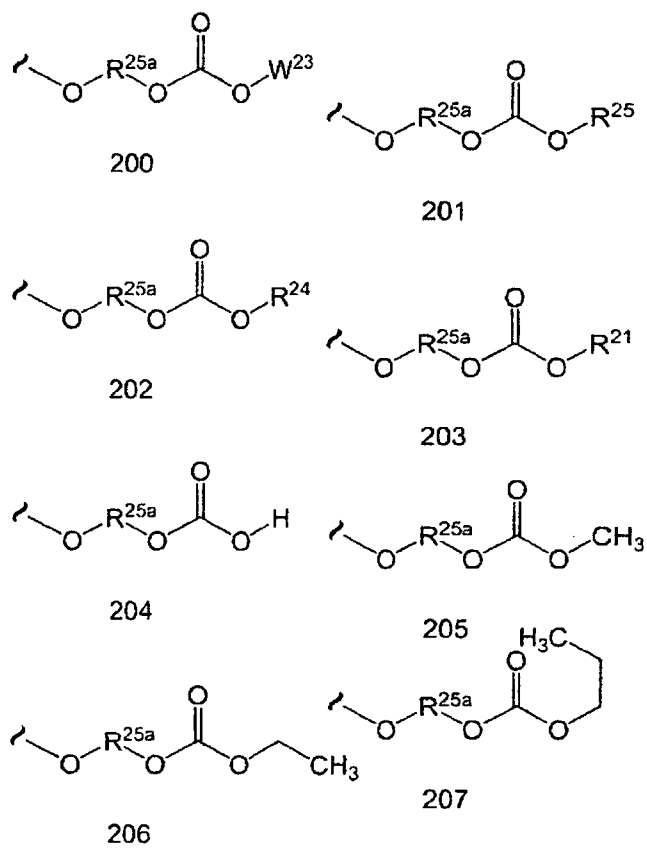


Tabla 20.32

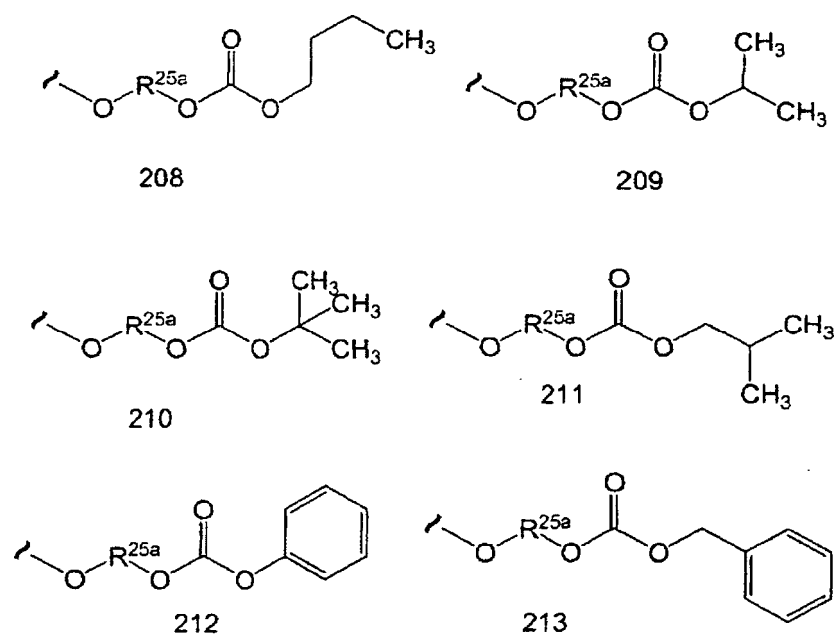


Tabla 20.33

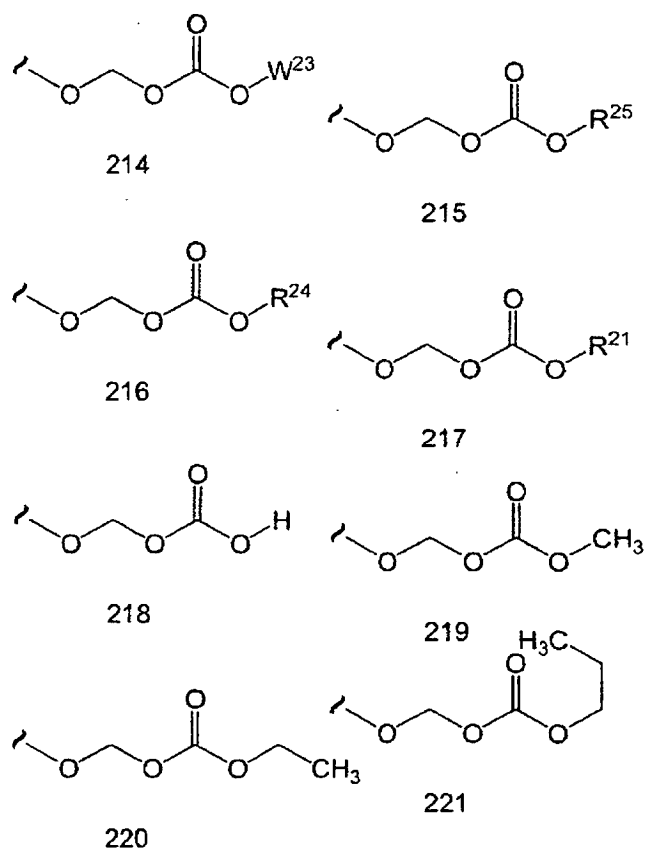


Tabla 20.34

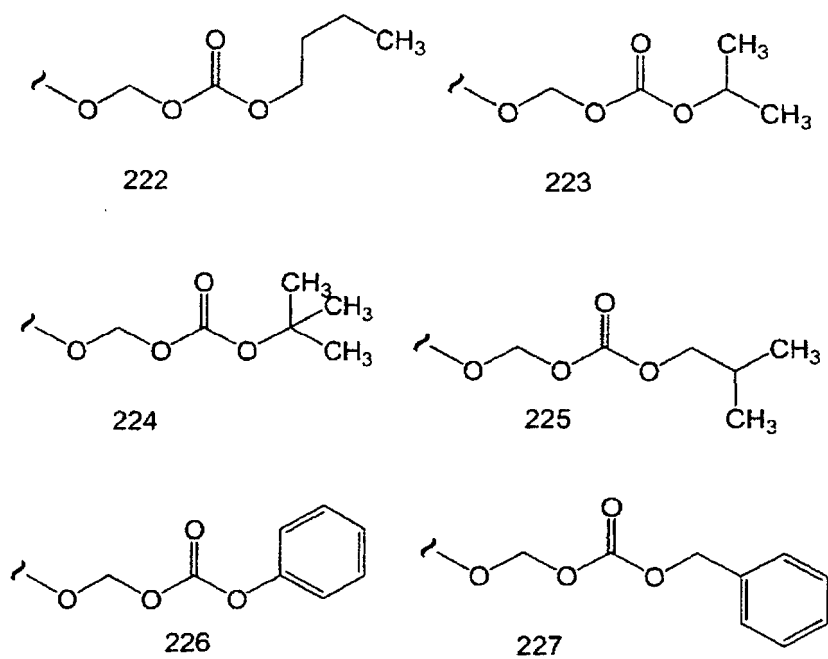


Tabla 20.35

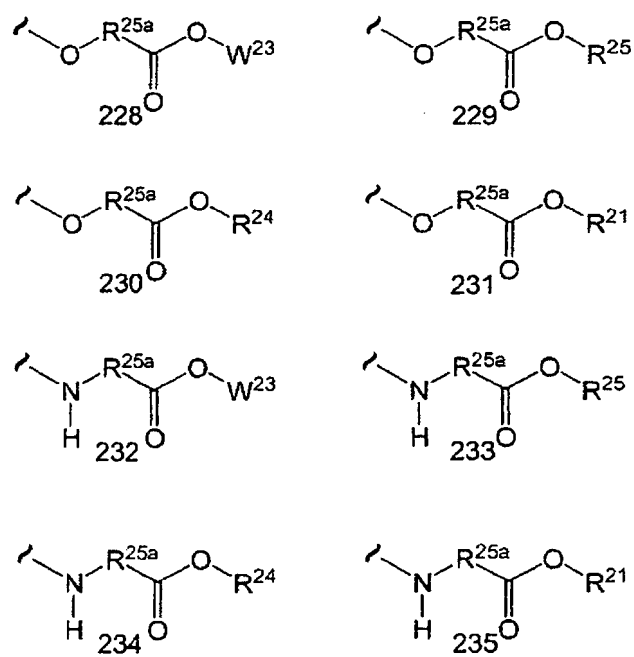


Tabla 20.36

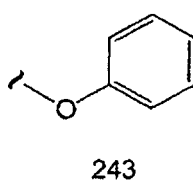
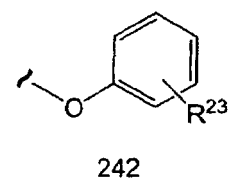
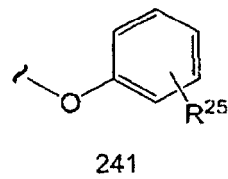
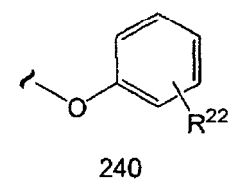
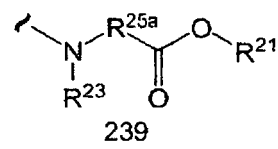
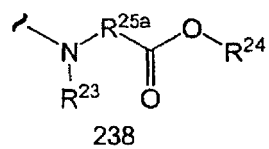
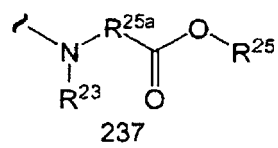
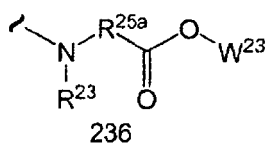


Tabla 20.37

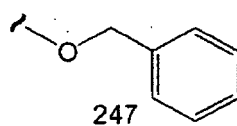
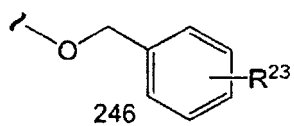
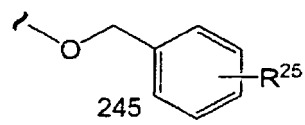
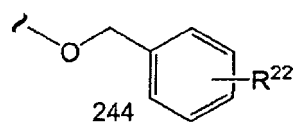
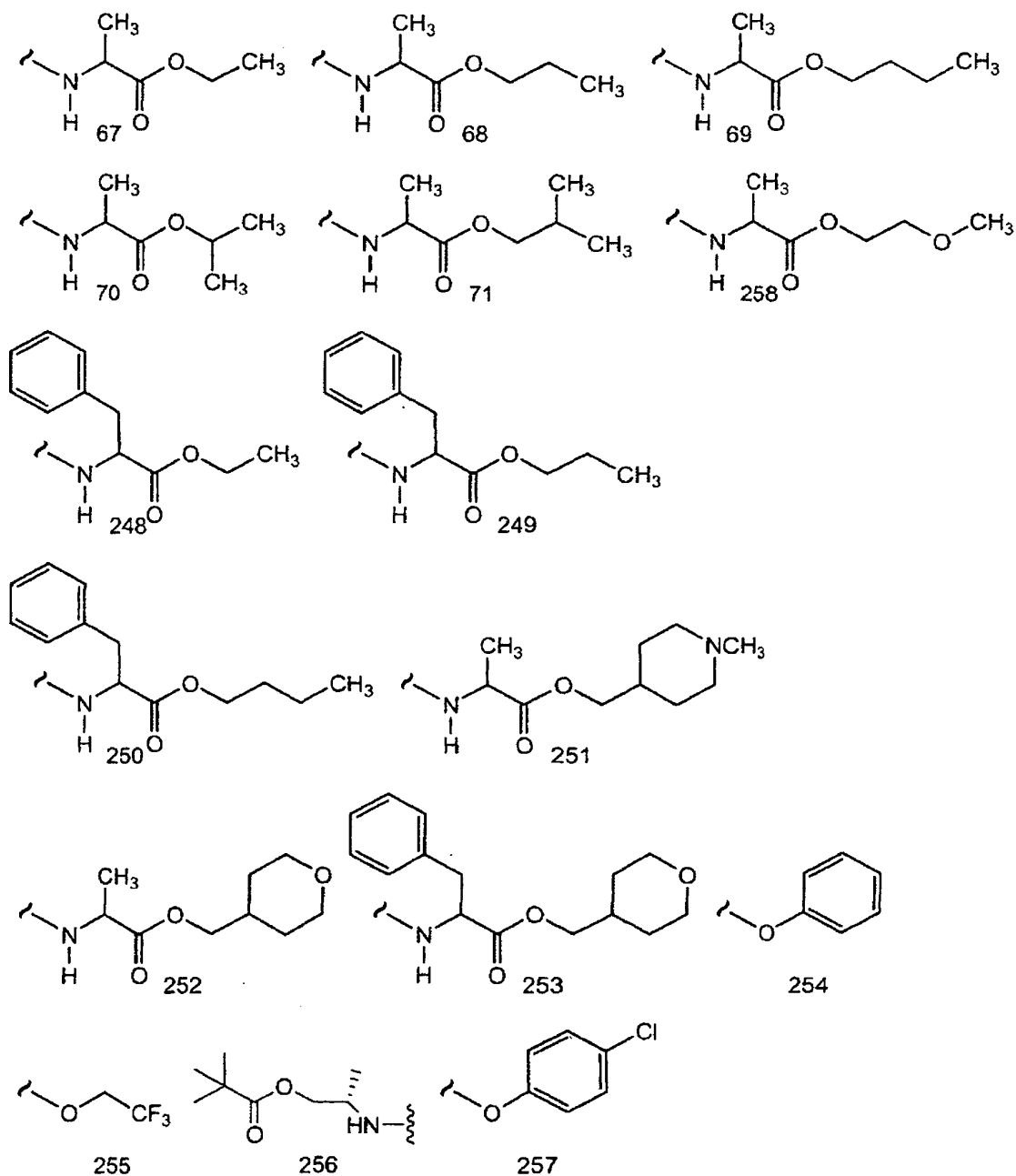
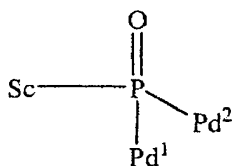


Tabla 30.1

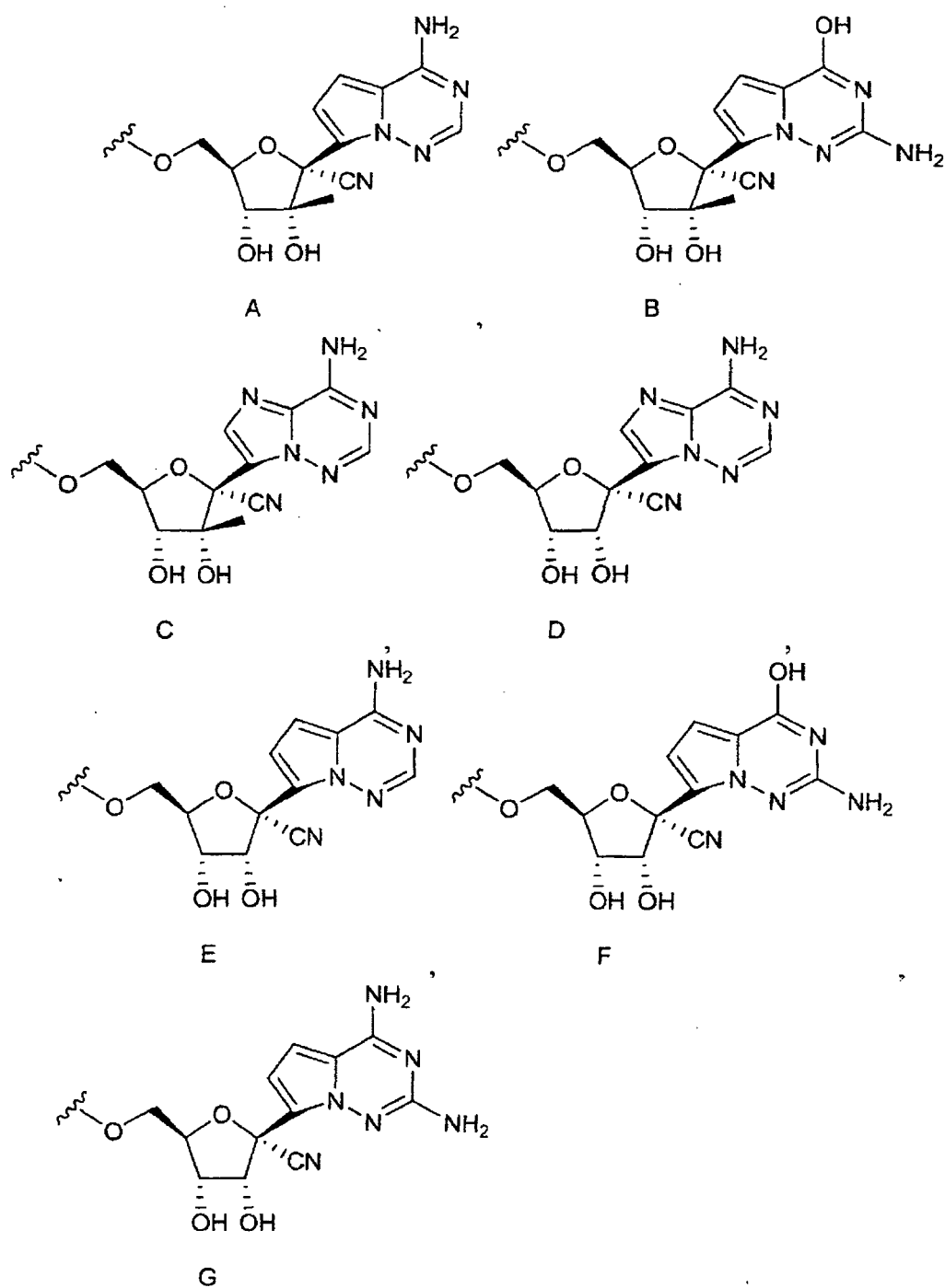
Realizaciones de Fosfato de Compuestos de Fórmula I-IV

5 A modo de ejemplo y no de limitación, las realizaciones de fosfato de Fórmula I-IV pueden representarse por la fórmula general "MBF":

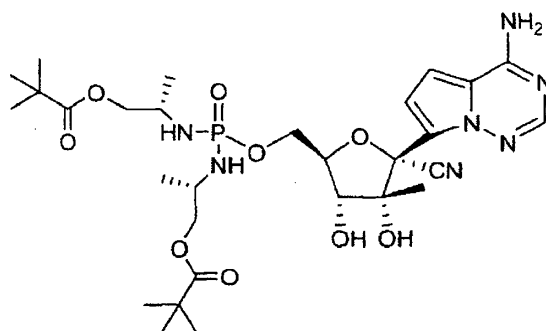
**MBF**

10 Cada realización de MBF se representa como un núcleo sustituido (Sc). Sc se describe en las fórmulas A-G de la Tabla 1.1 que se indica a continuación, en las que Sc es una fórmula genérica para un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III y el punto de unión a -P(O)Pd¹Pd² se indica con una línea ondulada.

