

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 651**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2010 PCT/US2010/049471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11035231**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2010 E 10763083 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2480552**

54 Título: **Análogos de carbanucleósido 2' -fluorosustituidos para tratamiento antiviral**

30 Prioridad:

21.09.2009 US 244297 P

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

01.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHO, AESOP;
KIM, CHOUNG, U.;
METOBO, SAMUEL, E.;
RAY, ADRIAN, S. y
XU, JIE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 614 651 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 carbanucleósido 2' -fluorosustituídos para tratamiento antiviral

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere generalmente a compuestos con actividad antiviral, más particularmente a nucleósidos activos frente a infecciones por *Flaviviridae* y lo más particularmente a inhibidores de ARN polimerasa dependiente de 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 hepadnavirus (Calisher, *et al.*, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los pestivirus causan numerosas enfermedades animales económicamente importantes tales como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, cólera porcino) y la enfermedad de la frontera ovina (BDV), su importancia en la enfermedad humana se caracteriza peor (Moennig, V., *et al.*, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los flavivirus son responsables de enfermedades humanas importantes tales como fiebre del dengue y fiebre amarilla mientras que los hepadnavirus causan infecciones por el virus de la hepatitis C en seres humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen virus del Nilo Occidental (WNV) virus de la encefalitis Japonesa (JEV), virus de la encefalitis por garrapatas, el virus de Junjin, encefalitis de Murray Valley, encefalitis de St Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y virus de Zika. Combinadas, las infecciones de la familia de virus *Flaviviridae* causan mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas importantes a nivel mundial. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por virus *Flaviviridae*.

25

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de enfermedad hepática crónica a nivel mundial (Boyer, N. *et al.* J Hepatol. 32:98-112, 2000) de modo que un centro de atención considerable de la investigación antiviral actual se dirige hacia el desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones crónicas por 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). Se revisan diversos tratamientos para VHC por Bymock *et al.* en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000).

30

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

35

40

En la actualidad, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo de nucleósido, e interferón-alfa (α) (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 considerable, y se conoce que induce anemia. Se ha informado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el control de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., *et al.* Drugs 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes infectados con algunos genotipos muestran un beneficio persistente cuando se da este tratamiento. Otros documentos de solicitud de patente que desvelan el uso de análogos de nucleósido para tratar el virus de la hepatitis C incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105, WO 2006/065335 y WO 2008/141079 pero aún no se encuentran disponibles para los pacientes tratamientos adicionales para infecciones por VHC.

45

50

La curación virológica de los pacientes con infección por VHC crónica es difícil de conseguir debido a la enorme cantidad de producción diaria de virus en los pacientes infectados crónicamente y a la capacidad de mutación altamente espontánea del virus VHC (Neumann, *et al.*, Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, *et al.*, Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, *et al.*, Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, *et al.*, J. Virol. 1992, 66, 3225-9). Se ha mostrado que los análogos de nucleósido antivirales experimentales inducen mutaciones variables en el virus del VHC tanto *in vivo* como *in vitro* (Migliaccio, *et al.*, J. Biol. Chem. 2003, 926; Carroll, *et al.*, Antimicrobial Agents Chemotherapy 2009, 926; Brown, A. B., Expert Opin. Investig. Drugs 2009, 18, 709-725). Por lo tanto, se necesitan urgentemente fármacos que tengan propiedades antivirales mejoradas, particularmente actividad mejorada frente a cepas de virus resistentes; biodisponibilidad oral mejorada; menores efectos secundarios no deseados y semivida *in vivo* eficaz prolongada (De Francesco, R. *et al.* (2003) Antiviral Research 58:1-16).

55

60

Se han desvelado ciertos ribósidos de las bases nitrogenadas pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina en Carbohydrate Research 2001, 331 (1), 77-82; Nucleosides & Nucleotides (1996), 15(1-3), 793-807; Tetrahedron Letters (1994), 35(30), 5339-42; Heterocycles

65

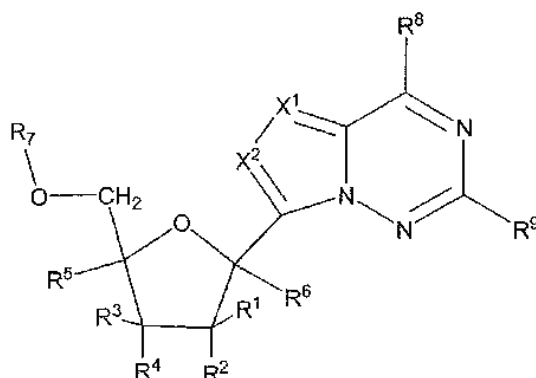
(1992), 34(3), 569-74; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 3, 621-30; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 2, 229-38; el documento de Patente WO 2000056734; Organic Letter (2001), 3(6), 839-842; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 20, 2929-2936; y J. Med. Chem. 1986, 29(11), 2231-5. Sin embargo, estos compuestos no se han desvelado como útiles para el tratamiento de VHC.

Se han desvelado ribósidos de las bases nitrogenadas pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo con actividad antiviral, anti-VHC, y anti-RdRp por Babu, Y. S., documentos de Patente WO2008/089105 y WO2008/141079; Cho, *et al.*, documento de Patente WO2009/132123 y Francom, *et al.*, documento de Patente WO2010/00287. Butler, *et al.*, documento de Patente WO2009/132135, han desvelado nucleósidos antivirales de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo en los que la posición 1' del azúcar de nucleósido está sustituida.

Sumario de la invención

Se proporcionan compuestos que inhiben virus de la familia *Flaviviridae*. La invención también comprende compuestos de Fórmula I que inhiben polimerasas de ácido nucleico víricas, particularmente ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC (RdRp), en lugar de las polimerasas de ácido nucleico celulares. Los compuestos de Fórmula I se han descubierto para ser eficaces frente a cepas tanto de tipo salvaje como mutantes S282T del virus VHC. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I es útil para tratar infecciones de *Flaviviridae* en seres humanos y otros animales.

En una realización, se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

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

R¹ es alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo sustituido (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈);

R² es F;

cada 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 sustituido (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alqueno sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₈), o arilalquilo (C₁-C₈);

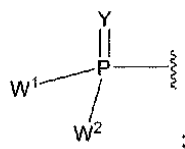
o dos cualesquiera de R³, R⁴ o R⁵ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman conjuntamente son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono de anillo a los que están unidos forman un doble enlace;

R⁶ es H, 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 sustituido (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alqueno sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₈), o arilalquilo (C₁-C₈);

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

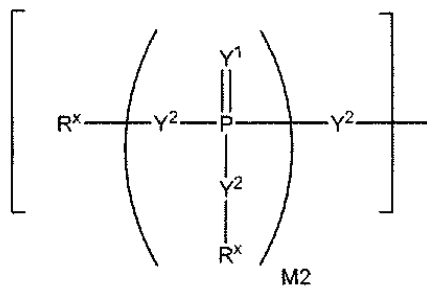
cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(ORⁿ), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(ORⁿ), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², o



cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), o N-NR₂;

W¹ y W², cuando se toman conjuntamente, son -Y³(C(R¹)₂)₃Y³-; o uno de W¹ o W² junto con cualquiera de R³ o R⁴ es -Y³- y el otro de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

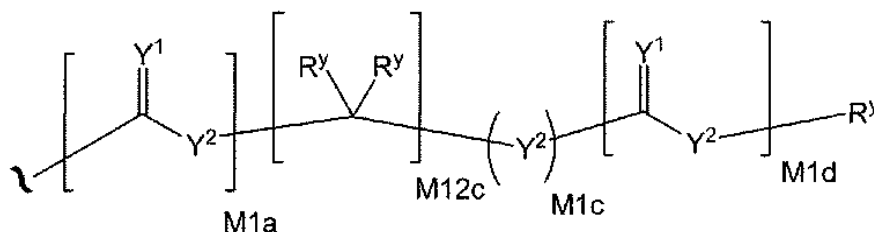
en la que:

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

cada Y³ es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

cada R^x es independientemente R^y o las fórmulas:



en las 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 conjuntamente, 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 sustituido (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alqueno sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, arilo sustituido C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo sustituido C₂-C₂₀, 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=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)-NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbocicliclalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

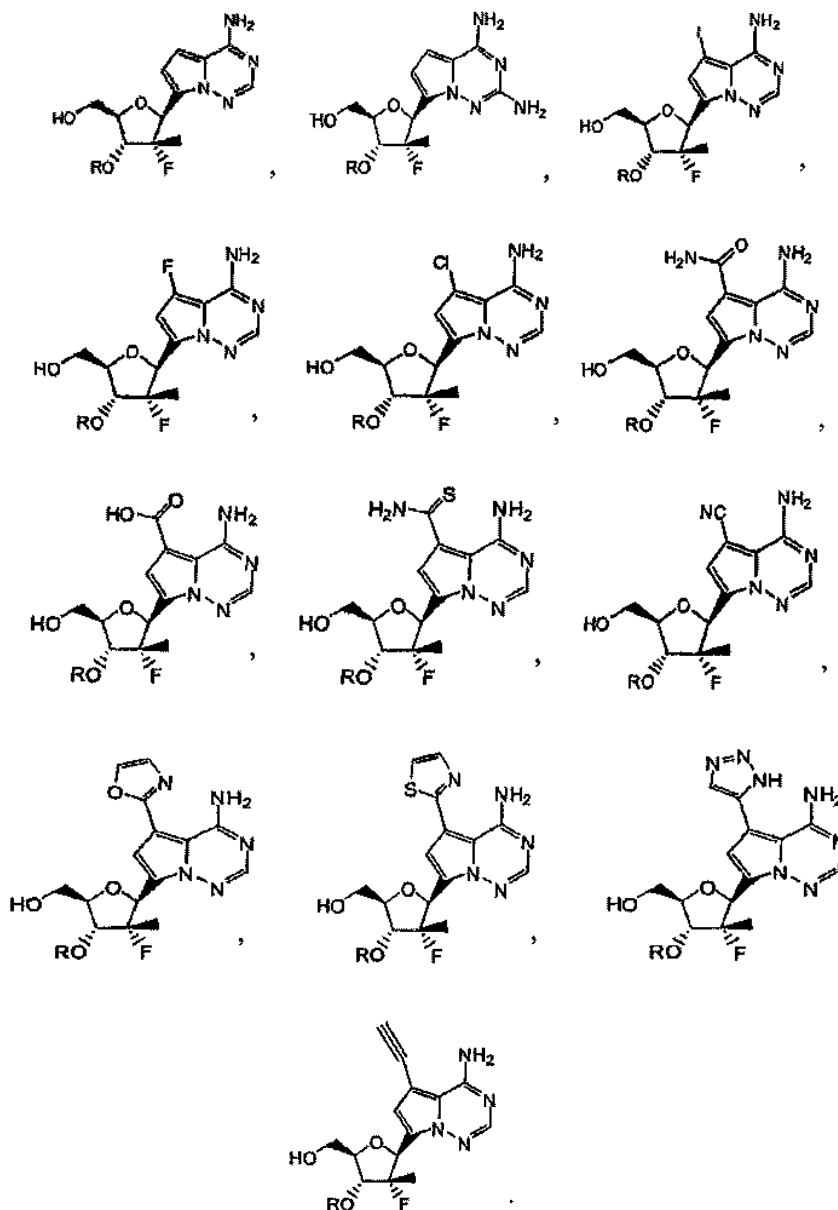
cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈),

carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a-;

en la que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) de cada R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² está opcionalmente sustituido, independientemente, con uno o más halo, hidroxilo, 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 dicho alquilo (C₁-C₈) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a-,

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas en las que R es H:



o

En otra realización, se proporcionan 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 otra realización, se proporcionan nuevos compuestos de Fórmula I con actividad frente a virus *Flaviviridae* infecciosos. Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN viral y de ese modo inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal como hepatitis C.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden 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.