Tabla 1.1



- 5 Las combinaciones de "Sc" y Pd¹ y Pd², independientemente seleccionadas entre la Tabla 30.1, pueden expresarse en forma de Sc.Pd¹.Pd², en la que Sc se representa por la letra respectiva A-G de la Tabla 1.1 y Pd¹ y Pd² se representan por el número respectivo de la Tabla 30.1. Por lo tanto, A.256.256 representa el siguiente compuesto:



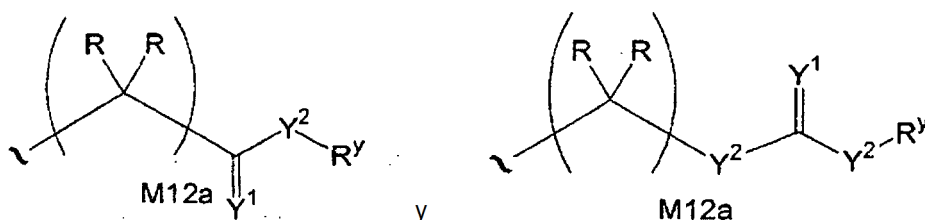
Así, la Tabla 7 enumera muchos ejemplos específicos de profármacos de fosfato de Fórmula I-IV.

Tabla 7: Lista de Compuestos de MBF

A.254.67, A.254.68, A.254.69, A.254.70, A.254.71, A.254.258, A.254.248, A.254.249, A.254.250, A.254.251, A.254.252, A.254.253, B.254.67, B.254.68, B.254.69, B.254.70, B.254.71, B.254.258, B.254.248, B.254.249, B.254.250, B.254.251, B.254.252, B.254.253, C.254.67, C.254.68, C.254.69, C.254.70, C.254.71, C.254.258, C.254.248, C.254.249, C.254.250, C.254.251, C.254.252, C.254.253, D.254.67, D.254.68, D.254.69, D.254.70, D.254.71, D.254.258, D.254.248, D.254.249, D.254.250, D.254.251, D.254.252, D.254.253, E.254.67, E.254.68, E.254.69, E.254.70, E.254.71, E.254.258, E.254.248, E.254.249, E.254.250, E.254.251, E.254.252, E.254.253, F.254.67, F.254.68, F.254.69, F.254.70, F.254.71, F.254.258, F.254.248, F.254.249, F.254.250, F.254.251, F.254.252, F.254.253, G.254.67, G.254.68, G.254.69, G.254.70, G.254.71, G.254.258, G.254.248, G.254.249, G.254.250, G.254.251, G.254.252, G.254.253, A.255.67, A.255.68, A.255.69, A.255.70, A.255.71, A.255.258, A.255.248, A.255.249, A.255.250, A.255.251, A.255.252, A.255.253, B.255.67, B.255.68, B.255.69, B.255.70, B.255.71, B.255.258, B.255.248, B.255.249, B.255.250, B.255.251, B.255.252, B.255.253, C.255.67, C.255.68, C.255.69, C.255.70, C.255.71, C.255.258, C.255.248, C.255.249, C.255.250, C.255.251, C.255.252, C.255.253, D.255.67, D.255.68, D.255.69, D.255.70, D.255.71, D.255.258, D.255.248, D.255.249, D.255.250, D.255.251, D.255.252, D.255.253, E.255.67, E.255.68, E.255.69, E.255.70, E.255.71, E.255.258, E.255.248, E.255.249, E.255.250, E.255.251, E.255.252, E.255.253, F.255.67, F.255.68, F.255.69, F.255.70, F.255.71, F.255.258, F.255.248, F.255.249, F.255.250, F.255.251, F.255.252, F.255.253, G.255.67, G.255.68, G.255.69, G.255.70, G.255.71, G.255.258, G.255.248, G.255.249, G.255.250, G.255.251, G.255.252, G.255.253, A.67.67, A.68.68, A.69.69, A.70.70, A.71.71, A.258.258, A.248.248, A.249.249, A.250.250, A.251.251, A.252.252, A.253.253, B.67.67, B.68.68, B.69.69, B.70.70, B.71.71, B.258.258, B.248.248, B.249.249, B.250.250, B.251.251, B.252.252, B.253.253, C.67.67, C.68.68, C.69.69, C.70.70, C.71.71, C.258.258, C.248.248, C.249.249, C.250.250, C.251.251, C.252.252, C.253.253, D.67.67, D.68.68, D.69.69, D.70.70, D.71.71, D.258.258, D.248.248, D.249.249, D.250.250, D.251.251, D.252.252, D.253.253, E.67.67, E.68.68, E.69.69, E.70.70, E.71.71, E.258.258, E.248.248, E.249.249, E.250.250, E.251.251, E.252.252, E.253.253, F.67.67, F.68.68, F.69.69, F.70.70, F.71.71, F.258.258, F.248.248, F.249.249, F.250.250, F.251.251, F.252.252, F.253.253, G.67.67, G.68.68, G.69.69, G.70.70, G.71.71, G.258.258, G.248.248, G.249.249, G.250.250, G.251.251, G.252.252, G.253.253, A.256.257, B.256.257, C.256.257, D.256.257, E.256.257, F.256.257, G.256.257, A.256.254, B.256.254, C.256.254, D.256.254, E.256.254, F.256.254, G.256.254, A.256.250, B.256.250, C.256.250, D.256.250, E.256.250, F.256.250, G.256.250, A.256.69, B.256.69, C.256.69, D.256.69, E.256.69, F.256.69, G.256.69, A.256.71, B.256.71, C.256.71, D.256.71, E.256.71, F.256.71, G.256.71, A.256.255, B.256.255, C.256.255, D.256.255, E.256.255, F.256.255, G.256.255.

5

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



Cualquier referencia a los compuestos de la invención descritos en el presente documento también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales obtenidas a partir de una base apropiada, tal como un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio y NR_4^+ (en la que R se define en el presente documento).

Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido 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 algínico, 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 junto con un catión adecuado, tal como Na^+ y NR_4^+ .

Para su uso terapéutico, las sales de los principios activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales obtenidas a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no sean fisiológicamente aceptables también pueden aprovecharse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean o no obtenidas a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Finalmente, se entenderá que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como su forma zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

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

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

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

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

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

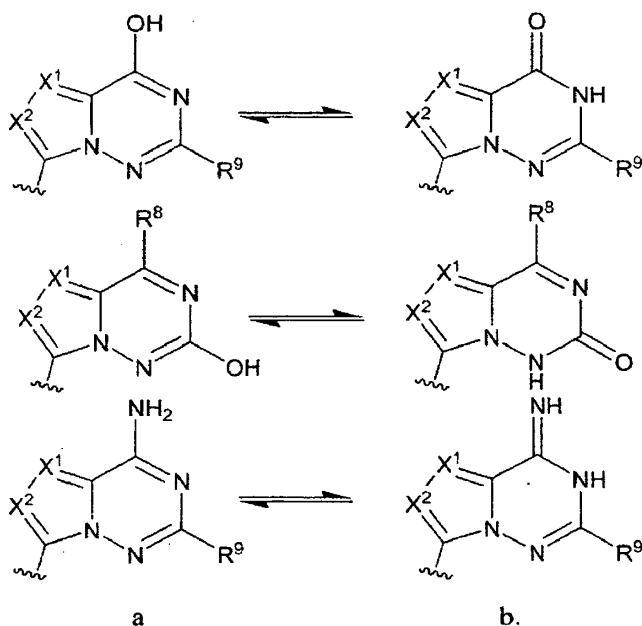
Las definiciones y las convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente son según S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc.,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

expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras desprovistas de actividad óptica.

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

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

Un experto en la técnica reconocerá que los nucleósidos pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,3-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 pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes como se muestra a continuación:



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos en cada una de las realizaciones desveladas en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

Métodos de inhibición de la polimerasa del VHC

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

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

En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener la polimerasa del VHC incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o de células; muestras biológicas tales como muestras de materia biológica (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de

tejidos y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente, células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que produzca la polimerasa del VHC, frecuentemente, un organismo patógeno tal como el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

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

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

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

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

Cribado de los inhibidores de la polimerasa del VHC.

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

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

Formulaciones farmacéuticas

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

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

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

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para una administración oral se pueden presentar en forma de unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad

predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de 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 principio activo también se puede administrar en forma de un bolo, un electuario o una pasta.

Un comprimido se prepara mediante compresión o moldeo, opcionalmente, con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma suelta tal como un polvo o gránulos, y opcionalmente, mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos, opcionalmente, se pueden recubrir o ranurar y, opcionalmente, se formulan de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

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

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

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

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

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

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

acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

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

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

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

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

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

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

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

65 Las formulaciones adecuadas para una administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente, un disolvente acuoso para el

principio activo. El principio activo está preferiblemente presente en dichas formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente, del 0,5 al 10 % y, particularmente, de aproximadamente 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para una administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el agente activo en una base aromatizada, habitualmente, sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal 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 una administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vías de administración

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

Terapia de combinación

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

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

Los agentes o componentes terapéuticos activos adecuados que se pueden combinar con los compuestos de Fórmula I-III pueden incluir interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, interferón, rebif, locteron, AVI-005, PEG-interferón, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, interfergen + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferón; análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina); inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052; inhibidores de la polimerasa NS5B, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125; inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065; inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-2318; hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451; inhibidores no nucleósidos de VHC, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina; y otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811.

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

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

En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, interfergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-interferón, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, interfergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, rebetol, copegus, VX-497, viramidina (taribavirina), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-2318, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la

transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VH, y combinaciones de los mismos.

Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III y los agentes terapéuticos activos adicionales se pueden seleccionar para el tratamiento de pacientes infectados por el VHC y otras afecciones tales como infecciones por VIH. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I-III se pueden combinar con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo, compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC -684 y GW640385X, DG17, PPL-100; 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806; 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina; 4) un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz y adefovir; 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetiléster de ácido cafeico, derivados de fenetiléster de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C; 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9; 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070; 8) un inhibidor de la entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355; 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR; 10) un inhibidor de G6PD y NADH oxidasa, por ejemplo, immunitin; 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PR0-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc; 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferón; 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina); 13) inhibidores de la NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052; 14) inhibidores de la polimerasa NS5B, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125; 15) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065; 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231 B; 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451; 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo 1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina; 19) otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811; 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452; 20) inhibidores de la ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112; 21) otros agentes contra el VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevrimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

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

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

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, se puede administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida en cuestión de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, se pueden administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en cuestión de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención seguida, tras un período de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos seguida, tras un período de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

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

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

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

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

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

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

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

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

Metabolitos de los compuestos de la invención

También pertenecen al alcance de la presente invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente memoria, en la medida en que dichos productos sean nuevos y no evidentes con respecto a la

técnica anterior. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente, debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos nuevos y no evidentes producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para generar un producto metabólico a partir del mismo. Dichos productos, normalmente, se identifican mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de la invención; la administración parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca su metabolismo (normalmente, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y el aislamiento de los productos de la conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace de la misma manera que los estudios convencionales del metabolismo de fármacos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de la conversión, siempre y cuando no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la administración terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad inhibidora de la polimerasa del VHC por sí mismos.

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

Ejemplos

Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos al describir los detalles experimentales. Aunque la mayor parte de estos se entenderán por 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.

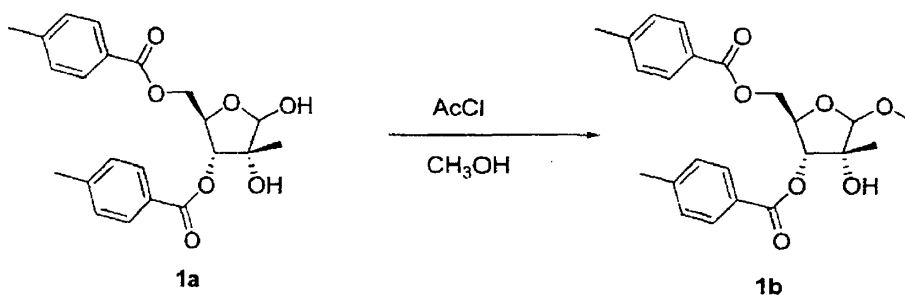
Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electronebulización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	relación masa con respecto a carga
MH ⁺	masa más 1

MH ⁺	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
MS o ms	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

Preparación de Compuestos

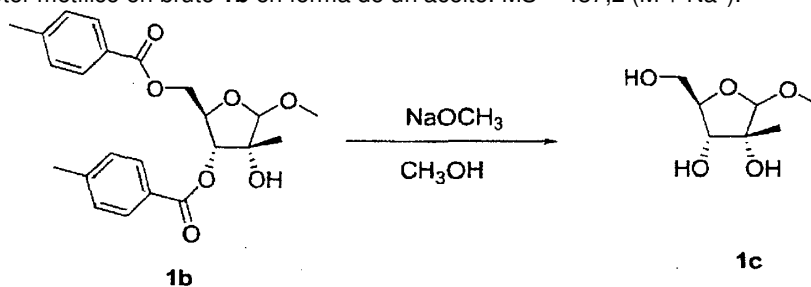
Compuesto **1a-1f**

5



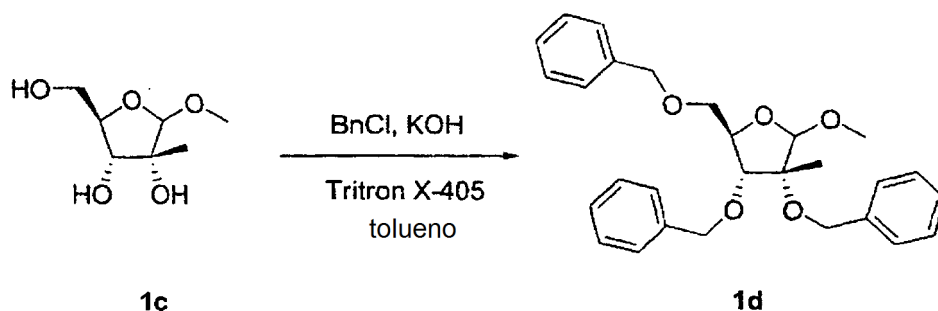
10

A una solución de **1a** (22,0 g, 54,9 mmoles, preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en J.O.C., 2004, 6257) en metanol (300 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (22 ml) a 0 °C usando un embudo de adición por goteo durante un periodo de 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró, se disolvió de nuevo en acetato de etilo (400 ml), se lavó con NaOH 2 N enfriado con hielo y se concentró a sequedad, proporcionando el éter metílico en bruto **1b** en forma de un aceite. MS = 437,2 (M + Na⁺).