5 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 farmacéuticamente aceptable, solvato, o éster del mismo; y

10 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes anti-fibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar VHC; o mezclas de los mismos.

También se desvela un método para inhibir polimerasa de VHC, que comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo.

También se desvela un método para inhibir polimerasa de VHC, que comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

25 También se desvela 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 entre el grupo que consiste en virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis Japonesa, virus de la encefalitis por garrapatas, virus de Junjin, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus de la encefalitis de St Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus de Zika y virus de la Hepatitis C; por administración a un sujeto con necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se desvela un método para tratar VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo.

También se desvela un método para tratar VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

40 También se desvela 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 o formulación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-VHC.

También se desvela un método para inhibir VHC, que comprende administrar a un mamífero infectado con VHC una cantidad de un compuesto de Fórmula I, eficaz para inhibir la replicación del VHC en las células infectadas de dicho mamífero.

50 En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales de *Flaviviridae*. En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección viral de *Flaviviridae*. En una realización, la infección viral de *Flaviviridae* es infección por VHC aguda o crónica. En una realización de cada aspecto del uso y el compuesto, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas virales o la eliminación de ARN en el paciente.

También se desvelan procesos y nuevos compuestos intermedios desvelados en el presente documento que son útiles para preparar compuestos de Fórmula I de la invención.

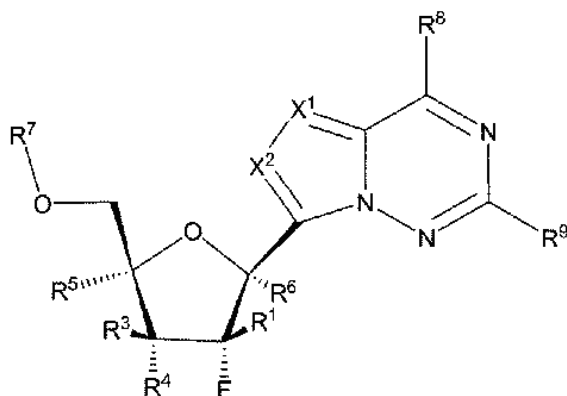
60 También se desvelan y proporcionan métodos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización, y ensayo de los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

65 En lo sucesivo se hará referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, algunos ejemplos de las cuales se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá junto con las

realizaciones enumeradas, se ha de entender que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención incluya todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que se pueden incluir dentro del ámbito de la presente invención.

5 En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I están representados por la Fórmula II:



Fórmula II

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

10 R^1 es alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alqueno sustituido (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alquino sustituido (C_2-C_8), o arilalquilo (C_1-C_8);

15 cada 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 sustituido (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alqueno sustituido (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alquino sustituido (C_2-C_8), o arilalquilo (C_1-C_8);

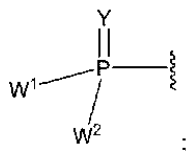
o dos cualesquiera de R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono adyacentes cuando se toman conjuntamente son - $O(CO)O$ - o cuando se toman junto con los átomos de carbono de anillo a los que están unidos forman un doble enlace;

20 R^6 es H, 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 sustituido (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alqueno sustituido (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alquino sustituido (C_2-C_8), o arilalquilo (C_1-C_8);

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

25 cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), 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 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

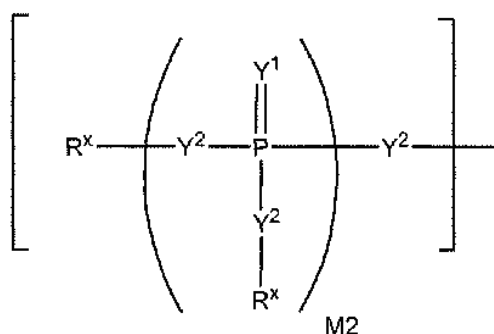
R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



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

W^1 y W^2 , cuando se toman conjuntamente, 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 W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de

Fórmula Ia:

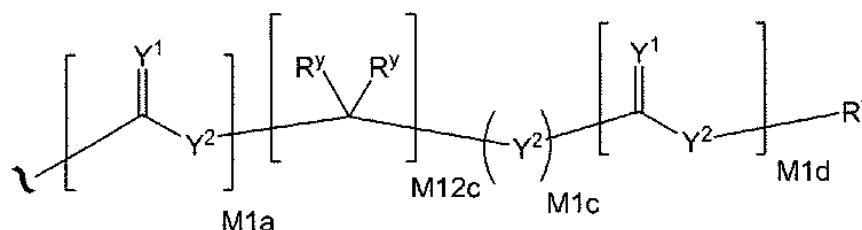


Fórmula Ia

en la que:

- 5 cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, ⁺N(4)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂;
 cada Y³ es independientemente O, S, o NR;
 M2 es 0, 1 o 2;
 cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:

10



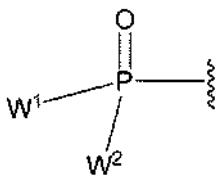
en la que:

- 15 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, -
 20 ⁺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 conjuntamente, 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 sustituido (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈),
 alquenilo sustituido (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alquinilo sustituido (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, arilo sustituido
 25 C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo sustituido C₂-C₂₀, 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), -
 30 CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈),
 alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (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=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -
 35 C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;
 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈),
 carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -
 C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un
 40 nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un
 átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado
 con -O-, -S- o -NR^a-;
 en la que cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) de cada R¹, R³,
 R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² está opcionalmente sustituido, independientemente, 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 dicho

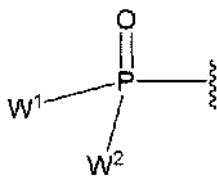
otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueniilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueniilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra realización de las Fórmulas II, R⁶ es CN, OR^a o CH₃. En otro aspecto de la presente realización R⁶ es CN. En otro aspecto de la presente realización R⁶ es OR^a. En otro aspecto de la presente realización R⁶ es OH. En otro aspecto de la presente realización R⁶ es CH₃. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es H u OR^a. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a y R¹ es alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈). En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a y R¹ es alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈). En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a y R¹ es alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a y R¹ es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a, R¹ es alquilo (C₁-C₈) y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a, R¹ es alquilo (C₁-C₈) y R⁶ es CN, OH, o CH₃. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH, o CH₃. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OH y R¹ es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OH, R¹ es alquilo (C₁-C₈) y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OH, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OH, R¹ es alquilo (C₁-C₈) y R⁶ es CN, OH, o CH₃. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es OH, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH, o CH₃.

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

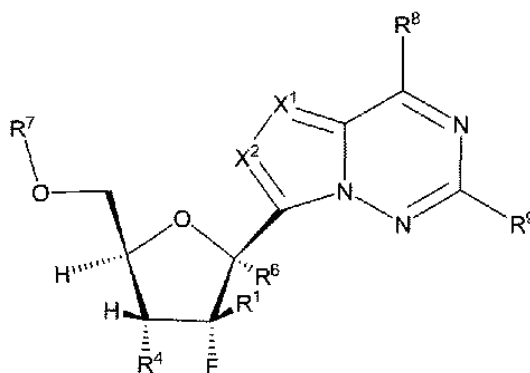


En un aspecto de la presente realización, R^7 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto de la presente realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en la que R^{11} es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^7 es



En otro aspecto de la presente realización R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquínilo (C_2-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o

- otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.
- 15 En otra realización, los compuestos de Fórmula I o Fórmula II están representados por la Fórmula III:



Fórmula III

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

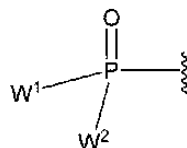
20 R^1 es CH_3 , CH_2F , o etinilo y todas las demás variables se definen como para la Fórmula I.

- En una realización de la 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 otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es CH_3 , CH_2F , o etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

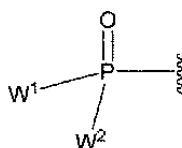
- En otra realización de la Fórmula III, R^6 es H, CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

- En otra realización de la Fórmula III, R^6 es CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 .