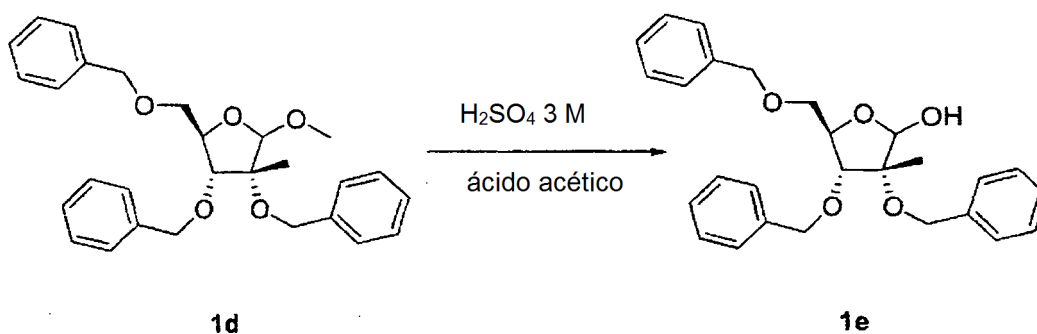


15

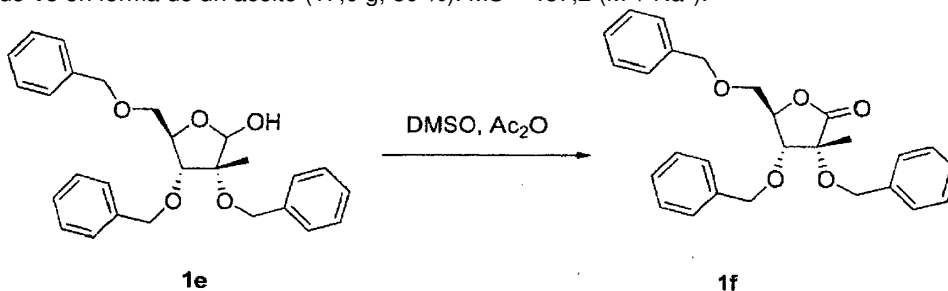
A una solución de **1b** (obtenida a partir de la etapa anterior) en metanol (300 ml) se le añadió una solución 0,5 M de metóxido sódico en metanol (20 ml, 10 mmoles) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución 4,0 N de HCl en dioxano (2,5 ml, 10 mmoles). Después, la mezcla se concentró, proporcionando **1c** en bruto. MS = 201,0 (M + Na⁺).



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

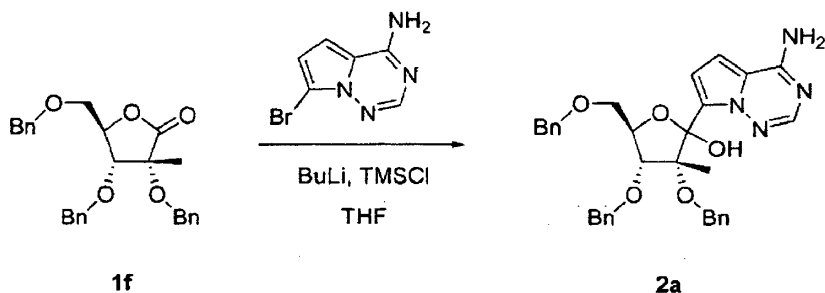


A una solución de **1d** (22,0 g, 49,0 mmoles) en ácido acético (110 ml) se le añadió ácido sulfúrico ~3 M (preparado mezclando 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 ml de agua) y se agitó a 70 °C durante 8 h. La mezcla se concentró hasta un volumen de ~20 ml y se repartió entre acetato de etilo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

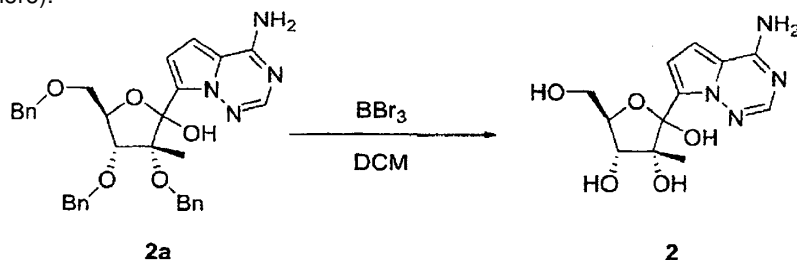


A una solución de **1e** (45 g, 104 mmoles) en DMSO (135 ml) se le añadió gota a gota anhídrido acético (90 ml, 815 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se vertió en hielo-agua (1 l) mientras se agitaba. Después de que el hielo se fundiera completamente (~30 min), se añadió acetato de etilo (~500 ml). La capa orgánica se separó. Este proceso de extracción se repitió tres veces (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al ~20 %/hexanos), proporcionando **1f** en forma de un aceite (39 g, 88 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,3 (m, 15H), 4,4 - 4,8 (m, 7H), 4,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 2,4, 11,4$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H).

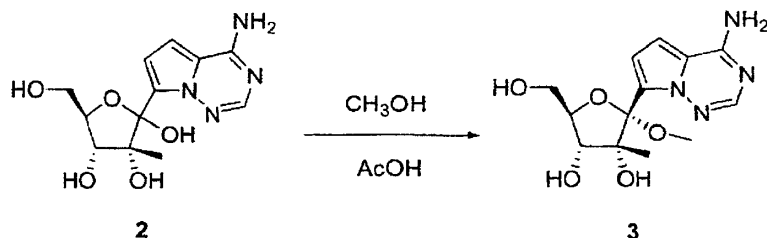
Compuesto 2



5 En un matraz de fondo redondo seco y purgado con argón (100 ml) se añadieron 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (234 mg, 1,10 mmoles) (preparada de acuerdo con el documento WO2007056170) y THF anhidro (1,5 ml). Después, se añadió TMSCl (276 μ l, 2,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona ($\sim -78^\circ\text{C}$) y se añadió gota a gota BuLi (2,5 ml, 4,0 mmoles, 1,6 M en hexanos). Después de 1 h, una solución de **1f** (432,5 mg, 1,0 mmoles) en THF se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota al matraz de reacción. Después de 1 h de agitación a -78°C , el matraz se calentó a 0°C y se añadió NH_4Cl sat. (5 ml) para interrumpir la reacción. Los extractos orgánicos se extrajeron usando EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc). Se aislaron 560 mg (99 %) de **2a** como una mezcla de dos anómeros. LC/MS = 567,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (m, 1H), 7,27 (m, 15H), 7,01 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,66 (m, 8H), 4,40 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 1,62 (s, 2'- CH_3 de un anómero), 1,18 (s, 2'- CH_3 del otro anómero).

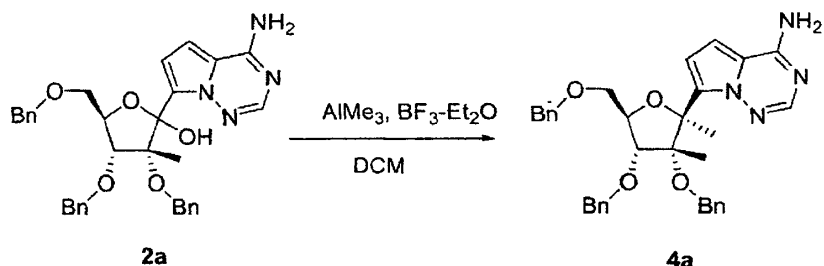


20 En un matraz de fondo redondo seco y purgado con argón (50 ml) se añadieron el compuesto **2a** (185 mg, 0,33 mmoles) y diclorometano anhidro (10 ml). El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona ($\sim -78^\circ\text{C}$) y la solución se agitó durante 10 min. Después, se añadió BBr_3 (0,25 ml, 0,25 mmoles, 1,0 M en DCM) y la reacción continuó en agitación a -78°C hasta la desaparición completa del material de partida. Después de 1 h, se añadió una solución de piridina (2 ml) en MeOH (10 ml) y el matraz se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se disolvió de nuevo en MeOH. Después de repetir este proceso dos veces más, después material en bruto se disolvió en agua y se purificó usando un sistema HPLC Preparativa Gilson (acetonitrilo/ H_2O). Se aislaron 49 mg (50 %) del **Compuesto 2** en forma de una mezcla isomérica. LC/MS = 297,1 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,68 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 1,30 (s, 2'- CH_3), 0,80 (s, 2'- CH_3).

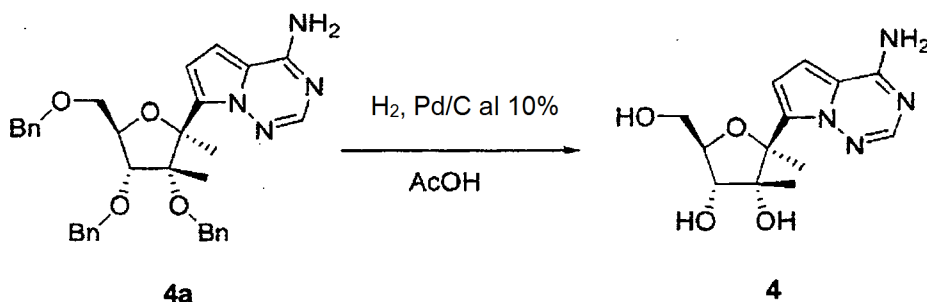
30 **Compuesto 3**

35 En un matraz de fondo redondo seco y purgado con argón (100 ml) se añadieron el **Compuesto 2** (12 mg, 0,04 mmoles) (**2**) y MeOH anhidro (5 ml). Después, se añadió ácido acético (5 ml) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO_3 saturado para neutralizar la mezcla de reacción y el material en bruto se purificó usando un sistema de HPLC Preparativa Gilson (acetonitrilo- H_2O). Se aislaron 2 mg (16 %) del material deseado del **Compuesto 3**. LC/MS = 311,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,71 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,62 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 0,76 (s, 3H). El otro alfa-isómero también se aisló; ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,65 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,77 (dd, 1H), 3,59 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

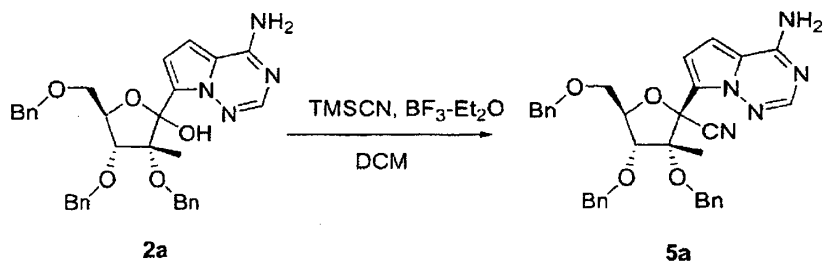
1,31 (s, 3H).

Compuesto 4

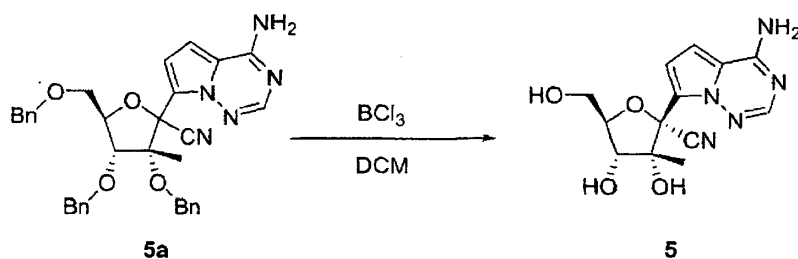
En un matraz de fondo redondo seco y purgado con argón (50 ml) se añadieron el compuesto **2a** (220 mg, 0,39 mmoles) y diclorometano anhidro (10 ml). El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona (~ -78 °C) y la solución se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0,10 ml) y la reacción se agitó durante 10 min. Después, se añadió AlMe_3 (0,58 ml, 1,16 mmoles, 2,0 M en tolueno). Después de algunos minutos, el baño de hielo seco/acetona se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una solución de piridina (2 ml) en MeOH (10 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (hexanos/ EtOAc). Se aislaron 164 mg (74 %) del material deseado **4a**. LC/MS = 565,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (s, 1H), 7,32 (m, 15H), 7,02 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,62 (m, 8H), 4,21 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).



En un matraz de fondo redondo seco y purgado con argón (50 ml) se añadieron el compuesto **4a** (164 mg, 0,29 mmoles) y ácido acético glacial (10 ml). Después, se añadió Pd/C (100 mg, 10 % en peso) y el matraz se equipó con un globo que contenía gas hidrógeno. El matraz se purgó dos veces para garantizar que todo el argón se había reemplazado por hidrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se neutralizó usando NaHCO_3 y se filtró para retirar el catalizador. El material en bruto se purificó usando un sistema de HPLC Preparativa Gilson (acetonitrilo/ H_2O). Se aislaron 6 mg (7 %) del material deseado del **Compuesto 4**. LC/MS = 295,1 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,66 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

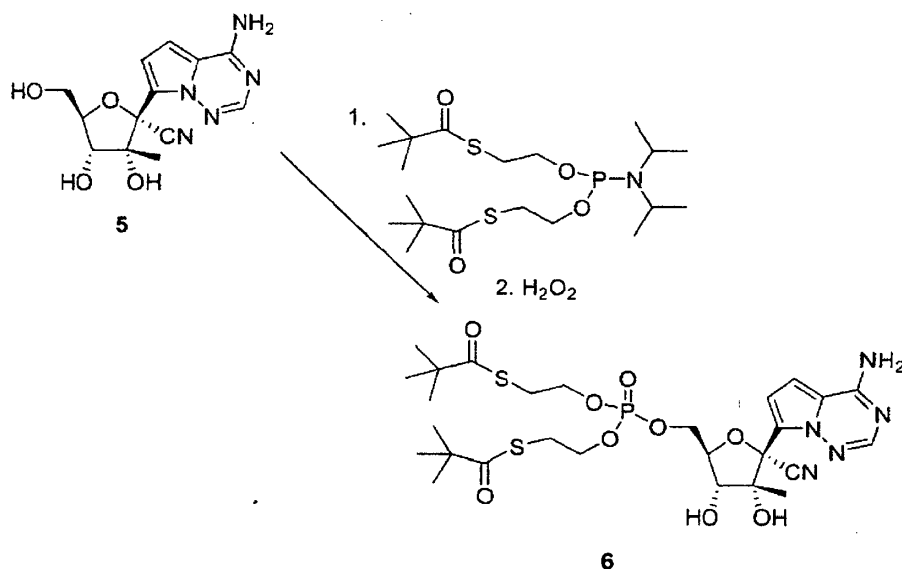
Compuesto 5

A una solución del compuesto **2a** (1 g, 1,77 mmoles en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se le añadieron TMSCN (1,4 ml, 10,5 mmoles) y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 ml, 8,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después a temperatura ambiente durante 0,5 h más. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 a 0 °C, y se diluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -hexanos (1:1 a 2:1), para dar el compuesto deseado **5a** (620 mg, 61 %) en forma de una mezcla isomérica. MS = 576,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).



A una solución del compuesto **5a** (150 mg, 0,26 mmoles en CH_2Cl_2 (4 ml) a -78°C se le añadió BCl_3 (2 ml, 1 M en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se interrumpió a -78°C mediante la adición gota a gota de TEA (2 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se evaporó y se co-evaporó varias veces con MeOH. El residuo se trató con NaHCO_3 (1 g en 10 ml de H_2O), se concentró y se purificó por HPLC para dar el producto deseado del **Compuesto 5** (48 mg, 60 %). ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,74 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 0,84 (s, 3H). MS = 305,9 ($\text{M} + \text{H}^+$). También se obtuvo el otro alfa-anómero (9 mg, 11 %): ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,70 (s, 1H), 6,8 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6,7 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 1,6 (s, 3H). MS = 306,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 6



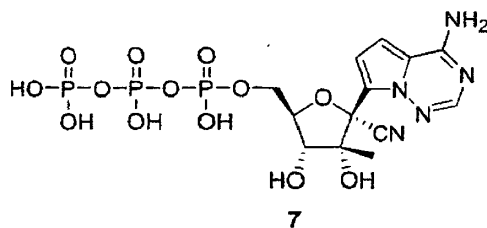
A una solución del compuesto **5** (30 mg, 0,098 mmoles y 1H-tetrazol (30 mg, 0,43 mmoles en CH_3CN anhidro (1 ml) a 0°C se le añadió S-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxi]-fosfaniloxi}-etil) éster del ácido 2,2-dimetil-tiopropiónico (90 mg, 0,2 mmoles (descrito en J. Med. Chem., 1995, 3941). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después se añadió H_2O_2 (30 %, 80 μl) y se agitó durante 0,5 h a 0°C . La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico (1 M, 1 ml) y NaHCO_3 y se diluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el **Compuesto 6** deseado (28 mg, 42 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,0 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,1 (m, 4H), 4,0 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,15 (m, 4H), 1,24 (s, 18H), 0,99 (s, 3H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ -1,825, MS = 673,9 ($\text{M} + \text{H}^+$), 672,1 ($\text{M} - \text{H}^-$).

Procedimiento general para la preparación de un trifosfato de nucleósido:

Un matraz con forma de pera (5-15 ml) se carga con un nucleósido (~20 mg). Se añade fosfato de trimetilo (0,5-1,0 ml). La solución se enfría con un baño de hielo-agua. Se añade POCl_3 (40-45 mg) y se agita a 0°C hasta que se completa la reacción (de 1 a 4 h; el progreso de la reacción se supervisa por HPLC de intercambio iónico; se preparan muestras analíticas tomando ~3 μl de la mezcla de reacción y diluyéndolo con $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ 1,0 M (30-50 μl)). Después, se añade una solución de pirofosfato- Bu_3N (250 mg) y Bu_3N (90-105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1,5 ml). La mezcla se agita a 0°C durante 0,3 a 2,5 h, y después la reacción se interrumpe con $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ 1,0 M (~5 ml). La mezcla resultante se agita durante 0,5-1 h más mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a sequedad, se disuelve de nuevo en agua (4 ml) y se purifica por HPLC de intercambio iónico. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran a sequedad, se disuelven en agua (~5 ml), se concentran a sequedad y se disuelven de nuevo en agua (~5 ml). Se añade NaHCO_3 (30-50 mg) y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en agua y se concentra de nuevo a sequedad. Este proceso se repite 2-5 veces. Después, el residuo se somete a purificación

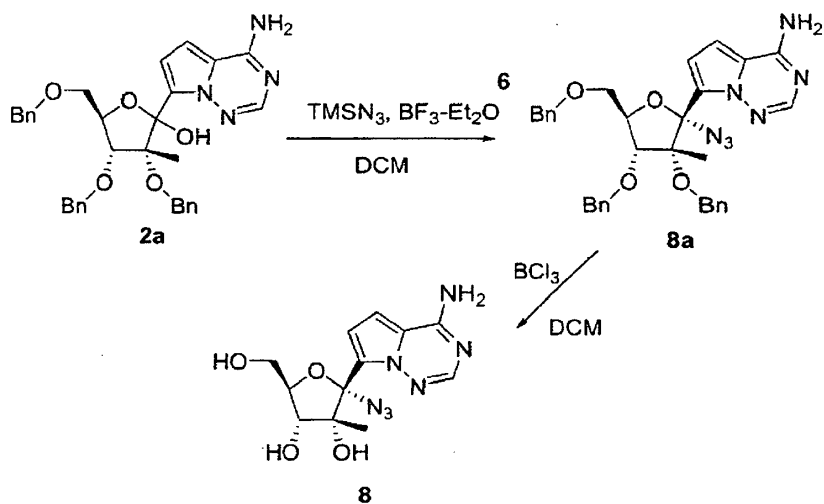
por HPLC C-18, proporcionando el producto deseado en forma de una sal sódica.

Compuesto 7



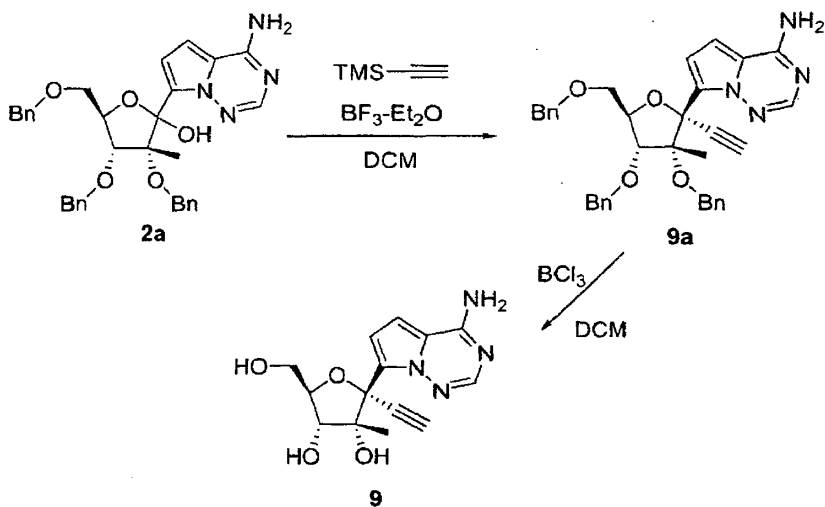
El **Compuesto 7** se preparó mediante el método general usando el **Compuesto 5** como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,76 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,25 (m, 3H), 4,0 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 0,92 (s, 3H). ^{31}P RMN (300 MHz, D_2O): δ -5,6, -10,7, -21,4, MS = 545,8 ($\text{M} + \text{H}^+$), 544,0 ($\text{M} - \text{H}^-$).

Compuesto 8



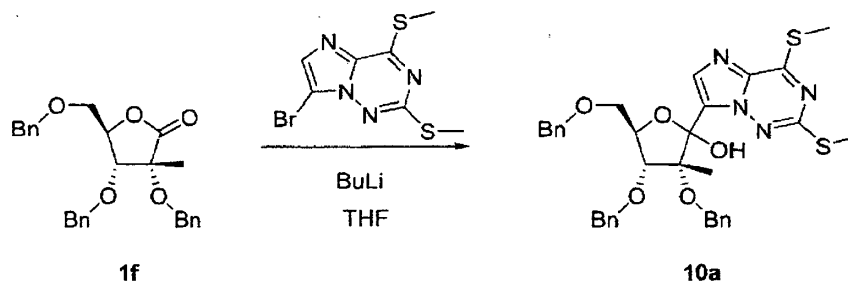
El **Compuesto 8** puede obtenerse a partir de **2a** de una manera similar a la descrita en la preparación del **Compuesto 5** excepto que se usó TMSN_3 en lugar de TMSCN .

Compuesto 9

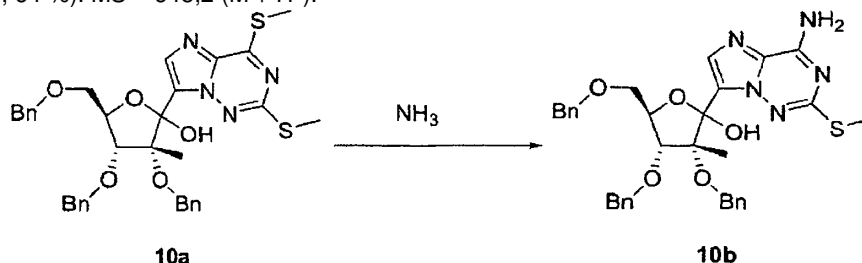


El **Compuesto 9** puede obtenerse a partir de **2a** de una manera similar a la descrita en la preparación del **Compuesto 5** excepto que se usó TMS-acetileno en lugar de TMSCN .

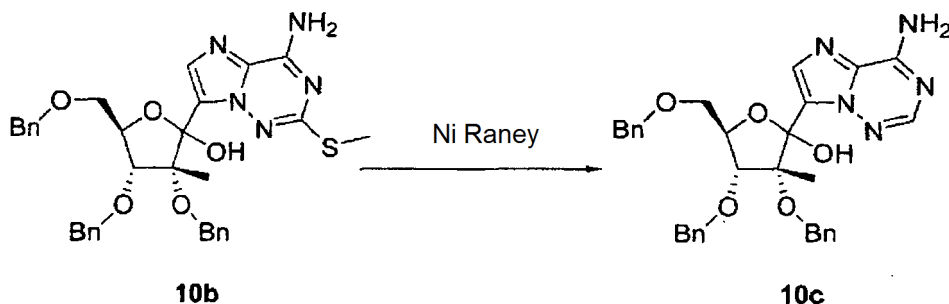
Compuesto 10



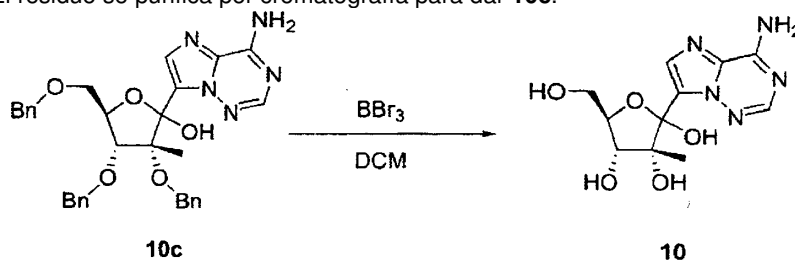
- 5 A una suspensión de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada de acuerdo con el documento WO2008116064, 600 mg, 2,06 mmoles en THF anhidro (6 ml) se le añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 1,75 ml, 2,81 mmoles a -78 °C. La suspensión se convirtió en una solución de color rojo pardo después de 5 min, y después a la mezcla se le añadió gota a gota 1f en THF (0,6 ml). Después, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió NH₄Cl saturado para interrumpir la reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al ~40 %/hexanos), proporcionando **10a** en forma de una mezcla isomérica (0,77 g, 64 %). MS = 645,2 (M + H⁺).



- 15 El compuesto **10a** (2,0 g, 3,10 mmoles se transfirió a un reactor de bomba de acero y se enfrió a -78 °C. Se recogió amoníaco líquido (~20 ml) a -78 °C y se añadió al reactor de bomba. El reactor de bomba se cerró herméticamente y se calentó a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 20 h. Se produce la conversión completa. Después de ventilar el gas, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando el producto **10b** en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,78 g, 94 %). MS = 614,3 (M + H⁺).

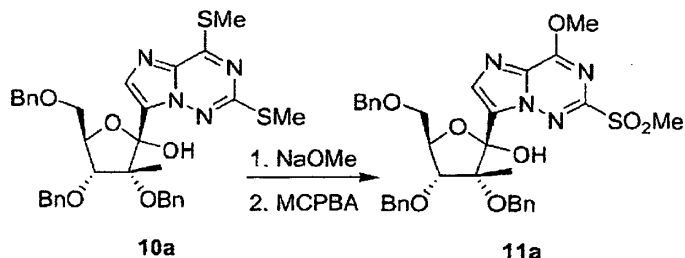


- 25 Una solución de **10b** (100 mg) en etanol (aproximadamente 10 ml) se trata con Ni Raney (aproximadamente 500 mg) que se neutraliza mediante lavado con H₂O. Después, la mezcla se calienta de aproximadamente 35 a aproximadamente 80 °C hasta que se completa la reacción. El catalizador se retira por filtración y la solución se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía para dar **10c**.

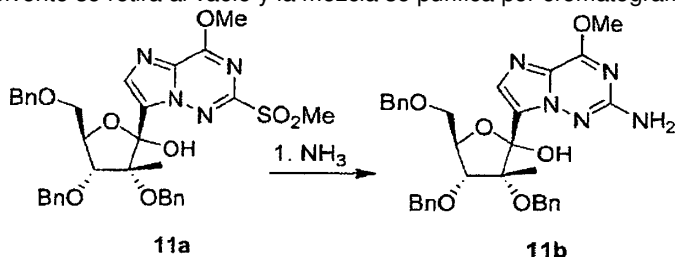


El **Compuesto 10c** puede tratarse con BBr_3 de una manera similar a la descrita en la preparación del compuesto 2 para dar el **Compuesto 10**.

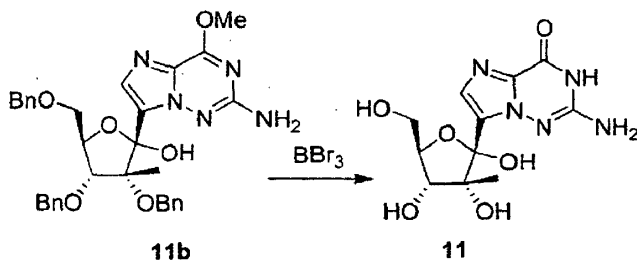
Compuesto 11



Se trata **10a** con aproximadamente de uno a diez equivalentes molares de una sal de metal alcalino de metanol en un disolvente adecuado tal como dioxano durante aproximadamente una a 48 horas. La mezcla también puede calentarse de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente una a 24 horas para completar la reacción. La mezcla se neutraliza con un ácido fuerte y el intermedio se aísla mediante extracción y cromatografía. El intermedio se disuelve en DCM y se trata con aproximadamente dos a aproximadamente cuatro equivalentes molares de MCPBA durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se trata con NaHCO_3 saturado y la solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO_3 saturado y salmuera y se seca sobre MgSO_4 . El disolvente se retira al vacío y la mezcla se purifica por cromatografía para dar **11a**.

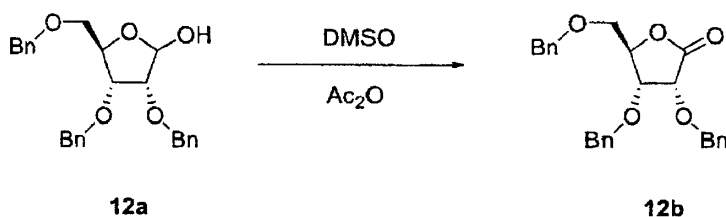


Una solución de **11a** en un disolvente adecuado tal como metanol o THF se trata con aproximadamente cinco a diez equivalentes molares de NH_3 en metanol o THF. La reacción se sigue de TLC. Después de aproximadamente una a 48 horas, el disolvente se evapora y se aísla **11b** por cromatografía. Como alternativa, la mezcla de **11a** y NH_3 se calienta en un tubo de vidrio cerrado herméticamente o bomba Parr de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas y posteriormente se aísla de la misma manera que se ha descrito.

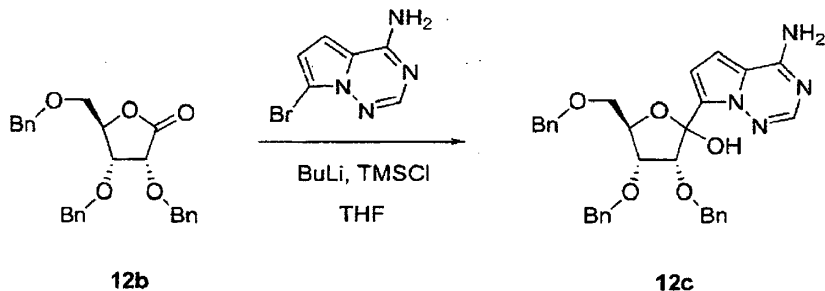


Se enfría **11b** en DCM a aproximadamente -78 °C y se trata con aproximadamente cuatro a 10 equivalentes molares de BBr_3 durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se trata con aproximadamente 4:1 de MeOH-piridina y la solución se calienta a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y la mezcla se trata con NH_4OH concentrado seguido de la eliminación del disolvente (x 3). La mezcla se purifica por HPLC de fase inversa para dar **11**.

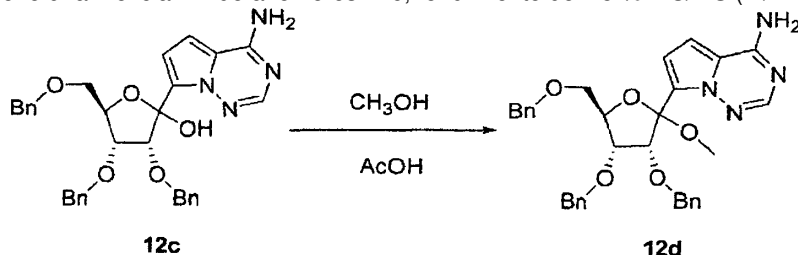
Compuesto 12



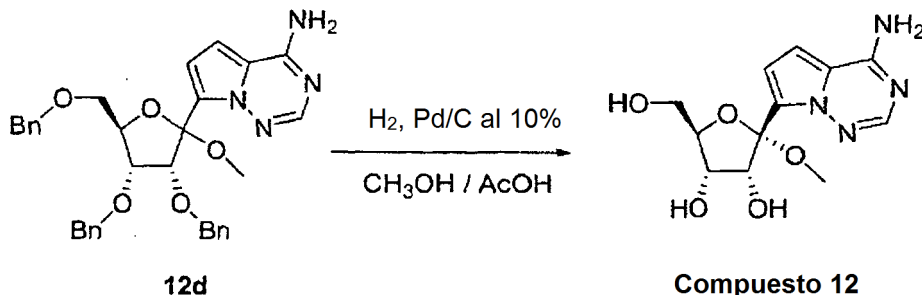
El Compuesto **12a** (preparado de acuerdo con J. Org. Chem., 1961, 26, 4605; 10,0 g, 23,8 mmoles se disolvió en DMSO anhidro (30 ml) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido acético (20 ml), y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se estuvo completa por LC/MS, se vertió sobre 500 ml de hielo-agua y se agitó durante 20 min. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (3 x 200 ml). Las capas acuosas se desecharon, y el producto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en DCM y se cargó sobre una columna de gel de sílice. El producto final **12b** se purificó por elución con EtOAc al 25 %/hexanos; rendimiento del 96 %. ^1H RMN (CD_3CN): δ 3,63-3,75 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 4,50-4,57 (m, 3H), 4,65 (s, 3H), 4,69-4,80 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (m, 13H).



Se suspendió 7-bromo-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (preparada de acuerdo con el documento WO2007056170, 0,5 g, 2,4 mmoles en THF anhidro (10 ml). En una atmósfera de nitrógeno con agitación, se añadió TMSCl (0,668 ml, 5,28 mmoles) y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de BuLi (6,0 ml, 1,6 N en hexanos). La reacción se agitó durante 10 min a -78°C y después la lactona **12b** se añadió mediante una jeringa. Cuando la reacción estuvo completa por LC/MS, se añadió ácido acético para la interrupción. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se recogió en una mezcla 50:50 de diclorometano/agua (100 ml). La capa orgánica se recogió y se lavó con 50 ml más de agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. La evaporación y la purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-50 %:hexanos) proporcionó una mezcla 1:1 de anómeros **12c**; rendimiento del 25 %. LC/MS (m/z : 553, $\text{M} + \text{H}^+$).