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



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



- 10 En otro aspecto de la presente realización R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

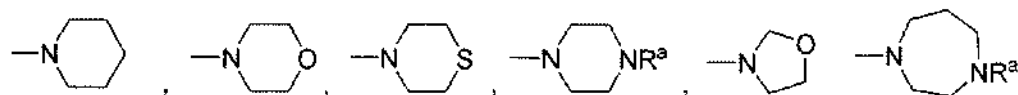
- 20 En una realización de la Fórmula III, X^1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de la presente realización, X^2 es C-H. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es N y X^2 es C-H. En otro aspecto de la presente realización, X^1 es $C-R^{10}$ y X^2 es CH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

- 35 En otra realización de la Fórmula III, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} 1 o SR^{11} . En otro aspecto de la presente realización, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F , o etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F , o etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F , o etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

55

En otra realización de la Fórmula III, cada R^{10} es, independientemente, H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es H, halógeno, o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CN. En otro aspecto de la presente realización R^6 es OR^a . En otro aspecto de la presente realización R^6 es OH. En otro aspecto de la presente realización R^6 es CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de la presente realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En una realización de las Fórmulas I-III, 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)_nalquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8). En otra realización, R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o - NR^a -. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, el resto - $NR^{11}R^{12}$ puede estar representado por los heterociclos:

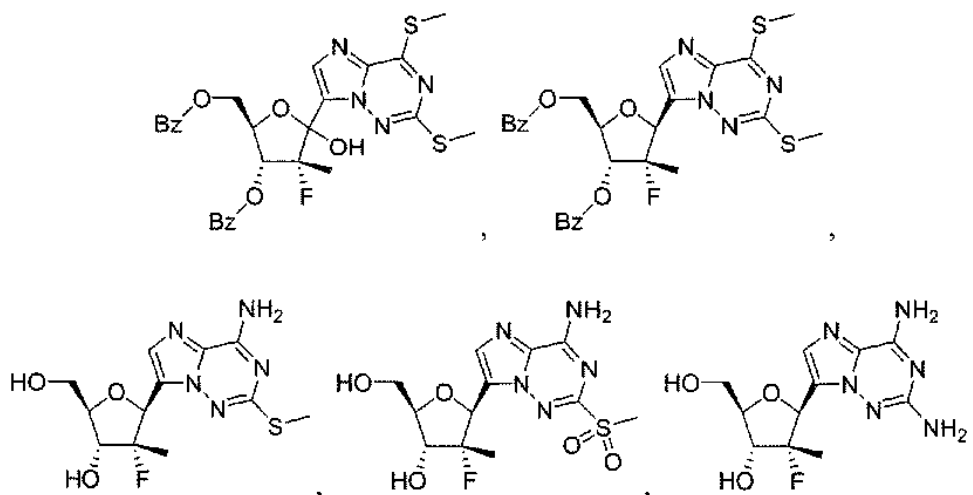


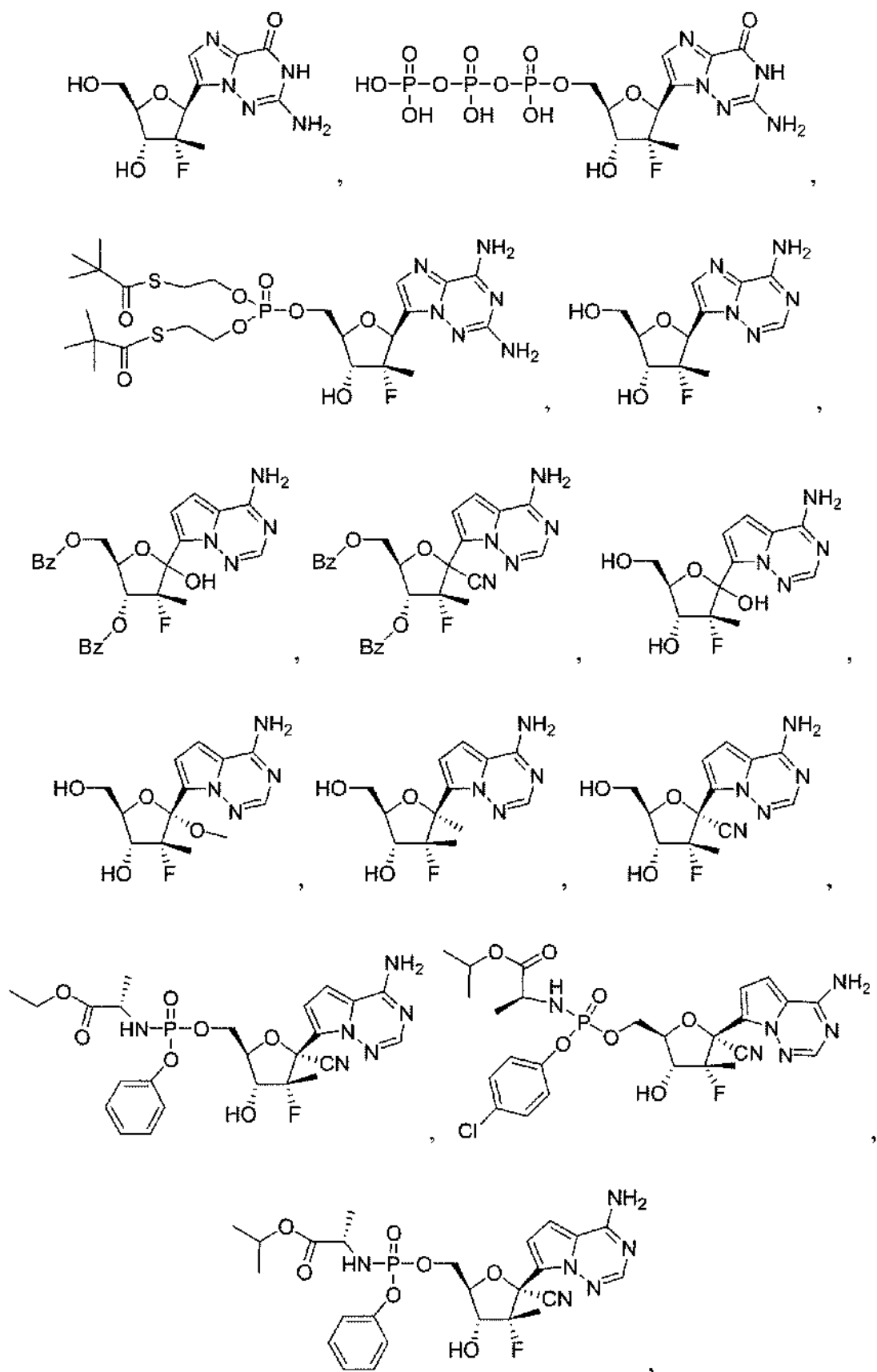
y similar.

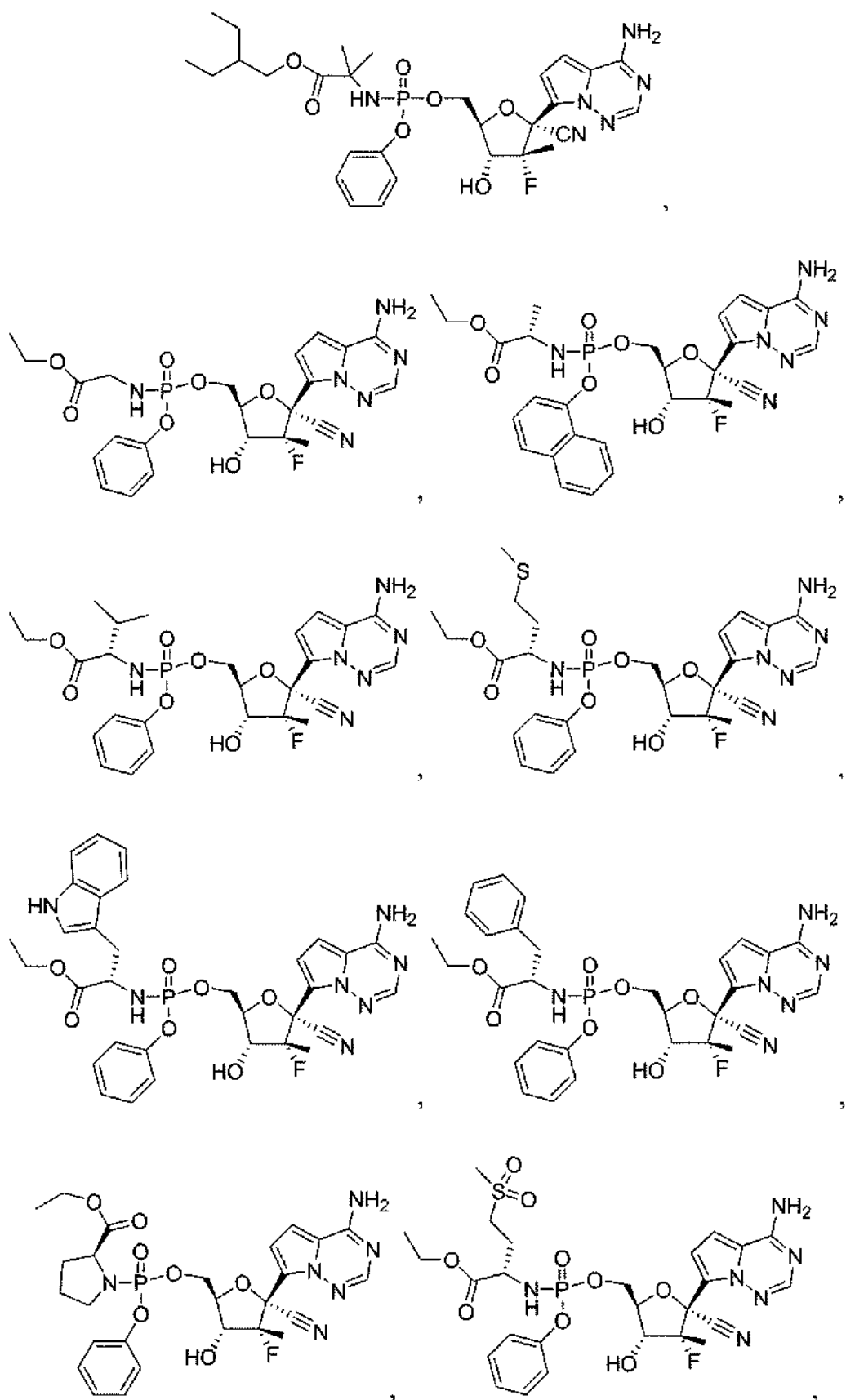
En otra realización de las Fórmulas I-III, cada R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8), en la que dichos alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) están opcionalmente sustituidos, independientemente, 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^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podrían 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)₆ NH_2 y similar.