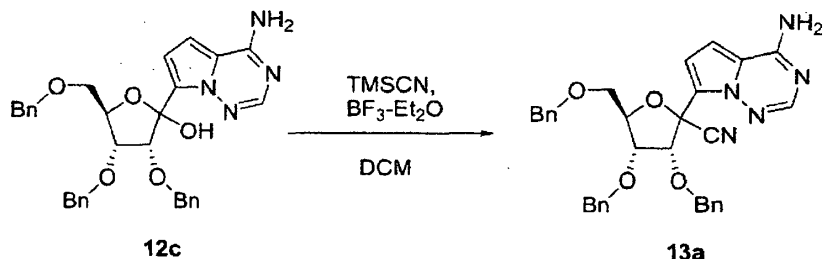
El Compuesto **12c** (0,4 g, 0,725 mmoles se agitó en una mezcla 1:1 de ácido acético y metanol (10 ml) durante 12 h. Cuando la reacción estuvo completa por LC/MS, los disolventes se retiraron a alto vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se cargó sobre una columna de gel de sílice. Una mezcla de anómeros se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo al 0-75 % y hexanos; rendimiento del 51,4 % del compuesto **12d**. ^1H RMN (CD_3CN): δ 2,87 (s, 3H), 3,58-3,79 (dd, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 4,49-4,60 (m, 3H), 4,68-4,73 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,39 (m, 13H), 7,84 (s, 1H).



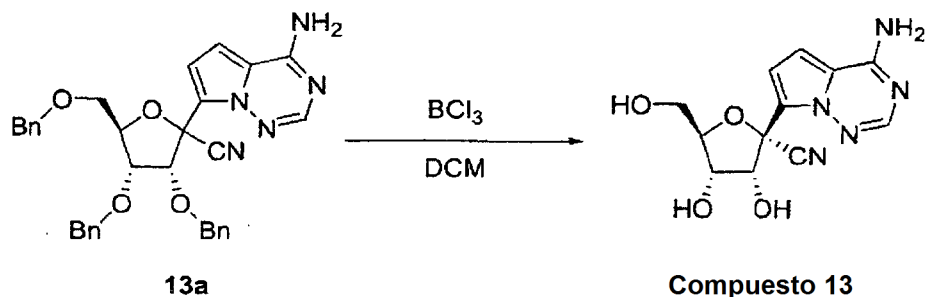
El Compuesto **12d** (0,150 g, 0,265 mmoles se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol y ácido acético (20 ml). Se añadió Pd al 10 %/C (150 mg) y la reacción se lavó abundantemente tres veces con nitrógeno. Con agitación, se introdujo gas hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Cuando la reacción estuvo completa por LC/MS, el catalizador se retiró por filtración y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en una mezcla de agua y TEA (para mantener el pH a ~ 10), y ambos anómeros se purificaron por HPLC prep. en condiciones neutras; un rendimiento total del 51 %. ^1H RMN del **compuesto 12** (D_2O): δ 3,16 (s, 3H), 3,69-3,84 (dd, 2H), 4,07-4,10 (m, 1H), 4,22-4,24 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,70 (s, 1H). ^1H RMN del otro alfa-anómero (D_2O):

δ 2,87 (s, 3H), 3,58-3,84 (dd, 2H), 3,99-4,09 (m 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H).

Compuesto 13

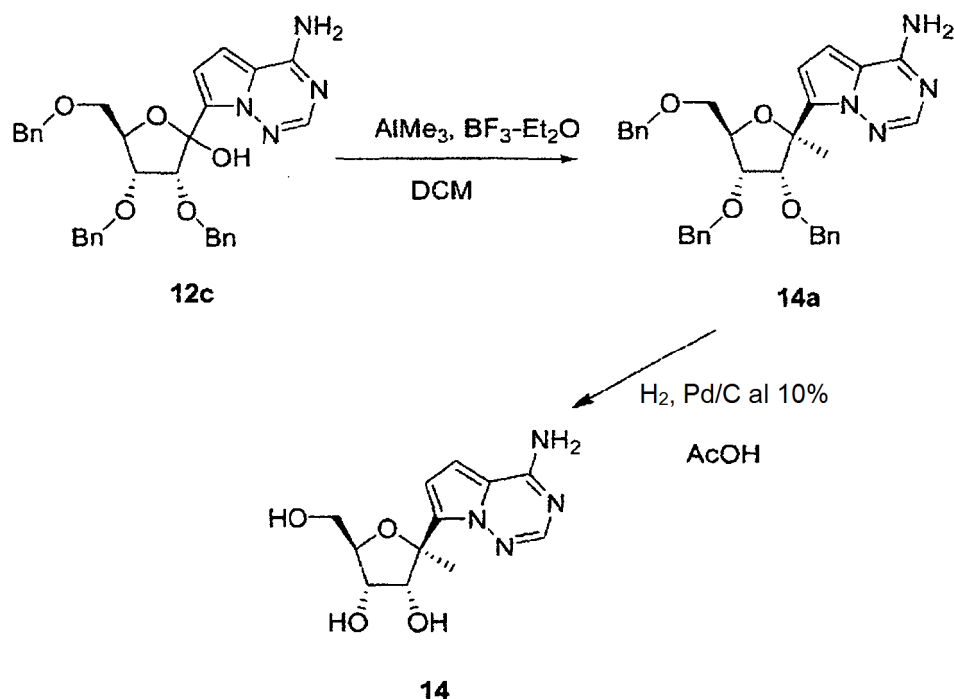


El Compuesto **12c** (0,28 g, 0,51 mmoles) se disolvió en diclorometano anhidro y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cianuro de trimetilsililo (0,35 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió éterato de trifluoruro de boro (50 μ l) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando la reacción estuvo completa por LC/MS, se añadió trietilamina para la interrupción y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en diclorometano y se cargó sobre una columna de gel de sílice. Una mezcla de anómeros se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo al 0-75 % y hexanos; rendimiento del 37 % de **13a**. ^1H RMN (CD_3CN): δ 3,61-3,90 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,30-4,88 (m, 7H), 4,96 (d, 0,5H), 5,10 (d, 0,5H), 6,41 (s, 2H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,39 (m, 13H), 7,86 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H).



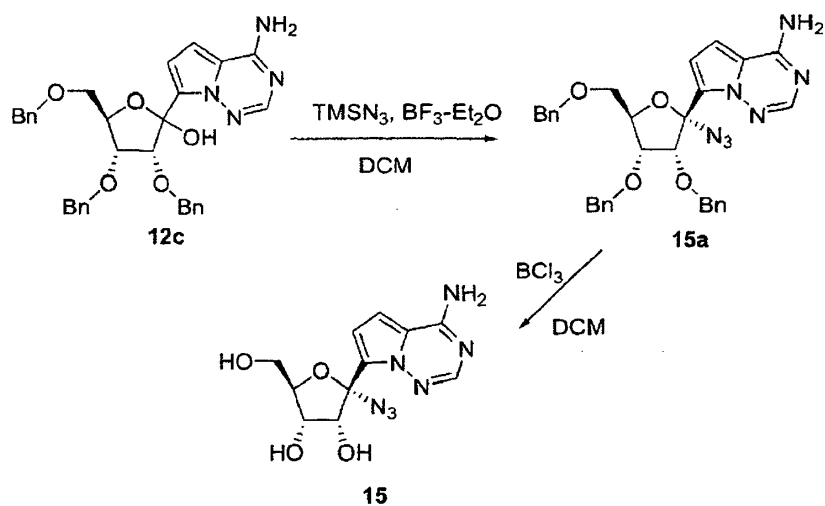
El Compuesto **13a** (0,70 mg, 0,124 mmoles) se disolvió en diclorometano anhidro (2 ml), se puso en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución 1 N de tricloruro de boro en diclorometano (0,506 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Cuando la reacción estuvo completa por LC/MS, se añadió metanol para la interrupción. Se dejó que la reacción se elevase a la temperatura ambiente y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. Los anómeros de producto se purificaron por HPLC prep.; un rendimiento total del 74 %. ^1H RMN del **Compuesto 13** (D_2O): δ 3,65-3,75 (dd, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,29 (c, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,93 (s, 1H). ^1H RMN del otro alfa-anómero (D_2O): δ 3,72-3,93 (dd, 2H), 4,16-4,19 (m, 1H), 4,60-4,62 (m 1H), 5,01 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,28 (d, 1H) 7,96 (s, 1H).

Compuesto 14



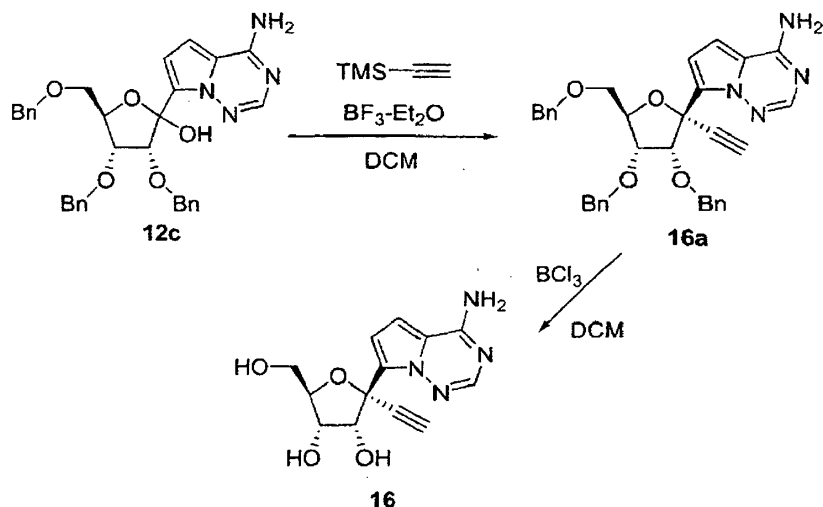
- 5 El Compuesto 14 puede obtenerse a partir de 12c de una manera similar al método usado para sintetizar el Compuesto 4.

Compuesto 15

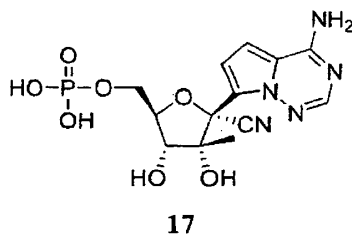


- 10 El Compuesto 15 puede obtenerse a partir de 12c de una manera similar a la descrita en la preparación del Compuesto 13 excepto que se usó TMSN_3 en lugar de TMSCN .

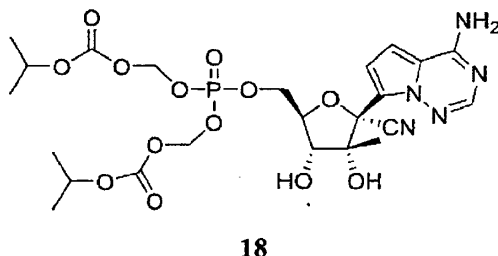
15

Compuesto 16

- 5 El **Compuesto 16** puede obtenerse a partir de **12c** de una manera similar a la descrita en la preparación del **Compuesto 13** excepto que se usó TMS-acetileno en lugar de TMSCN.

Compuesto 17

- 10 Una mezcla de aproximadamente 0,05 mmoles del **Compuesto 5** y aproximadamente 0,5 ml de trimetilfosfato se cierra herméticamente en un recipiente durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas. La mezcla se enfría de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C y se añaden aproximadamente 0,075 mmoles de oxocloruro de fósforo. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, la reacción se interrumpe con
- 15 aproximadamente 0,5 ml de bicarbonato de tetraetilamonio 1 M y la fracción deseada se aísla por cromatografía de intercambio aniónico. Después, las fracciones apropiadas se desalan por cromatografía de fase inversa para dar el **Compuesto 17**.

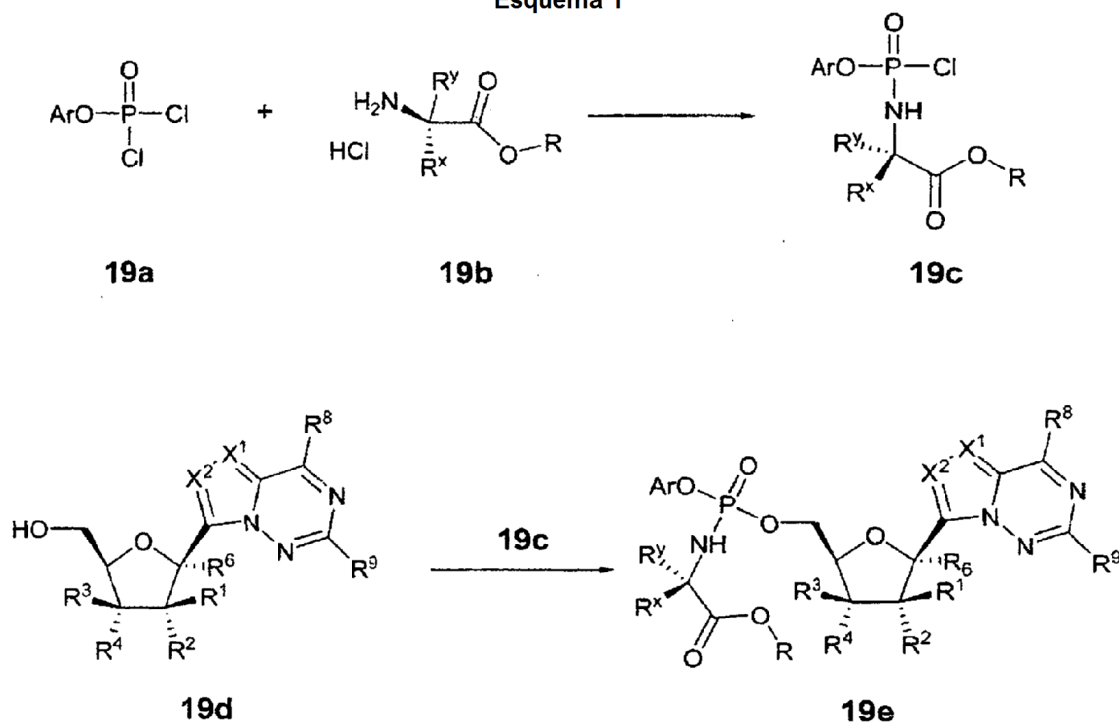
Compuesto 18

- 25 El **Compuesto 17** (aproximadamente 1,19 mmoles se seca sobre pentóxido de fósforo al vacío durante aproximadamente una noche. El material seco se suspende en aproximadamente 4 ml de DMF anhidra y aproximadamente 4,92 mmoles de DIPEA. Se añaden aproximadamente 7,34 mmoles de clorometil carbonato de *iso*-propilo (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8: 557 (1997)) y la mezcla se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. El calentamiento se retira durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas y la reacción se filtra. El filtrado se diluye con agua, el
- 30 **Compuesto 18** se reparte en CH₂Cl₂, la solución orgánica se seca y se evapora, y el residuo se purifica por HPLC de fase inversa para aislar el **Compuesto 18**.

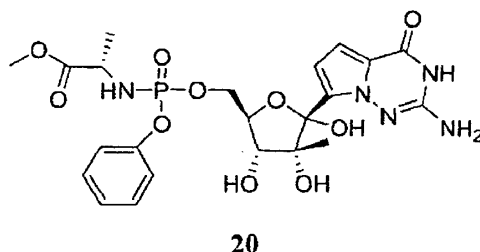
Profármacos Mono Fosforamidato

Los ejemplos no limitantes de profármacos mono-fosforamidato que comprenden la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 1.

5

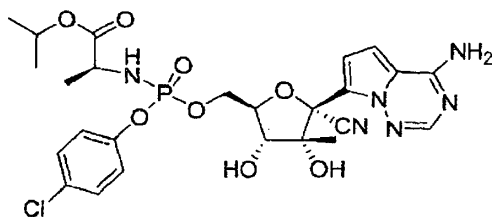
Esquema 1

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

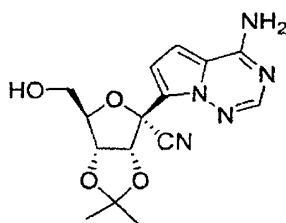
Compuesto 20

Se añaden aproximadamente 3,1 mmoles de metoxianilil fosforocloridato de fenilo (preparado de acuerdo con McGuigan y col., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmoles del **Compuesto 11** y aproximadamente 3,8 mmoles de N-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF. La reacción se agita durante aproximadamente 24 horas y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa para dar el **Compuesto 20**.

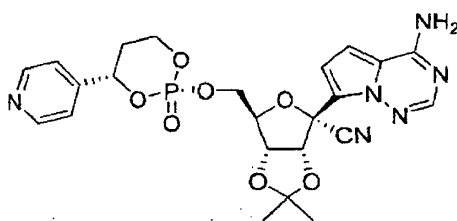
30

Compuesto 21**21**

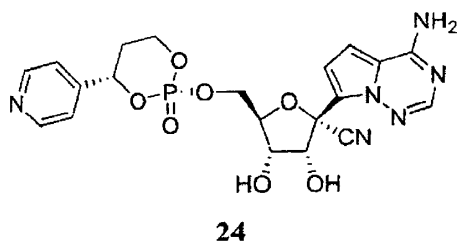
5 Se añaden aproximadamente 3,1 mmoles de 2-propiloxialaninil fosforocloridato de 4-clorofenilo (preparado de acuerdo con McGuigan y col., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmoles del **Compuesto 5** y aproximadamente 3,8 mmoles de N-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF. La reacción se agita durante aproximadamente 24 horas y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa para dar el **Compuesto 21**.