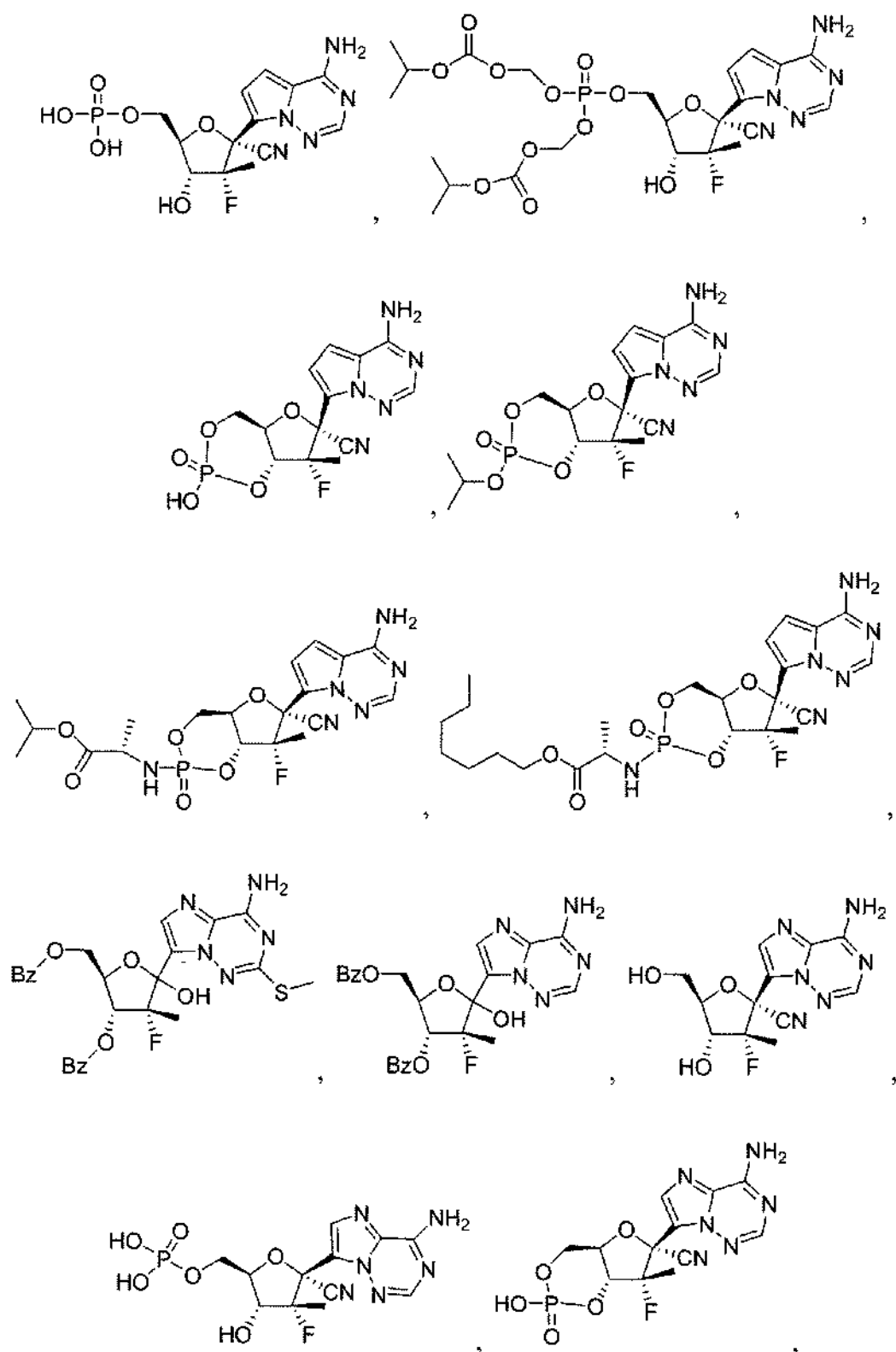
En otra realización de la Fórmula I-III, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es alquilo (C_1-C_8) en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o - NR^a -. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podrían representar restos tales como - CH_2OCH_3 , - $CH_2OCH_2CH_3$, - $CH_2OCH(CH_3)_2$, - CH_2SCH_3 , -(CH_2)₆ OCH_3 , -(CH_2)₆ $N(CH_3)_2$ y similar.

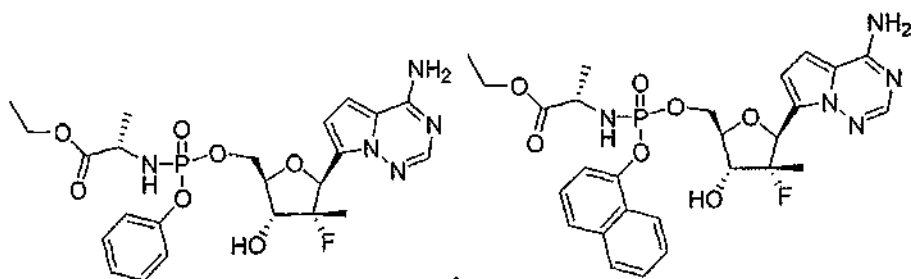
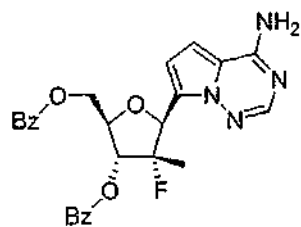
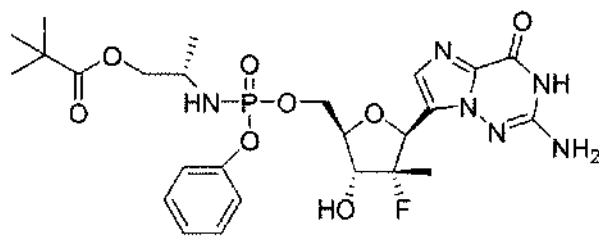
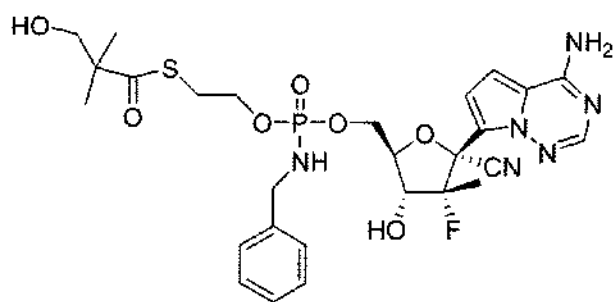
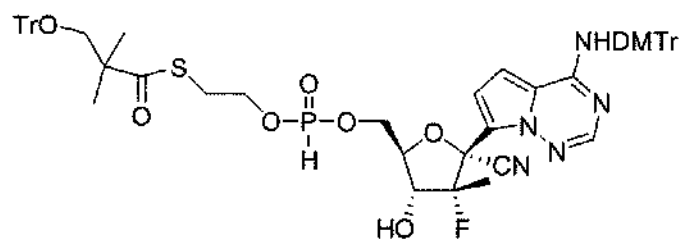
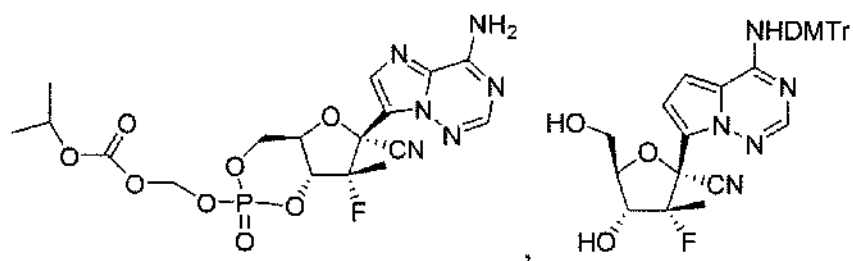
En otra realización, las Fórmulas I-III son un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