Compuesto 22**22**

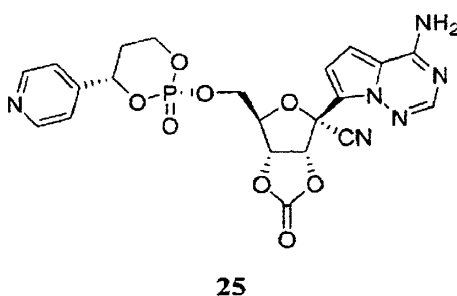
15 Una mezcla de aproximadamente 0,52 mmoles del **Compuesto 13** y aproximadamente 12 ml de acetona seca, aproximadamente 0,7 ml de 2,2-dimetoxipropano y aproximadamente 1,28 mmoles de ácido di-p-nitrofenilfosfórico se agita durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente siete días. La mezcla de reacción se neutraliza con aproximadamente 20 ml de NaHCO₃ 0,1 N y la acetona se evapora. El material deseado se reparte en cloroformo, la solución de cloroformo se seca y el disolvente se evapora. El **Compuesto 22** se purifica del residuo por medios convencionales.

Compuesto 23**23**

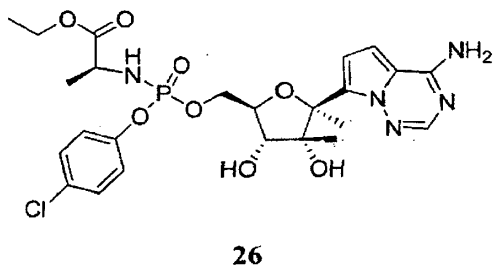
25 Una solución de aproximadamente 0,53 mmoles del **Compuesto 22** en aproximadamente 5 ml de DMF se trata con aproximadamente 1 ml de una solución 1 M de cloruro de *t*-butilmagnesio en THF. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 5 horas, se añade una solución de aproximadamente 0,65 mmoles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

Compuesto 24

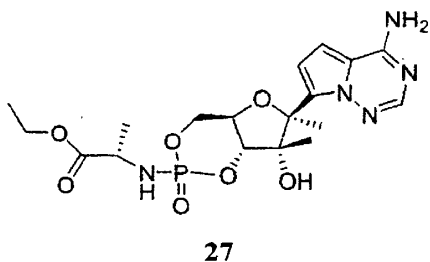
- 5 Una solución de ácido trifluoroacético acuoso aproximadamente el 70 % se enfría a 0 °C y se trata con aproximadamente 0,32 mmoles del **Compuesto 23** durante aproximadamente una a 24 horas. La solución se concentra y el residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 24**.

Compuesto 25

- 10 Una solución de aproximadamente 1,56 mmoles del **Compuesto 24** en aproximadamente 15 ml de THF se trata con aproximadamente 4,32 mmoles de CDI. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, el disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 25**.

Compuesto 26

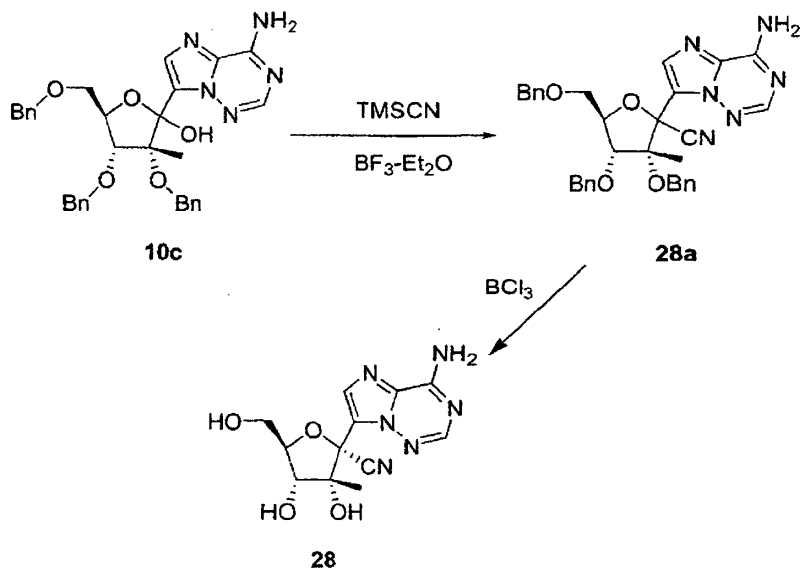
- 20 Se añaden aproximadamente 3,1 mmoles de 2-etoxialaninil fosforocloridato de 4-clorofenilo (preparado de acuerdo con McGuigan y col., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmoles del **Compuesto 4** y aproximadamente 3,8 mmoles de N-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF. La reacción se agita durante aproximadamente 24 horas y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa para dar el **Compuesto 26**.

Compuesto 27

- 30 Una solución de **Compuesto 26** en DMSO se trata con aproximadamente 3 equivalentes molares de *t*-butoxido potásico durante aproximadamente 15 min a 24 horas. La reacción se interrumpe con HCl 1 N y el **Compuesto 27** se

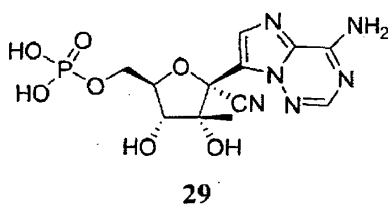
aísla por HPLC de fase inversa.

Compuesto 28



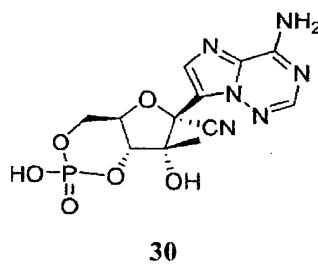
El **Compuesto 28** se prepara de la misma manera que el **Compuesto 5** pero usando el **Compuesto 10c** como un material de partida.

Compuesto 29

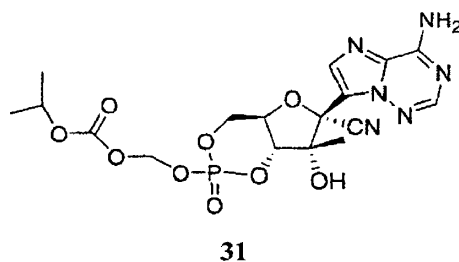


El **Compuesto 29** se prepara de la misma manera que el **Compuesto 17** usando el **Compuesto 28** como un material de partida.

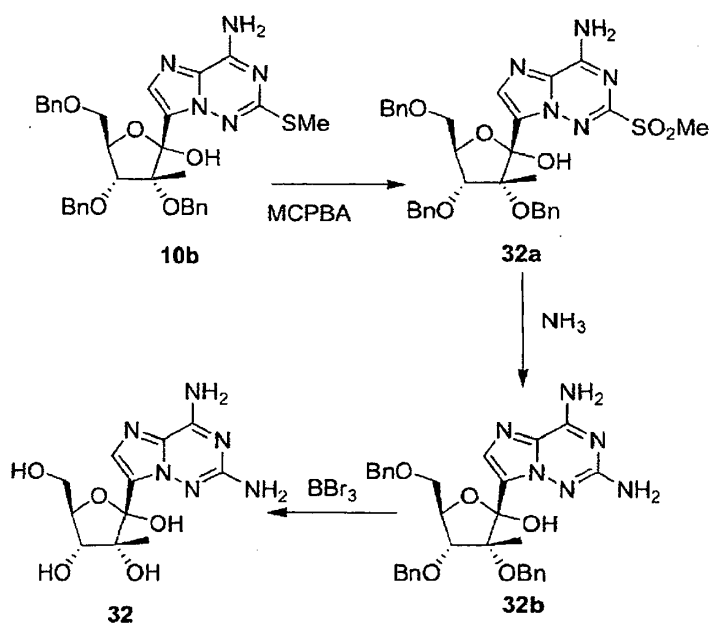
Compuesto 30



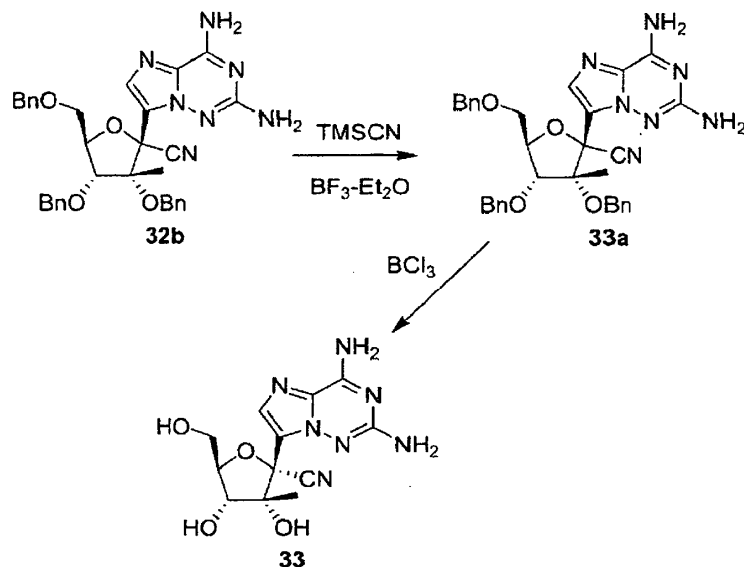
El **Compuesto 30** se prepara tratando el **Compuesto 29** con aproximadamente uno a aproximadamente cinco equivalentes de DCC en piridina y calentando la reacción a reflujo durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El **Compuesto 30** se aísla por HPLC de fase inversa e intercambio iónico convencional.

Compuesto 31

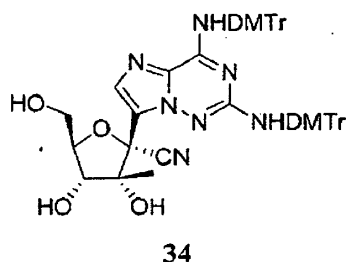
- 5 Una solución de aproximadamente 0,4 mmoles del **Compuesto 30** en aproximadamente 10 ml de DMF se trata con aproximadamente 0,8 mmoles de DIPEA y aproximadamente 0,8 mmoles de isopropil carbonato de clorometilo (documento WO2007/027248). La reacción se calienta de aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 15 min a aproximadamente 24 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por HPLC para dar el **Compuesto 31**.

Compuesto 32

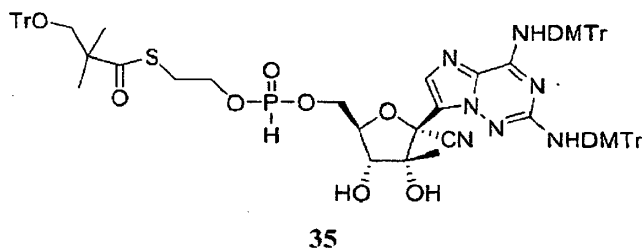
- 15 El **Compuesto 10b** se disuelve en DCM y se trata con aproximadamente dos a aproximadamente cuatro equivalentes molares de MCPBA durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se trata con NaHCO_3 saturado y la solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO_3 saturado y salmuera y se seca sobre MgSO_4 . El disolvente se retira al vacío y la mezcla se purifica por cromatografía para dar **32a**. El **Compuesto 32a** se transfiere a un reactor de bomba de acero, y se enfría a -78 °C. El amoníaco líquido se recoge a -78 °C y se añade al reactor de bomba. El reactor de bomba se cierra herméticamente y se calienta hasta la temperatura ambiente. La mezcla se calienta a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 24 h. El gas se ventila y **32b** se aísla por cromatografía. El **Compuesto 32b** se convierte en el **Compuesto 32** de la misma manera que para la conversión del **Compuesto 2a** en el **Compuesto 2**.

Compuesto 33

- 5 El **Compuesto 32b** se convierte en el **Compuesto 33** de la misma manera que la conversión del **Compuesto 2a** en el **Compuesto 5**.

Compuesto 34

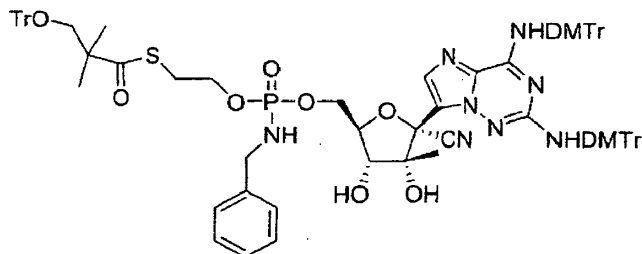
- 10 El **Compuesto 33** (aproximadamente 0,22 mmoles) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 2 ml) y se añade clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,17 ml). La mezcla se agita de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade más cantidad de clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,1 ml) y la reacción se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade secuencialmente cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (aproximadamente 0,66 mmoles) y DMAP (de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,22 mmoles). La mezcla se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade una solución de TBAF (1,0 M, aproximadamente 0,22 ml) en THF y la reacción se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se seca y se concentra. El residuo se purifica cromatografía para proporcionar el **Compuesto 34** que puede ser una mezcla de compuestos mono y di-dimetoxitritilados.

Compuesto 35

- 25 Una mezcla de aproximadamente 1,25 mmoles del **Compuesto 34** y aproximadamente 1,9 mmoles de 2-(2,2-dimetil-3-(tritoloxi)propanoiltio)etil fosfonato de trietilamonio (documento WO2008082601) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 19 ml). Se añade gota a gota cloruro de pivaloilo (aproximadamente 2,5 mmoles) a aproximadamente -30 °C a aproximadamente 0 °C y la solución se agita durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción se diluye con cloruro de metileno y se neutraliza con cloruro de amonio

acuoso (aproximadamente 0,5 M). La fase de cloruro de metileno se evapora, y el residuo se seca y se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 35** que puede ser una mezcla de compuestos mono y di-dimetoxitritilados.

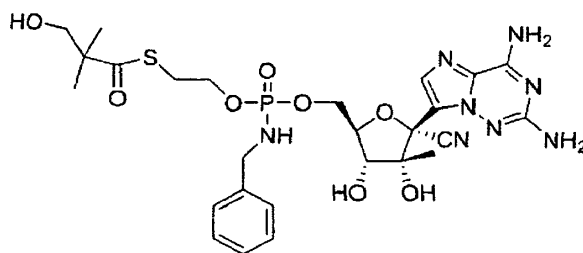
Compuesto 36



36

A una solución de aproximadamente 0,49 mmoles del **Compuesto 35** en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 ml) se le añade gota a gota bencilamina (aproximadamente 2,45 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 36** que puede ser una mezcla de compuestos mono y di-dimetoxitritilados.

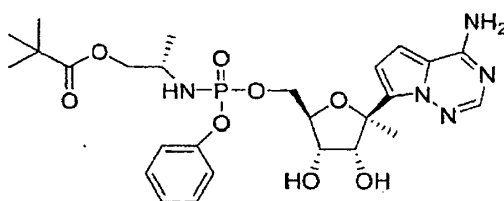
Compuesto 37



37

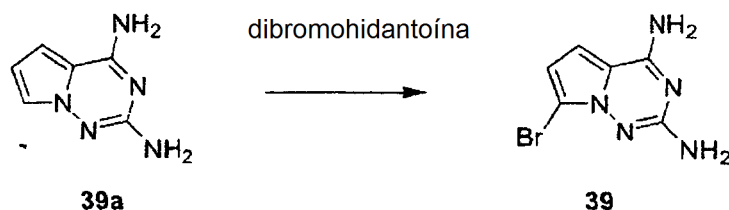
Una solución de aproximadamente 2 mmoles del **Compuesto 36** en cloruro de metileno (aproximadamente 10 ml) se trata con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90 %, aproximadamente 10 ml). La mezcla de reacción se agita de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con etanol, los volátiles se evaporan, y el residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 37**.

Compuesto 38

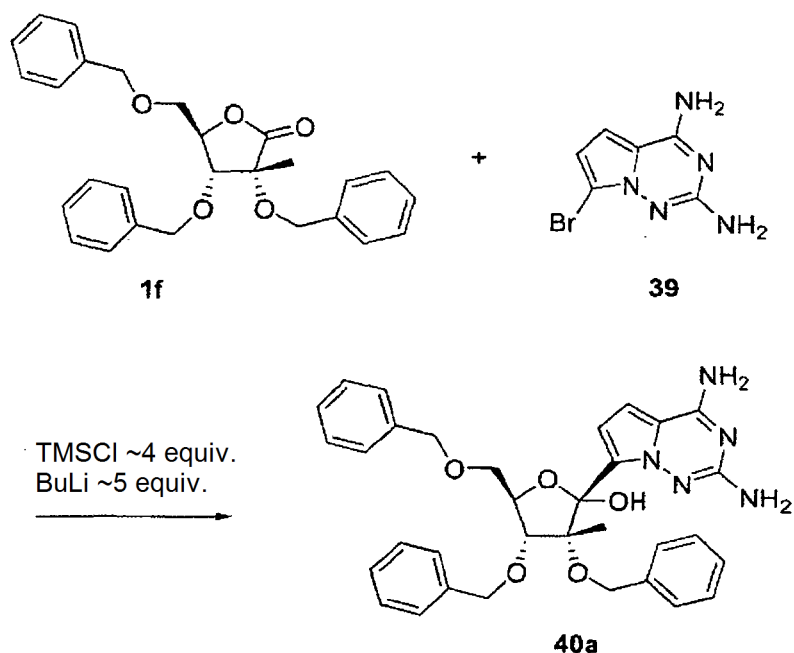


38

El **Compuesto 14** de aproximadamente 90 mM en THF se enfría a aproximadamente -78 °C y se añaden aproximadamente 2,2 a aproximadamente 4,4 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio (aproximadamente 1 M en THF). La mezcla se calienta a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 30 min y se enfría de nuevo a aproximadamente -78 °C. Se añade gota a gota una solución de pivalato de (2*S*)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propilo (documento WO2008085508) (1 M en THF, aproximadamente 2 equivalentes). El enfriamiento se retira y la reacción se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La reacción se interrumpe con agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y se evaporan, y el residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 38**.