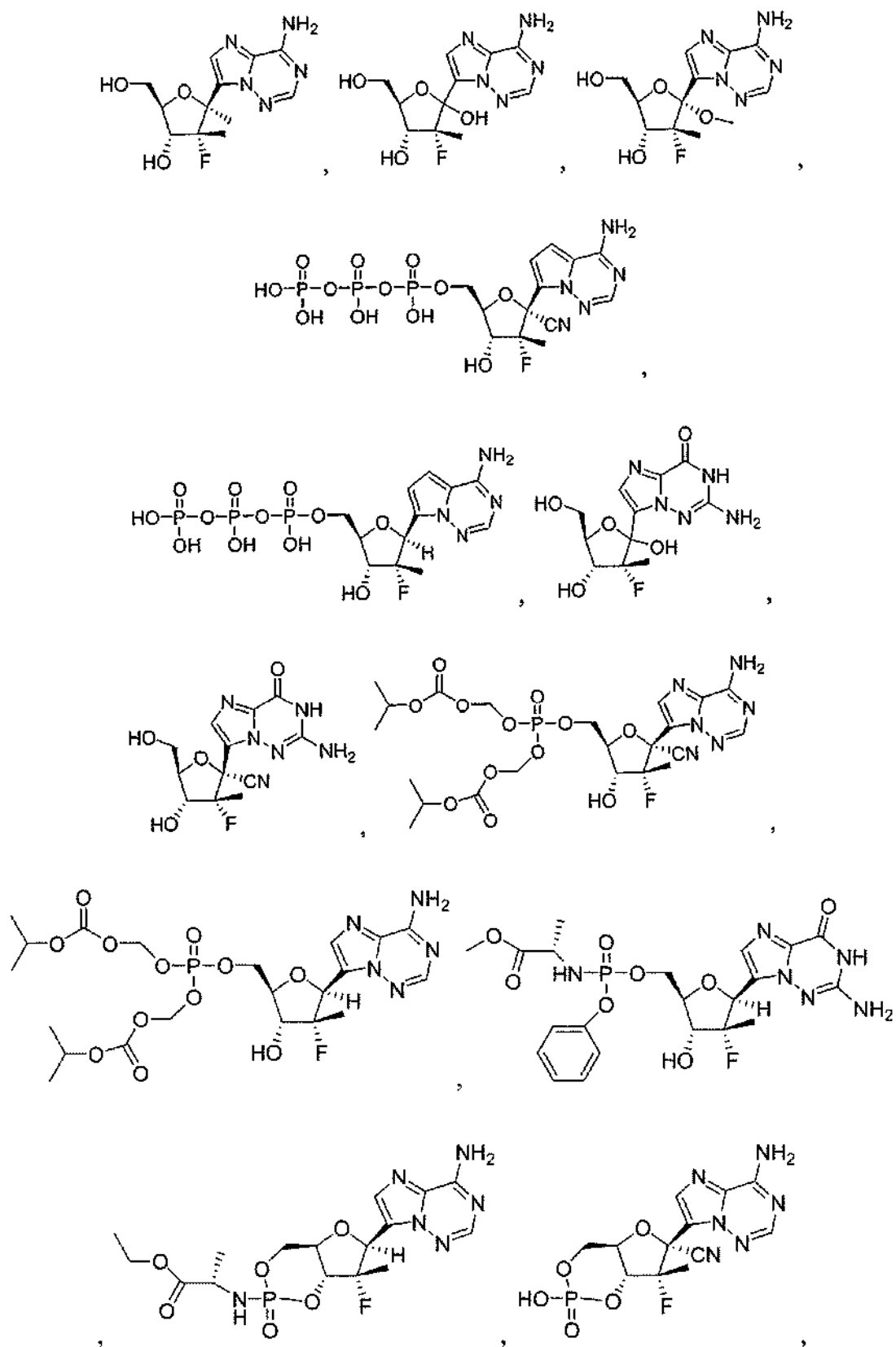


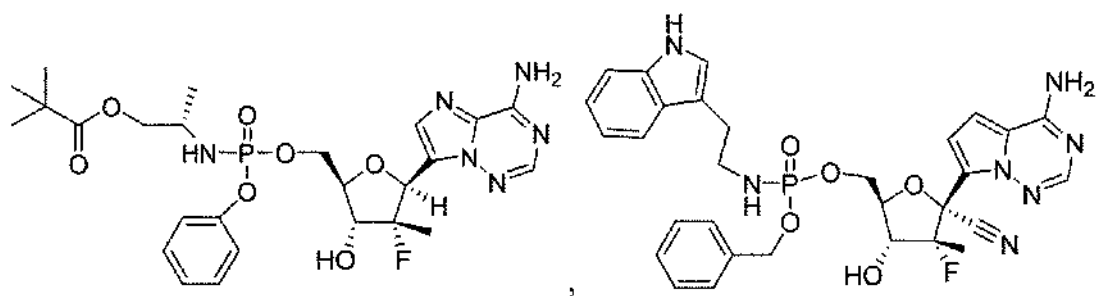
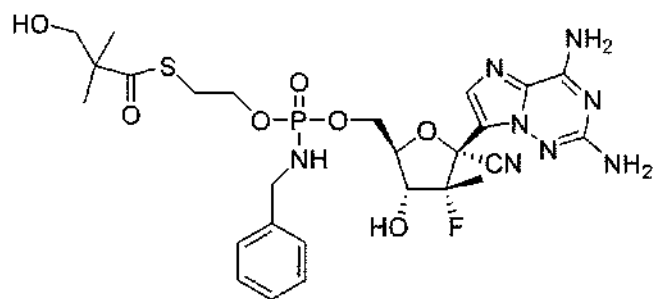
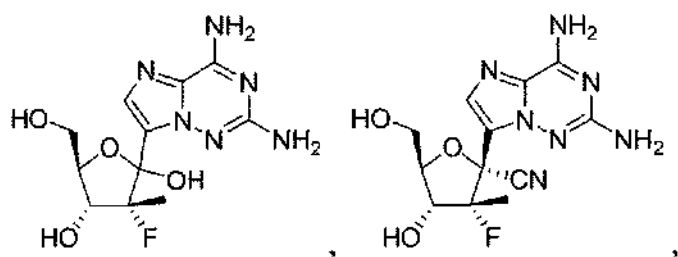




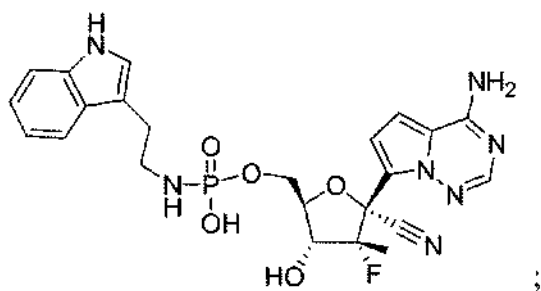






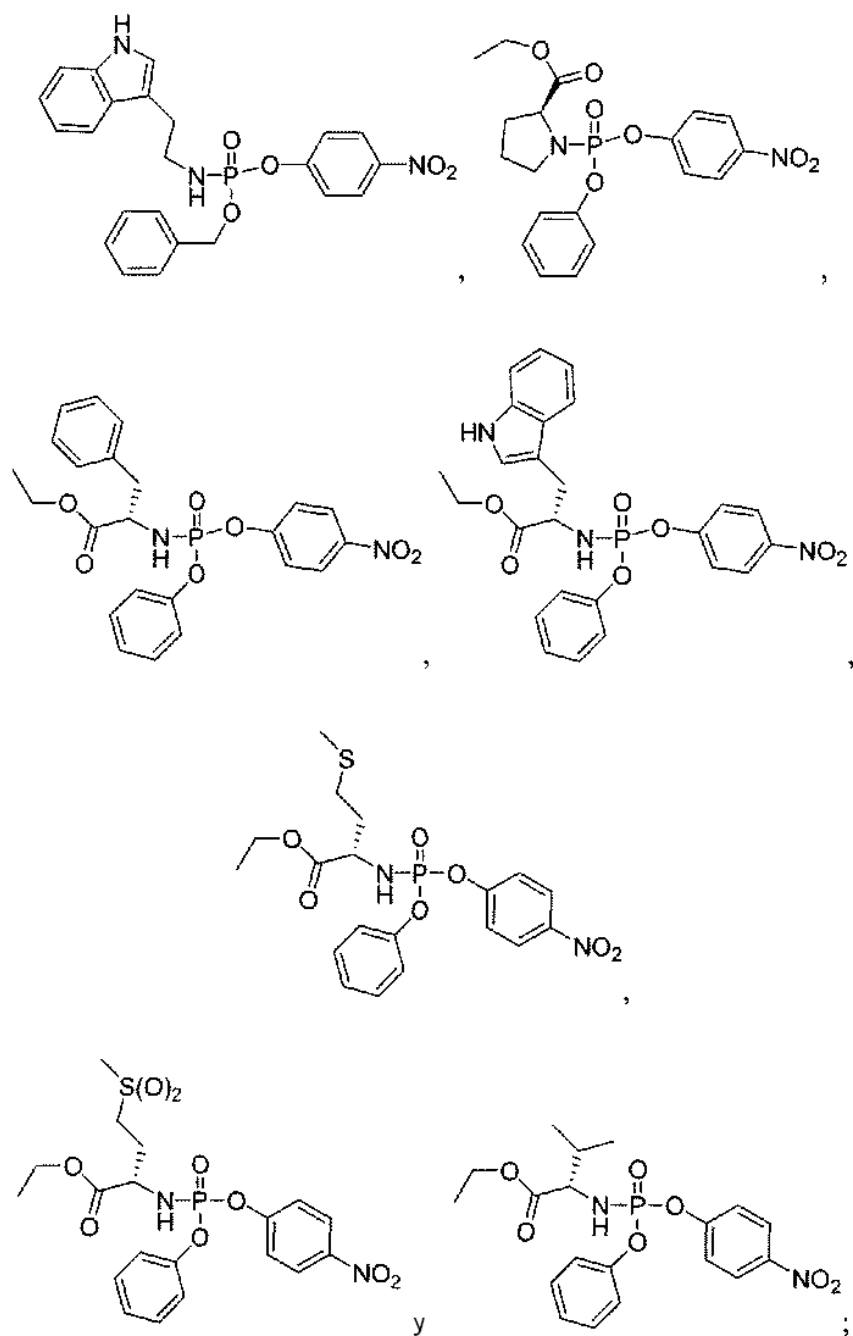


y



5 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

En otra realización, se proporciona un compuesto útil para la síntesis de los compuestos de Fórmula I seleccionado entre el grupo que consiste en



o sales o ésteres del mismo.

5 Definiciones

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

- 10 cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden que incluyan independientemente el producto de nombre comercial y el ingrediente o ingredientes farmacéuticamente activos del producto de nombre comercial.

- 15 Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" significa un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. De forma análoga, con respecto a los compuestos intermedios aislables, la expresión "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sus 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). Algunos ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula principal a través de un átomo de oxígeno. La parte 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). Algunos ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ 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 reemplazan con un átomo de halógeno. La parte 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). Algunos ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -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 carbono-carbono, sp². 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). Algunos ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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 carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Algunos ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

"Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o de diferentes átomos de carbono de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos radicales alquileno habituales incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-metilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la retirada de los átomos de hidrógeno de los mismos o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos radicales alquenileno habituales incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la retirada de los átomos de hidrógeno de los mismos o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino precursor. 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. Algunos radicales alquinileno habituales incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C=C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Amino" se refiere generalmente a un radical de nitrógeno que se puede considerar un derivado de amoníaco, que tiene la fórmula -N(X)₂, donde 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 sp³. Algunos tipos no limitantes de amino incluyen -NH₂, -N(alquilo)₂, -NH(alquilo), -N(carbociclilo)₂, -NH(carbociclilo), -N(heterociclilo)₂, -NH(heterociclilo), -N(arilo)₂, -NH(arilo), -N(alquilo)(arilo), -N(alquilo)(heterociclilo), -N(carbociclilo)(heterociclilo), -N(arilo)(heteroarilo), -N(alquilo)(heteroarilo), etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Algunos ejemplos no limitantes

de grupos amino incluyen -NH_2 , $\text{-NH(CH}_3\text{)}$, $\text{-N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, -NH(fenilo) , -N(fenilo)_2 , -NH(bencilo) , -N(bencilo)_2 , etc. Alquilamino sustituido se refiere generalmente a grupos alquilamino, como se han definido anteriormente, en los que al menos un alquilo sustituido, como se define en el presente documento, está unido al átomo de nitrógeno de amino. Algunos ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen -

5 $\text{NH(alquilen-C(O)-OH)}$, $\text{-NH(alquilen-C(O)-O-alquilo)}$, $\text{-N(alquilen-C(O)-OH)}_2$, $\text{-N(alquilen-C(O)-O-alquilo)}_2$, etc.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromático precursor. 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. Algunos grupos arilo habituales incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

10 "Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado con un radical arilo. Algunos grupos arilalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, 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 tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

15 "Arilalqueno" se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado con un radical arilo. Algunos grupos arilalqueno habituales incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalqueno puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueno tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

20 "Arilalqueno" se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , está reemplazado con un radical arilo. La parte arilo del arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo que se desvelan en el presente documento, y la parte alqueno del arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alqueno que se desvelan en el presente documento. El grupo arilalqueno puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono. "Arilalquino" se refiere a un radical alquino acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , está reemplazado con un radical arilo. La parte arilo del arilalquino puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo que se desvelan en el presente documento, y la parte alquino del arilalquino puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquino que se desvelan en el presente documento. El grupo arilalquino puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquino tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "sustituido" por referencia a alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido", a menos que se indique otra cosa, significa alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados independientemente con un sustituyente que no es hidrógeno. Algunos sustituyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, -X , -R^b , -O^- , =O , -OR^b , -SR^b , -S^- , -NR^b_2 , $\text{-N}^+\text{R}^b_3$, =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 , $\text{-S(=O)}_2\text{OH}$, $\text{-S(=O)}_2\text{R}^b$, $\text{-OS(=O)}_2\text{OR}^b$, $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^b_2$, -S(=O)R^b , $\text{-OP(=O)(OR}^b\text{)}_2$, $\text{-P(=O)(OR}^b\text{)}_2$, $\text{-P(=O)(O}^-\text{)}_2$, -P(=O)(OH)_2 , $\text{-P(O)(OR}^b\text{)(O}^-\text{)}$, -C(=O)R^b , -C(=O)X , -C(S)R^b , -C(O)OR^b , -C(O)O^- , -C(S)OR^b , -C(O)SR^b , -C(S)SR^b , -C(O)NR^b_2 , -C(S)NR^b_2 , $\text{-C(=NR}^b\text{)NR}^b_2$, 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 profármaco. Los grupos alqueno, alqueno, y alqueno también pueden estar sustituidos 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 capaces de sustitución, los sustituyentes se pueden unir al resto arilo, al resto alquilo, o a ambos.

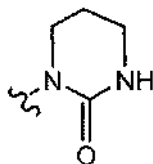
El término "profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones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

El experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y los demás restos de los compuestos de Fórmulas I-III se deberían seleccionar con el fin de proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Las definiciones y los sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos se describen y se ilustran en el presente documento. El experto en la materia ha de entender que cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes que se han descrito anteriormente no debería dar como resultado una especie o compuesto inoperable. "Especies o compuestos inoperables" significa estructuras de compuesto que violan los principios científicos pertinentes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que conecta más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

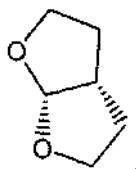
65 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula

precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-\text{SCH}_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), una alquil amina (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un tioalquil éter (por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), o un grupo alquil tiol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). 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 $\text{C}_1\text{-C}_6$ significa 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 que se describen 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 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Algunos heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes que se desvelan en el presente documento incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Algunos ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo con azufre oxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, 13-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahydrofuranilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos por 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, tetrahydrofurano, 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. De forma aún más habitual, los heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos por nitrógeno 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. De forma aún más habitual, los heterociclos unidos por 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 unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquilen-). Algunos grupos heterociclilalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en los que la parte "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se han descrito anteriormente, incluyendo los que se describen en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. El experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la parte alquilo del grupo heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la parte alquilo del grupo arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono. Algunos 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 unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , está reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquilen-). La parte de heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se describen en el presente documento, incluyendo los que se describen en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la parte alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo que se desvelan en el presente documento. El experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la parte alquenilo del grupo heterociclilalquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la parte alquenilo del grupo heterociclilalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , está reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquilen-). La parte de heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se describen en el presente documento, incluyendo los que se describen en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la parte alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo que se desvelan en el presente documento. El experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la parte alquinilo del grupo heterociclilalquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la parte alquinilo del grupo heterociclilalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

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

"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcanodienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo, y hasta a aproximadamente 20 átomos de carbono como policíclico. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos de anillo, aún más habitualmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos en forma de un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos en forma de un sistema bicíclico [5,6] o [6,6], o anillos espirocondensados. Algunos 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. Algunos ejemplos no limitantes de carbociclos bicíclicos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno, y decalina.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está reemplazado con un radical carbociclilo como se describe en el presente documento. Algunos ejemplos habituales, pero no limitantes de grupos carbociclilalquilo 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 estar unido a un átomo de carbono o un heteroátomo) ha sido reemplazado por un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo 1-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 -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilenos de las fórmulas generales anteriores puede estar sustituido además con cualquiera de los sustituyentes que se definen o se muestran a modo de ejemplo en el presente documento.

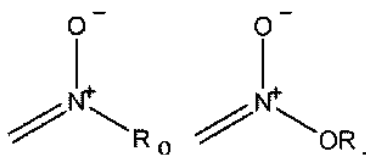
"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilo alquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -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" por referencia a un resto particular del compuesto de Fórmulas I-III (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere 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 que se enumeran en la definición de "sustituido" o como se indique de otro modo.

La expresión "opcionalmente reemplazado" por referencia al resto particular del compuesto de Fórmulas I-III (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo (C₁-C₈) pueden estar opcionalmente reemplazados con -O-, -S- o -NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C₁-C₈) pueden estar reemplazados con 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" por referencia a un resto alquilo, alqueniilo, alquiniilo, alquilenilo, alqueniileno, o alquiniileno se refiere a los átomos de carbono del resto que están entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono del resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, en el resto alquilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ o el resto alquilenilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂- se consideraría que los átomos C* son átomos de carbono no terminales.

Ciertos Y e Y¹ alternativos son óxidos de nitrógeno tales como ⁺N(O)(R) o ⁺N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestran aquí unidos a un átomo de carbono, también se pueden representar mediante grupos con cargas separadas tales como



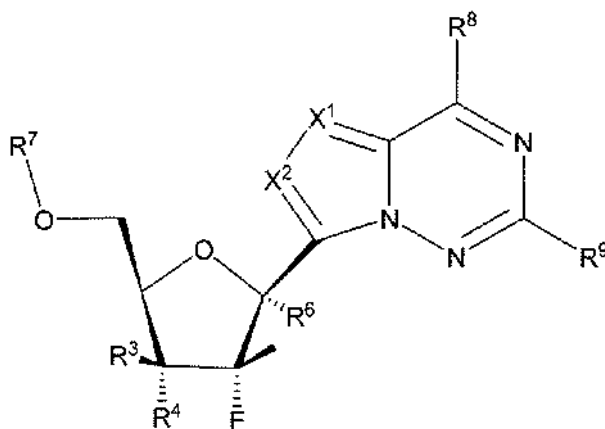
respectivamente, y se pretende que sean equivalentes a las representaciones mencionadas anteriormente para los fines de descripción de la presente invención.

"Conector" o "unión" significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los conectores incluyen unidades de repetición de alquilo (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenamino, Jeffamina™); y ésteres y amidas de diácidos incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

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

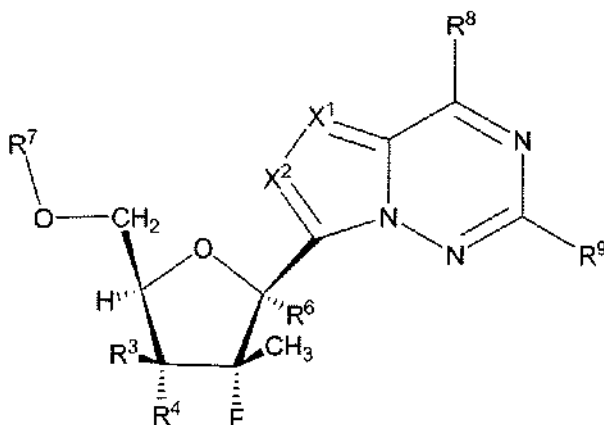
A menos que se especifique otra cosa, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de Fórmulas I-III tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructura química donde los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, se supone que los

sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro serían hidrógeno. Por ejemplo,



5

tiene el mismo significado que



- 10 "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 totalidad. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como compuesto intermedio en la síntesis de la sustancia farmacológica precursora. Los grupos protectores químicos y las estrategias para protección/desprotección se conocen en la técnica. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de reacciones químicas deseadas, por ejemplo crear o romper enlaces químicos de una forma ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas habituales. Los compuestos intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos por sí mismos o inactivos.

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

"Resto de profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, en el interior de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún otro

proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pág. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimático con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar el suministro, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

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

Algunos restos de profármaco a modo de ejemplo incluyen los ésteres de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ sensibles hidrolíticamente o lábiles donde R^{30} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo sustituido $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo sustituido $\text{C}_6\text{-C}_{20}$. El éster de aciloxialquilo se usó como estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y a continuación se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar *et al.* (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, un resto de profármaco es parte de un grupo fosfato. El éster de aciloxialquilo se puede usar para suministrar ácidos fosfóricos a través de membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo, el éster (carbonato) de alcocarboniloxialquilo, también puede mejorar la biodisponibilidad oral como resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo a modo de ejemplo es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo a modo de ejemplo 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, tal como, pero no limitado a, los que comprenden un grupo carbonato de pivaloiloximetilo (POC) o POM. Alternativamente, el resto de profármaco puede ser sensible a escisión potenciada enzimáticamente, tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamido.

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

Se ha de observar que todos los enantiómeros, diastereómeros, y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de los compuestos dentro del ámbito de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están incluidos en la presente invención. Todas las mezclas de tales enantiómeros y diastereómeros están dentro del ámbito de la presente invención.

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

Un compuesto de Fórmulas 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 existe ningún orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño de cristal es de dos nanómetros o menos. 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.

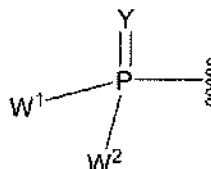
Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmulas I-III están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede recitar otro caso de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, puede estar presente 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 comprender sustituyentes que comprenden R^y . El experto habitual en la materia de la química médica entiende que el número total de tales sustituyentes queda limitado razonablemente por las propiedades deseadas de compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad frente a la diana pretendida, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

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

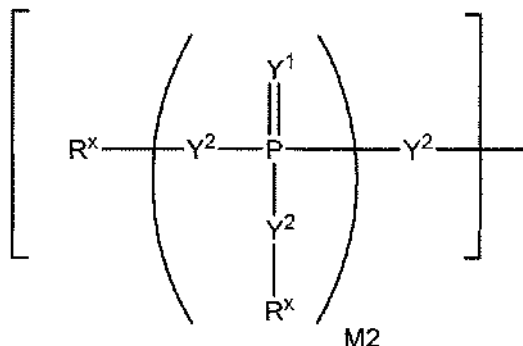
Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. El experto habitual en la materia de la química médica entiende la versatilidad de tales sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una realización de la invención, el número total se determinará como se ha expuesto anteriormente.