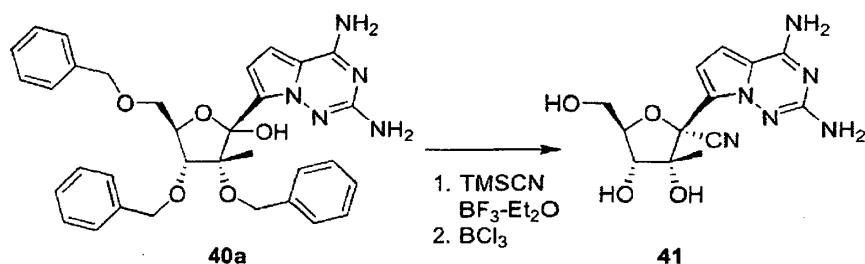
Compuesto 39

- 5 Una solución de aproximadamente una parte del **Compuesto 39a** (Patilo, y col.; Journal of Heterocyclic Chemistry 1994, 31(4), 781-6) en DMF anhidra se enfría a aproximadamente -20 °C y se añaden en porciones aproximadamente 0,5 partes de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Después de aproximadamente 24 horas, se añade una solución acuosa saturada de bisulfito sódico y los sólidos se recogen por filtración. Los sólidos se reparten entre acetato de etilo y carbonato sódico acuoso diluido. La fase orgánica se lava con carbonato sódico diluido,
- 10 después se seca y se concentra para dar el **Compuesto 39**.

Compuesto 40

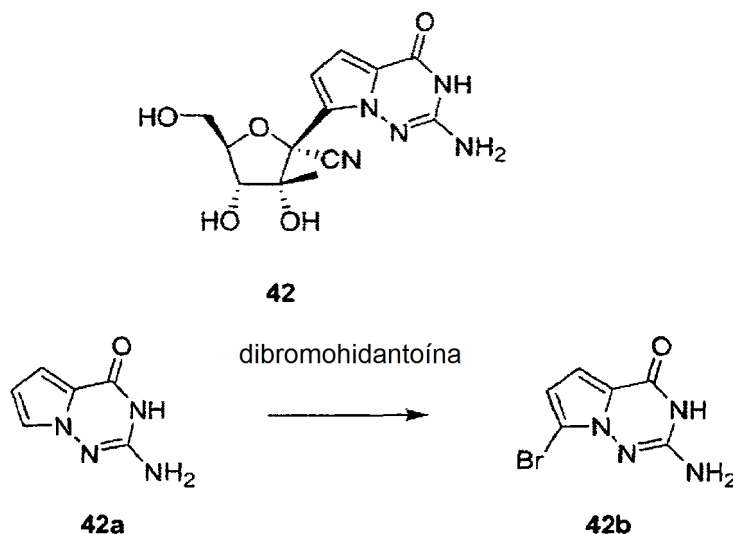
Una solución de una parte de **40a** en diclorometano se enfría de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -70 °C. Se añade una solución 1,0 M de BCl₃ en diclorometano (aproximadamente de 10 a 20 partes) y la reacción se agita durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 horas. Después, se añade una mezcla de piridina y metanol (aproximadamente 1:2) para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se calienta lentamente a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se suspende en hidróxido de amonio aproximadamente al 27 % y se concentra. Este proceso se repite dos veces. El residuo se disuelve de nuevo en metanol y se concentra. Este proceso se repite una vez. El residuo se purifica por RP-HPLC para dar **40**.

Compuesto 41

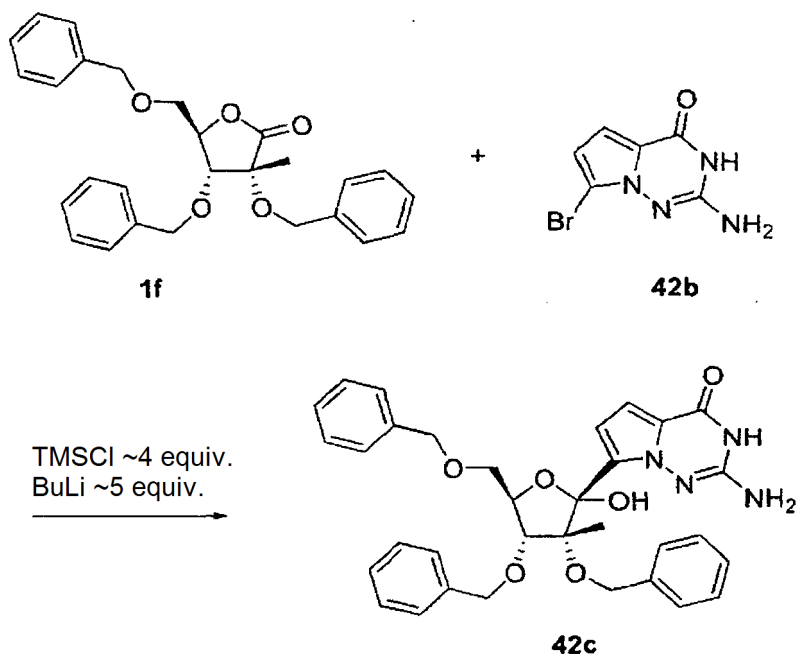


El **Compuesto 41** puede prepararse a partir del **Compuesto 40a** de la misma manera que el **Compuesto 5** se preparó a partir de **Compuesto 2a**.

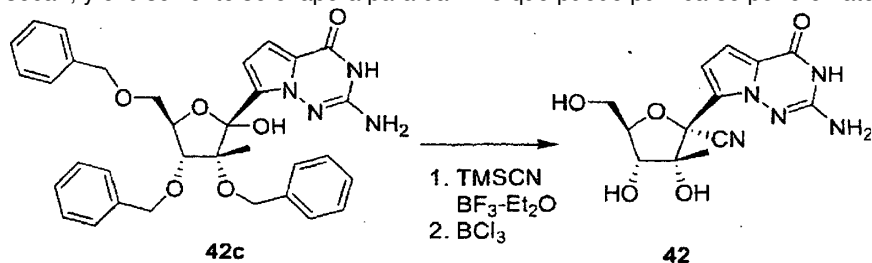
Compuesto 42



Una solución de aproximadamente una parte del **Compuesto 42a** (Patilo, y col.; Journal of Heterocyclic Chemistry 1994, 31(4), 781-6) en DMF anhidra se enfría a aproximadamente -20 °C y se añaden en porciones aproximadamente 0,5 partes de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se añade una solución saturada acuosa de bisulfito y los sólidos se recogen por filtración. Los sólidos se reparten entre acetato de etilo y carbonato sódico acuoso diluido. La fase orgánica se lava con carbonato sódico diluido, después se seca y se concentra para dar el **Compuesto 42b**.

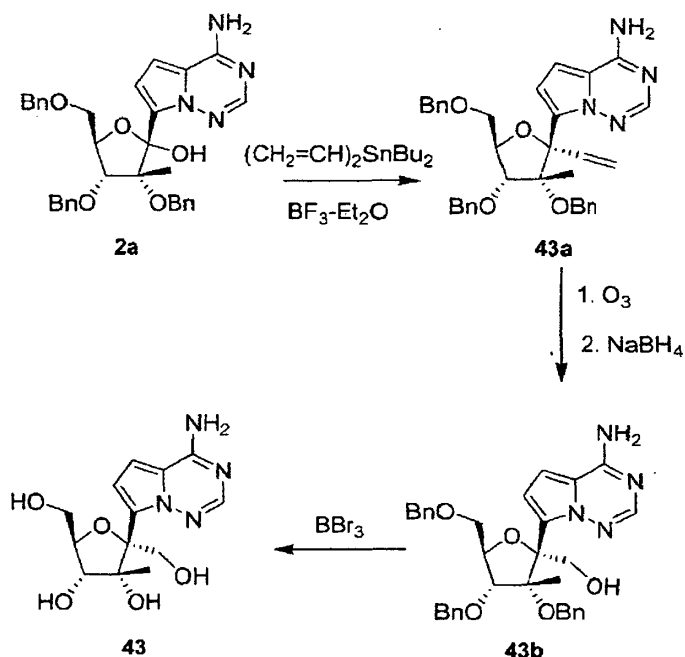


Una solución de aproximadamente una parte de **42b** y aproximadamente cuatro partes de cloruro de trimetilsililo en THF se agita de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente seis horas. La solución se enfría de aproximadamente -70 °C a aproximadamente -100 °C y se añade una solución de aproximadamente cinco partes de butil litio en hexanos. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente tres horas, la reacción se deja calentar a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente tres horas. La reacción se interrumpe con NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con salmuera, se secan, y el disolvente se evapora para dar **42c** que puede purificarse por cromatografía.



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

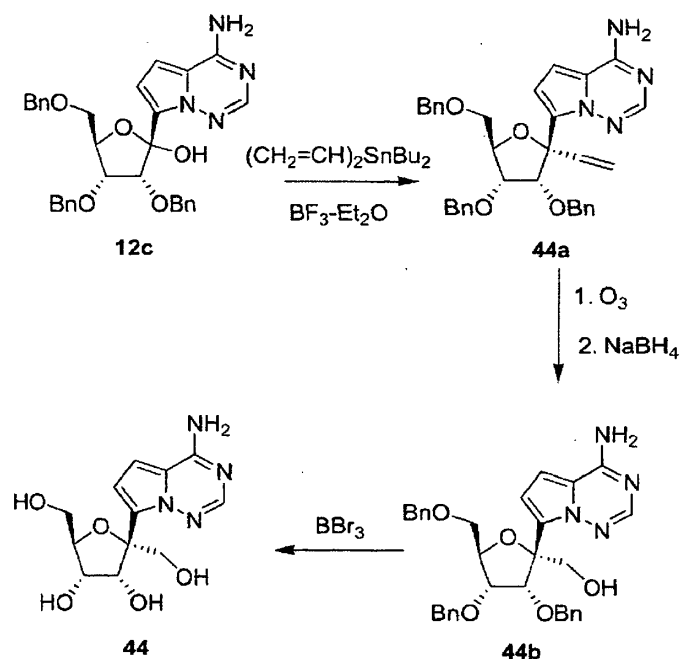
Compuesto 43



- 5 Una solución de una parte del **Compuesto 2a** en CH_2Cl_2 se trata con aproximadamente dos partes de BF_3OEt_2 a aproximadamente -78°C en una atmósfera de argón y aproximadamente tres partes de $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{SnBu}_2$. La temperatura de reacción se eleva gradualmente a ta durante aproximadamente una a cuatro horas. Un tratamiento de extracción habitual seguido de purificación por cromatografía proporcionará el **Compuesto 43a**. El **Compuesto 43a**
- 10 se disuelve en metanol y diclorometano y se enfría a aproximadamente -78°C . Se burbujea ozono en la solución agitada durante aproximadamente 1,5 horas a -78°C . Después, la solución se lava abundantemente con nitrógeno para retirar el ozono. Después, se añade en pequeñas porciones borohidruro sódico (aproximadamente 8 equivalentes) durante aproximadamente 5 minutos a -78°C . Se añade metanol y la reacción se calienta lentamente a aproximadamente 0°C . Después de aproximadamente 1,5 horas, la reacción se interrumpe con una solución saturada de bicarbonato y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan, se filtran y el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 43b**. El
- 15 **Compuesto 43b** puede desbencilarse de la misma manera que el **Compuesto 2a** para dar el **Compuesto 43** que puede purificarse adicionalmente por cromatografía.

Compuesto 44

20



El **Compuesto 44** puede obtenerse de la misma manera que el **Compuesto 43**, partiendo del **Compuesto 12c**.

Actividad antiviral

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

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

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención tras la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar dicha actividad. Normalmente, se aplica uno de los procedimientos de detección descritos anteriormente; sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

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

Ensayo de inmunodetección de *Flavivirus* basado en células

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

Ensayo del efecto citopático de *Flavivirus* basado en células

50 Para las pruebas contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tripsinizan células BHK21 y se diluyen hasta una concentración de 4×10^5 células/ml en medios RPMI-1640 complementado con SBF al 2 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Para las pruebas contra el virus del dengue, se tripsinizan células Huh/ y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM complementado con SBF al 5 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se disponen 50 microlitros de suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en una placa basada en polímero PIT de fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Se cultivan las células durante la noche en medio de cultivo a 37 °C, CO₂ al 5 % y, a continuación, se infectan con virus del Nilo Occidental (por ejemplo, cepa 8956) o virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, cepa Nakayama) a una Mdl = 0,3, o con el virus del dengue (por ejemplo, cepa DEN-2 NGC) a una Mdl = 1, en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de prueba. Se vuelven a incubar las placas que contienen el virus y los compuestos a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 72 horas. Al final de la incubación, se añaden 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ a cada pocillo. Se mezclan los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. Se registra la lectura de la luminiscencia con un lector de placas. Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

Actividad antiviral en un modelo murino de infección por dengue.

Los compuestos se analizan *in vivo* en un modelo murino de infección por el virus del dengue (Schul et al., J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Se introducen ratones AGL 129 de seis a diez semanas de vida (B & K Universal Ltd., Hill, Reino Unido) en jaulas ventiladas. Se inyectan intraperitonealmente 0,4 ml de suspensión del virus del dengue 2 TSV01 a los ratones. Se extraen muestras de sangre mediante punción retro-orbital bajo anestesia con isoflurano. Se recogen las muestras de sangre en tubos que contienen citrato de sodio a una concentración final del 0,4 % y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6000 g para obtener plasma. Se diluye el plasma (20 microlitros) en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congelan rápidamente en nitrógeno líquido para el análisis de las placas de ensayo. El plasma restante se reserva para la determinación del nivel de citocinas y proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia del dengue que aumenta durante varios días, alcanzando un máximo al tercer día de la infección.

Para analizar la actividad antiviral, se disuelve un compuesto de la invención en vehículo líquido, por ejemplo, etanol al 10 %, PEG 300 al 30 % y D5W al 60 % (dextrosa al 5 % en agua); o HCl 6N (1,5 eq.):NaOH 1N (pH ajustado hasta 3,5): tampón de citrato 100 mM, pH 3,5 (0,9 % v/v; 2,5 % v/v; 96,6 % v/v). Se dividen treinta y seis ratones AG129 de 6-10 semanas de vida en seis grupos de seis ratones cada uno. Se infectan todos los ratones con el virus del dengue según lo descrito anteriormente (día 0). El grupo 1 recibe una dosis por sonda oral de 200 ml/ratón de 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez temprano en la mañana y una vez por la tarde) durante tres días consecutivos comenzando en el día 0 (primera dosis justo antes de la infección por dengue). Los grupos 2, 3 y 4 reciben la dosis de 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente, de la misma manera. Se puede usar un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-3,4-diol, administrado por sonda oral de 200 microlitros/ratón de la misma manera que los grupos anteriores. Un grupo adicional se trata sólo con vehículo líquido.

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

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

Determinación de la CI_{50} del VHC

Protocolo de ensayo: se preparó un ensayo de la polimerasa NS5B (40 μ l) mediante la adición de 28 μ l de mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50mM a pH 7,5, KCl 10 mM, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1mM, EDTA 10 mM, 4 ng/ μ l de molde de ARN y polimerasa NS5b Δ 21 del VHC 75nM) a placas de ensayo, seguidos de 4 μ l de dilución del compuesto. Se preincubaron la polimerasa y el compuesto a 35 °C durante 10 minutos antes de la adición de 8 μ l de mezcla de sustrato de nucleótido (nucleótido competitivo marcado con 33P- α a K_M y 0,5 mM de los otros tres nucleótidos). Se cubrieron las placas de ensayo y se incubaron a 35 °C durante 90 min. Se filtraron las reacciones a través de placas filtrantes de DEAE-81 de 96 pocillos al vacío. A continuación, se lavaron las placas filtrantes al vacío con múltiples volúmenes de $NaHPO_4$ 0,125M, agua y etanol para retirar el marcador no incorporado. Entonces, se contaron las placas en TopCount para evaluar el nivel de la síntesis de producto frente a controles de fondo. El valor de CI_{50} se determinó con el programa de ajuste Prism.

Preferiblemente, los compuestos descritos en la presente memoria inhibieron la polimerasa NS5b con CI_{50} menores de 1.000 μ M, más preferiblemente, menores de 100 μ M, y lo más preferiblemente, menores de 10 μ M. Por ejemplo, el compuesto 17 tiene una CI_{50} menor de 1 μ M.

Determinación de la CE_{50} del VHC

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

Los ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de Fórmula I-III se muestran en la siguiente Tabla que se presenta a continuación, en la que A representa una CE_{50} inferior a 1 μ M, representa una CE_{50} entre 1 y 10 μ M y C representa una CE_{50} entre 10 y 100 μ M.

Ejemplo nº	CE ₅₀ , µM
2	C
3	C
4	C
5	C
6	A
12	B
13	B

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

Análisis de la citotoxicidad de cultivos celulares (determinación de la CC50):

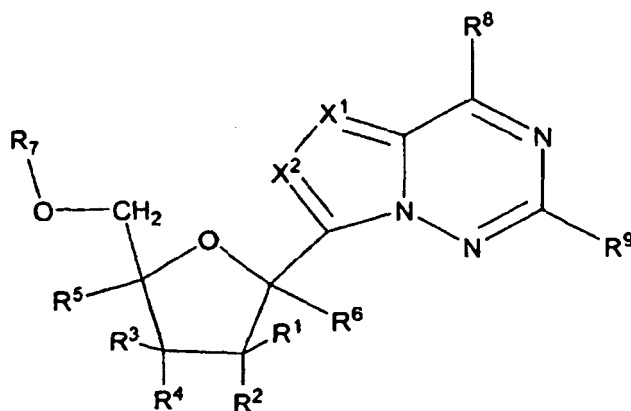
- 5 El análisis se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos analizados usando un sustrato metabólico.

Protocolo del análisis para la determinación de CC50:

- 10 1. Mantener células MT-2 en medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 5 % y antibióticos.
 2. Distribuir las células en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl de medio por pocillo) y añadir diversas concentraciones de los compuestos de prueba por triplicado (100 µl/pocillo). Incluir un control sin tratamiento.
 3. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
 4. Preparar solución de XTT (6 ml por cada placa de ensayo) a oscuras a una concentración de 2 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua a 55 °C durante 5 min. Añadir 50 µl
 15 de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución de XTT.
 5. Retirar 100 µl de medio de cada pocillo de la placa de ensayo y añadir 100 µl de la solución de sustrato de XTT por pocillo. Incubar a 37 °C durante de 45 a 60 min en una incubadora de CO₂.
 6. Añadir 20 µl de Triton X-100 al 2 % por pocillo para detener la conversión metabólica del XTT.
 20 7. Leer la absorbancia a 450 nm restando el fondo a 650 nm.
 8. Representar el porcentaje de absorbancia con respecto al control no tratado y estimar el valor de CC50 como la concentración de fármaco resultante en una inhibición del crecimiento celular del 50 %. Se supone que la absorbancia es directamente proporcional al crecimiento celular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

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

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 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, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8);

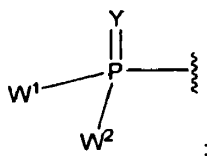
o cualesquiera dos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un doble enlace;

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), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo (C_1-C_8) o R^6 y cualquiera de R^1 o R^2 cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

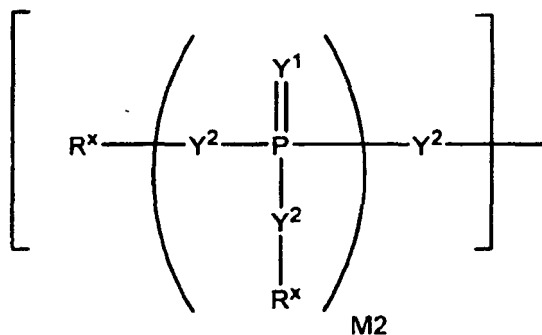
cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), aril-alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con cualquiera de R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o cada uno de W^1 y W^2 es, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:

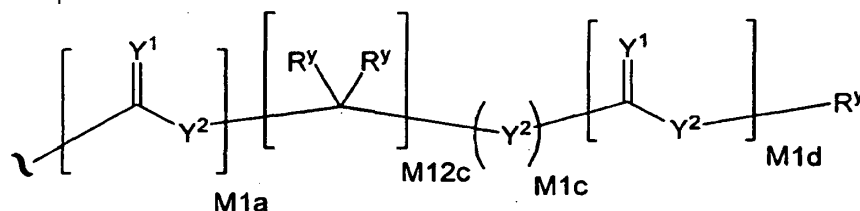


Fórmula Ia

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 Y³ 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(=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 juntos, 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, heterocíclico C₂-C₂₀, heterocíclico C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

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 sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y;

cada X¹ o X² es independientemente C-R¹⁰ o N;

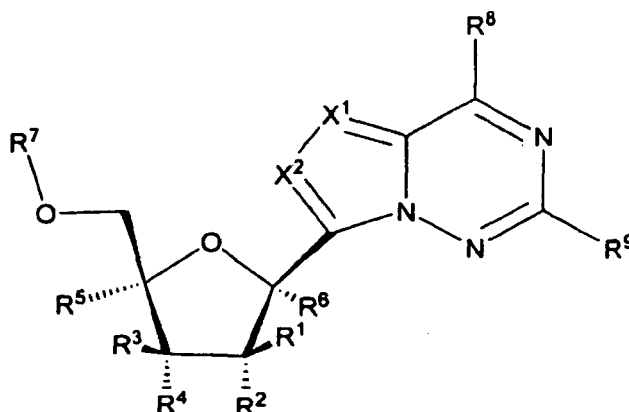
cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), aril-alquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹.

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o aril-alquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NR^a;

en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) o aril-alquilo (C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ u OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dicho alquilo (C₁-C₈) se reemplaza opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula II



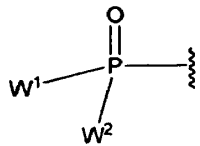
Fórmula II

en la que X² es C-R¹⁰ y cada Y e Y¹ es O.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} .

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^9 es H o $NR^{11}R^{12}$.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^7 es H o



6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^6 es OR^a , N_3 , halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo o etinilo sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X^2 es C-H y cada uno de R^3 y R^5 es H.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que al menos uno de R^2 o R^4 es OR^a .

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que X^1 es N o C- R^{10} , en donde R^{10} es H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que cada uno de R^2 y R^4 es OR^a .

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R^2 y R^4 son OH.

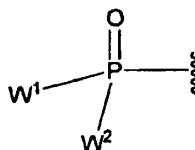
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que X^1 es N.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que X^1 es C-H.

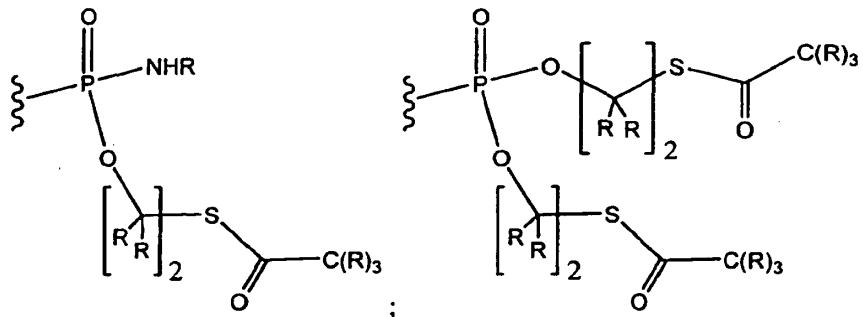
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^1 es H, metilo, CH_2OH , CH_2F , etenilo o etinilo.

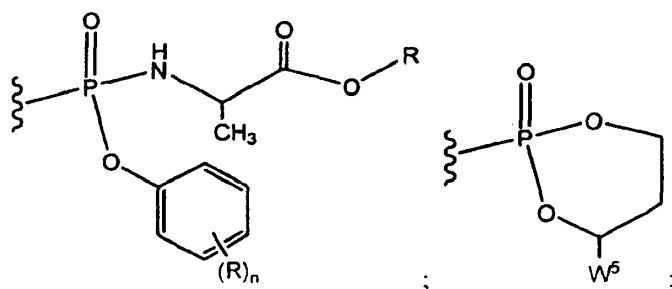
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que cada uno de W^1 y W^2 es, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que

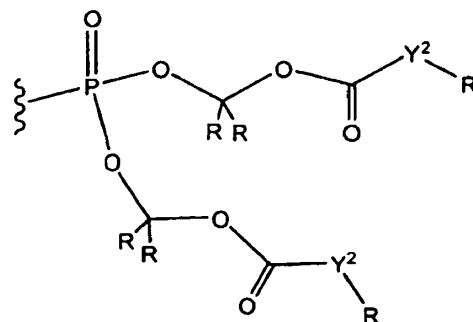


se selecciona entre





0

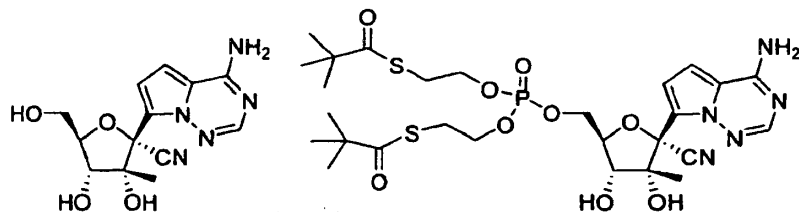
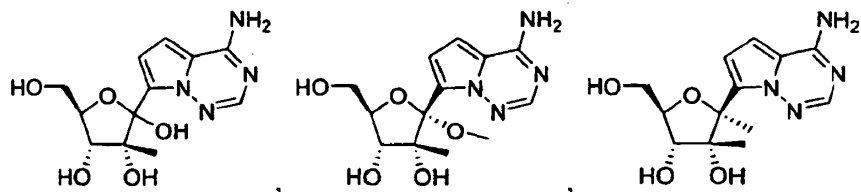


en la que Y^2 es, independientemente, un enlace, O o CR_2 .

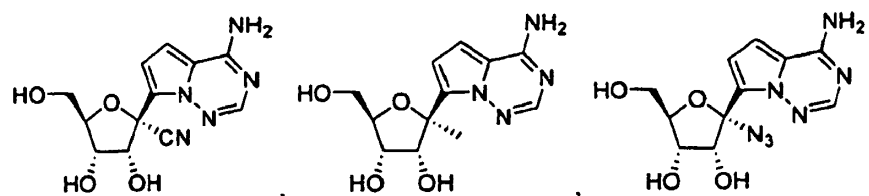
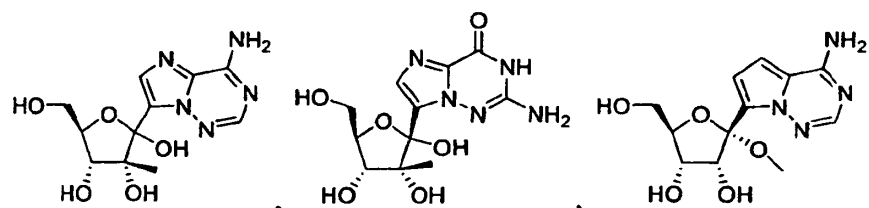
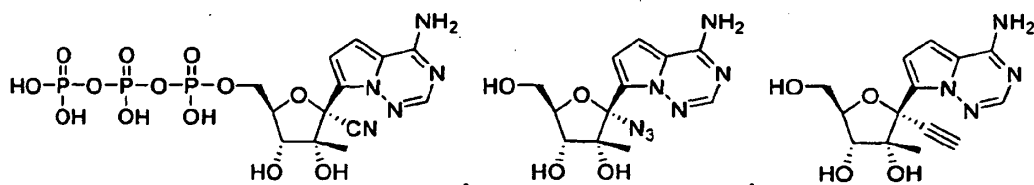
5

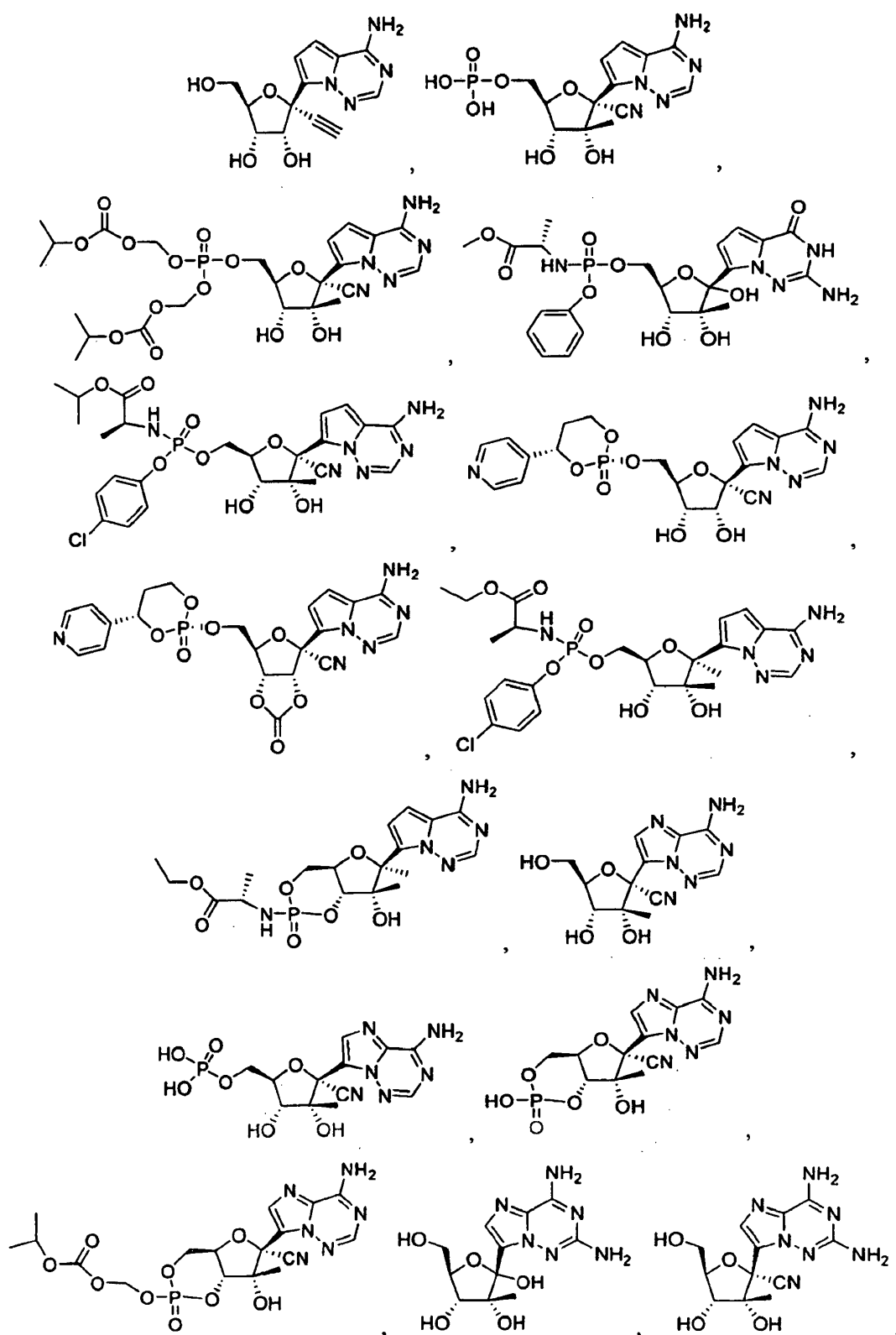
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^7 es H.

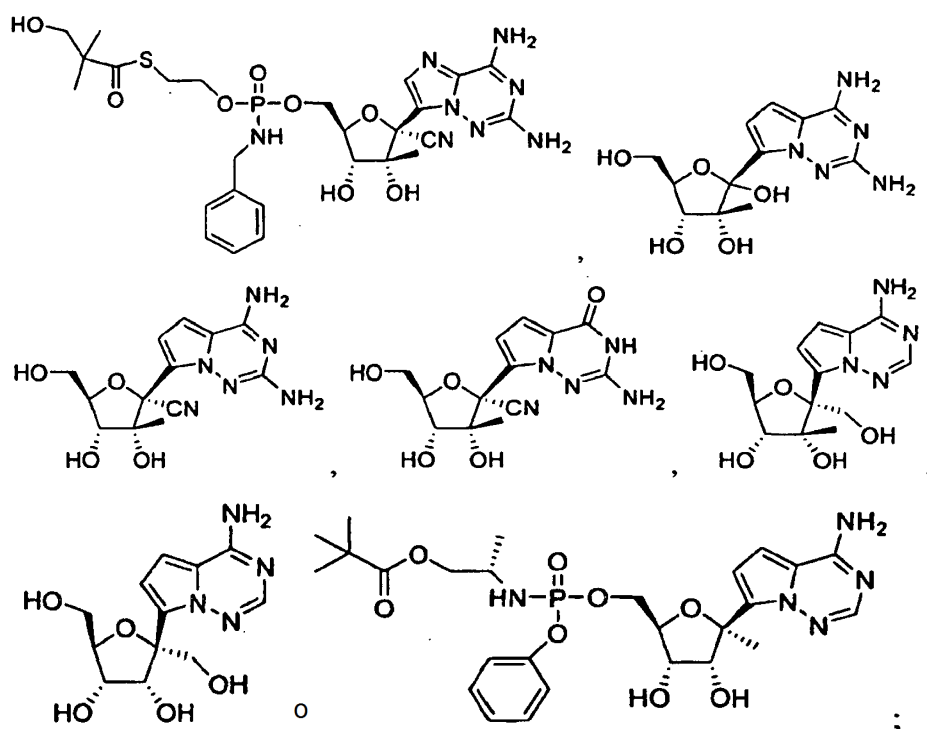
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



10







o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 que está en la forma de un racemato, enantiómero, diastereoisómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo o en forma amorfa.
- 10 20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
- 15 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en la que dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la polimerasa NS5b, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleosídicos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.
- 20 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en la inhibición de la polimerasa del VHC o para tratar una infección viral causada por un virus de la familia *Flaviviridae*.
24. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la infección viral está causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Kunjin, el virus de la encefalitis de Murray Valley, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C.
- 25 25. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la infección viral está causada por el virus de la hepatitis C.
- 30 26. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24-25 que comprende además administrar al menos un agente terapéutico adicional.
- 35 27. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la polimerasa NS5b, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleosídicos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.