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

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



en el que cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, o $N-NR_2$; W^1 y W^2 , cuando se toman conjuntamente, 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 W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:

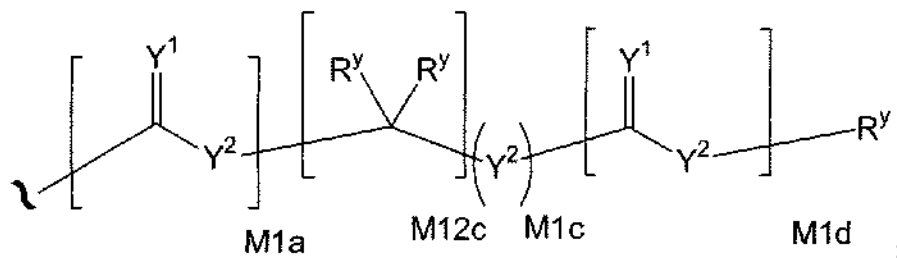


en la que:

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;
 M_2 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(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, o -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, un grupo protector o W³; o cuando se toman conjuntamente, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

5 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;

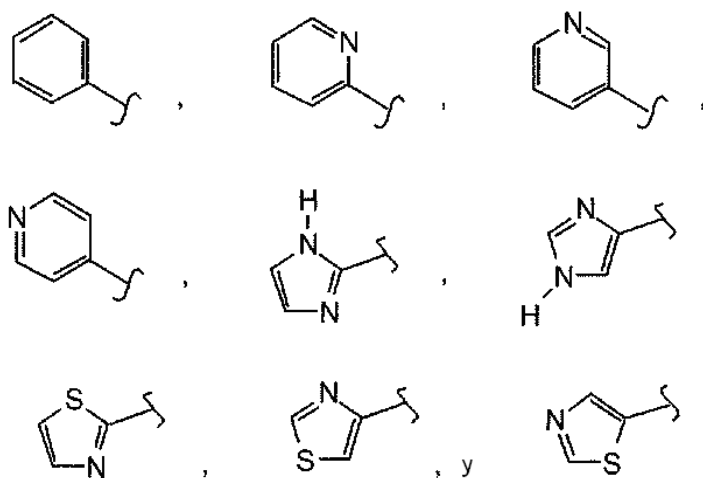
cada R es H, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo sustituido (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alqueno sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, arilo sustituido C₆-C₂₀, heterociclo C₂-C₂₀, heterociclo sustituido C₂-C₂₀, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

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.

Los carbociclos W⁵ y los heterociclos W⁵ pueden estar sustituidos independientemente con 0 a 3 grupos R^y. W⁵ puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono o bicíclico. W⁵ puede tener de 3 a 10 átomos de anillo, por ejemplo, de 3 a 7 átomos de anillo. Los anillos de W⁵ son saturados cuando contienen 3 átomos de anillo, saturados o monoinsaturados cuando contienen 4 átomos de anillo, saturados, o mono o diinsaturados cuando contienen 5 átomos de anillo, y saturados, mono o diinsaturados, o aromáticos cuando contienen 6 átomos de anillo.

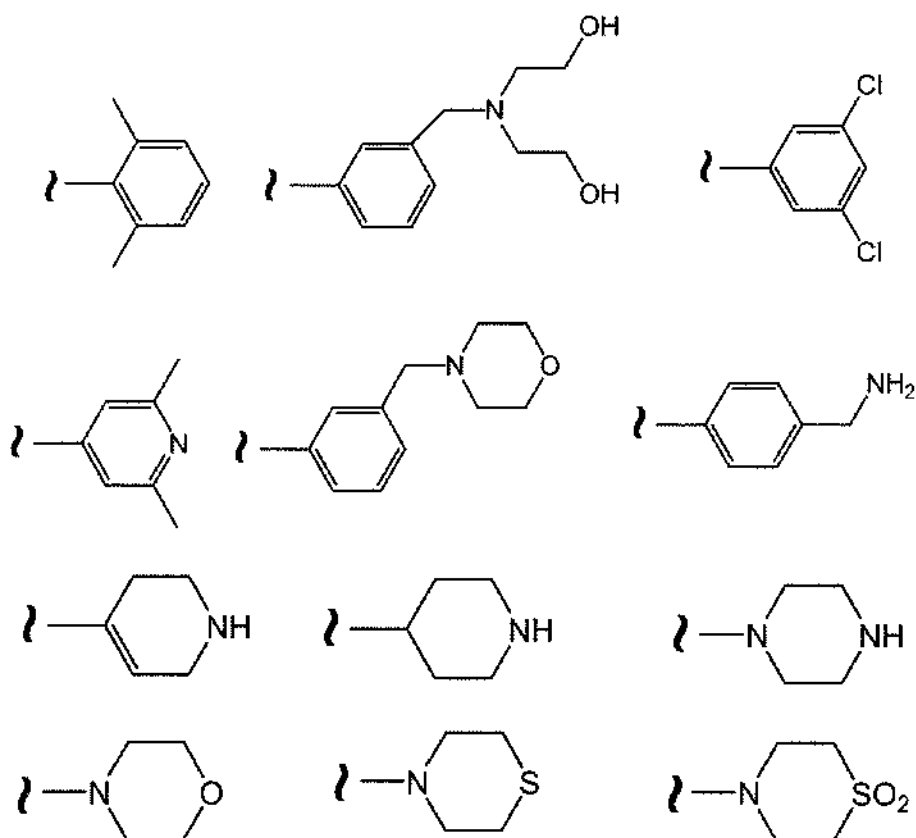
Un heterociclo W⁵ puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S). Los monociclos heterocíclicos W⁵ pueden tener de 3 a 6 átomos de 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 de anillo (de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y S). Los biciclos heterocíclicos W⁵ tienen de 7 a 10 átomos de anillo (de 6 a 9 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S) dispuestos en forma de un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]; o 9 a 10 átomos de anillo (de 8 a 9 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y S) dispuestos en forma de un sistema bicíclico [5,6] o [6,6]. El heterociclo W⁵ puede estar unido a Y² a través de un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u otro átomo mediante un enlace covalente estable.

Los heterociclos W⁵ incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, y pirrolilo. W⁵ también incluye, pero no se limita a, ejemplos tales como:

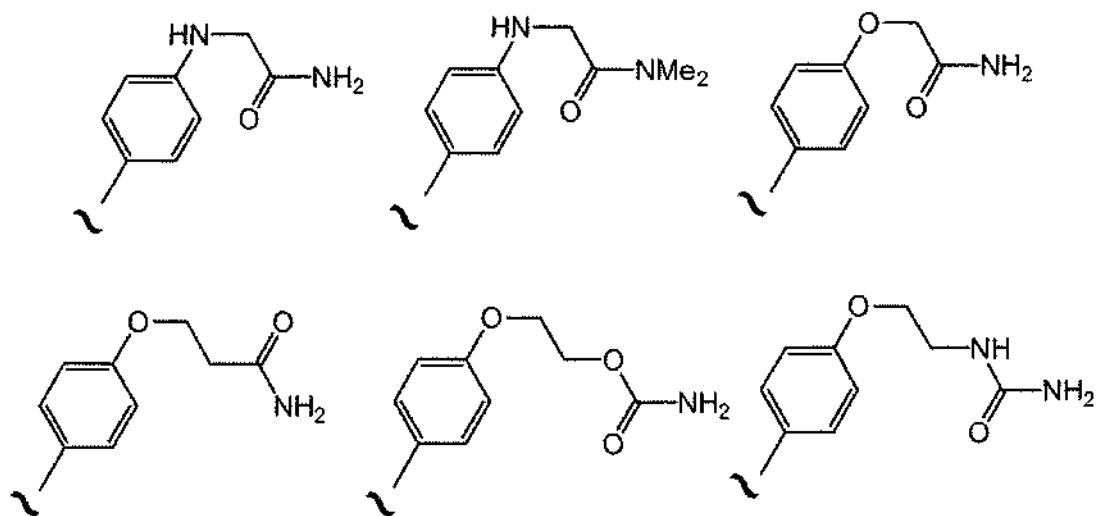


Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden estar sustituidos independientemente con 0 a 3 grupos R, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, los carbociclos W^5 sustituidos incluyen:

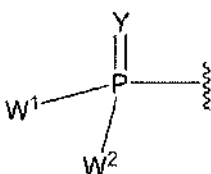
5



Algunos ejemplos de carbociclos de fenilo sustituidos incluyen:

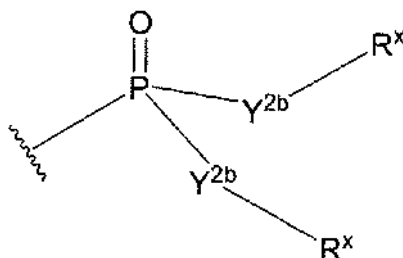


Realizaciones de subestructuras tales como:



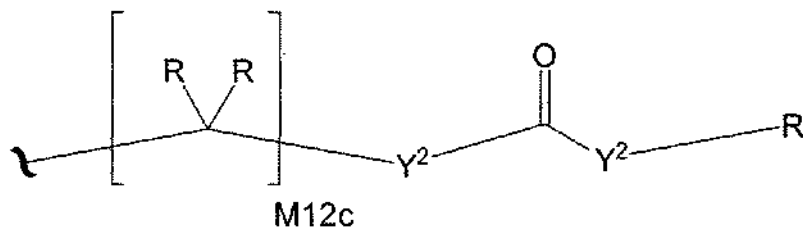
5

de compuestos de Fórmulas I-III incluyen



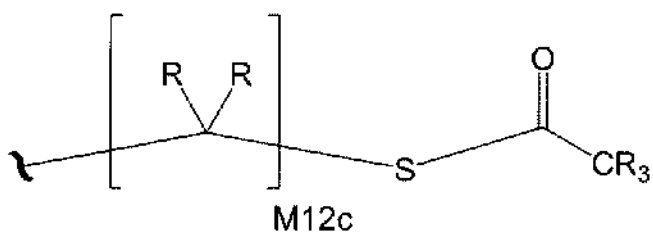
10

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

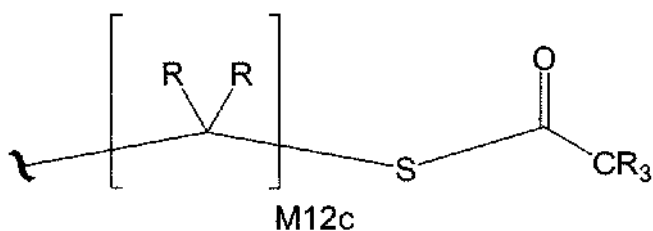


15

en la que M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S. En otro aspecto de la presente 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:

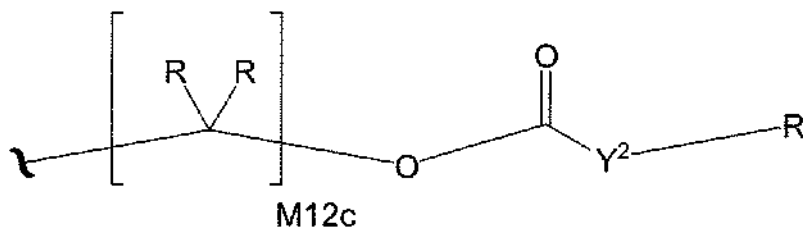


en la que M12c es 2. En otro aspecto de la presente realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



5

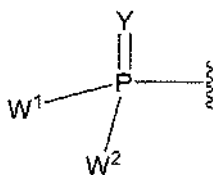
en la que M12c es 2. En otro aspecto de la presente realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



10

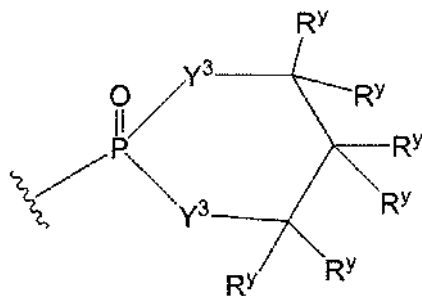
en la que M12c es 1 y Y² es un enlace, O, o CR₂.

Otras realizaciones de



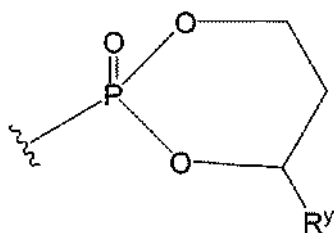
15

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



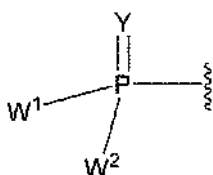
20

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



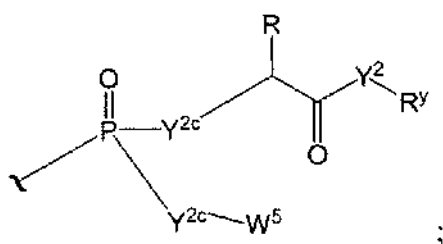
en la que R^y es W^5 como se define en el presente documento.

5 Otra realización de



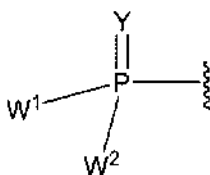
de Fórmulas I-III incluye las subestructuras:

10



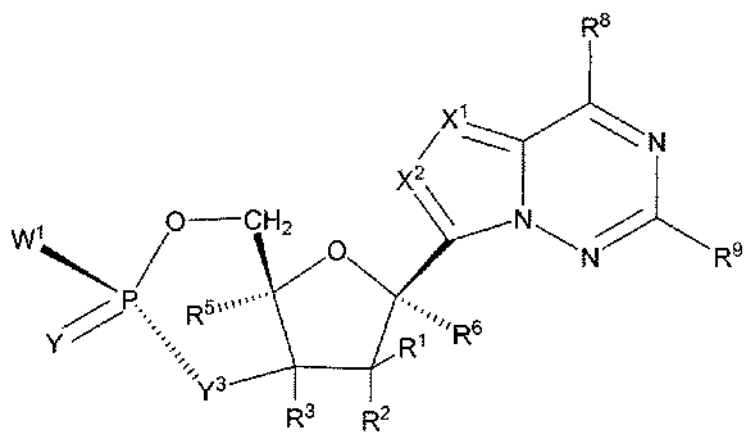
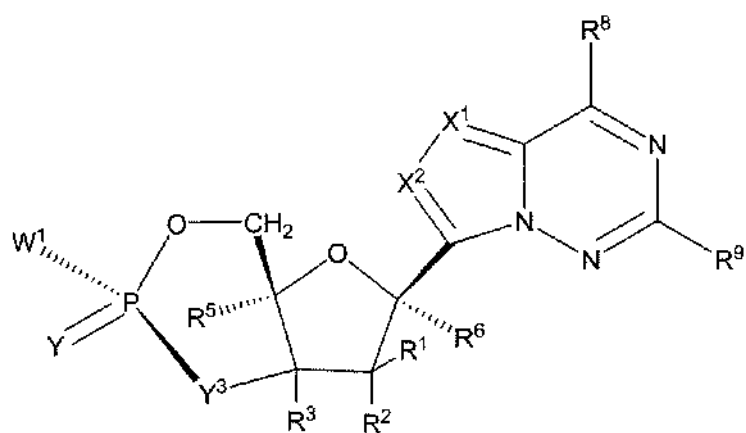
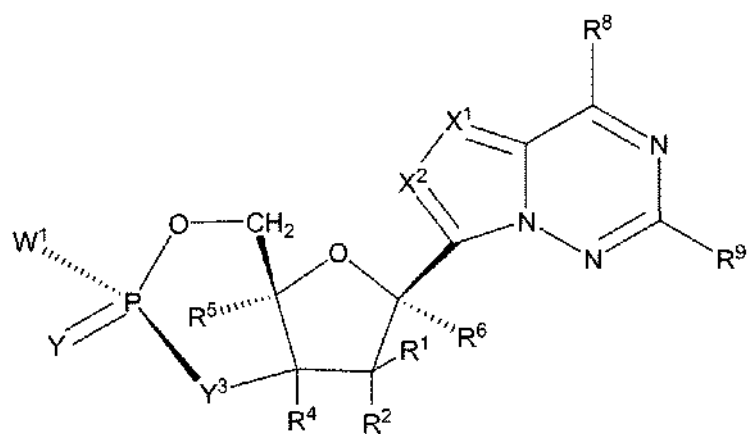
en las que cada Y^{2c} es, independientemente, O, N(R^y) o S.

15 Otra realización de

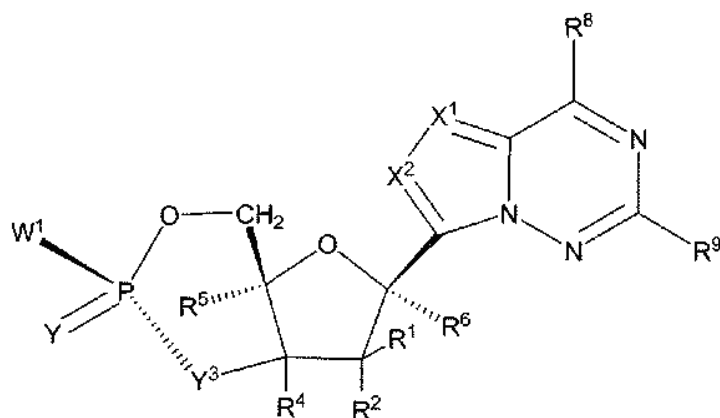


de compuestos de Fórmulas I-III incluye las subestructuras en las que uno de W^1 o W^2 junto con cualquiera de R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia. Tal realización está representada por un compuesto de Fórmula Ib seleccionado entre:

20



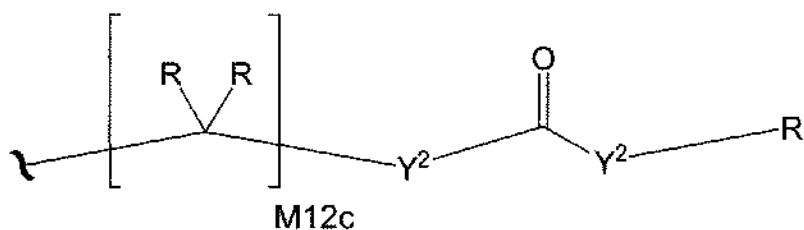
o



Fórmula Ib

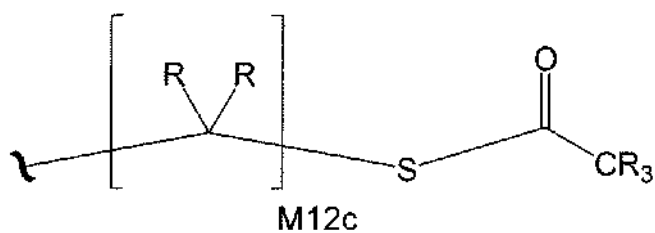
En otro aspecto de la realización de la Fórmula Ib, cada Y e Y³ es O. En otro aspecto de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:

5



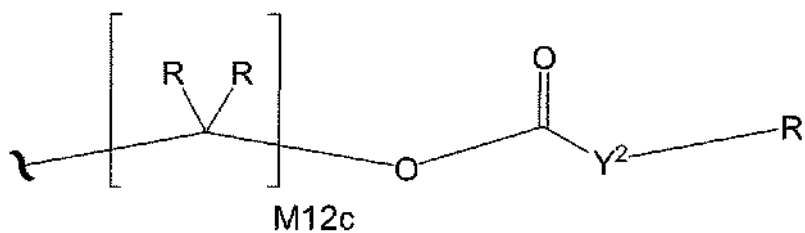
en la que M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, o S. En otro aspecto de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:

10



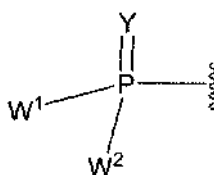
en la que M12c es 2. En otro aspecto de la realización de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:

15

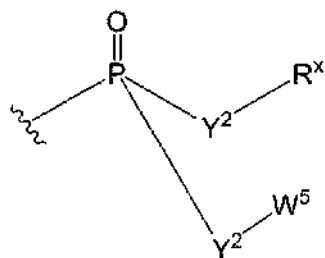


en la que M12c es 1 y Y² es un enlace, O, o CR₂.

20 Otra realización de

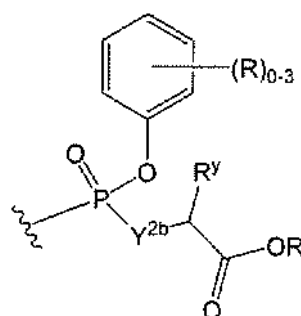


de compuestos de Fórmulas I-III incluye una subestructura:



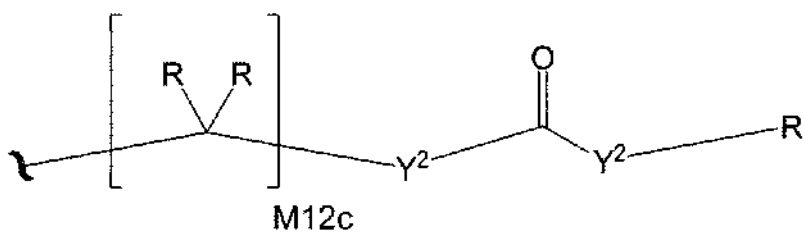
5

en la que W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otro aspecto de la presente realización, la subestructura es:



10

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

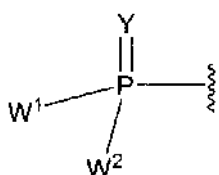


15

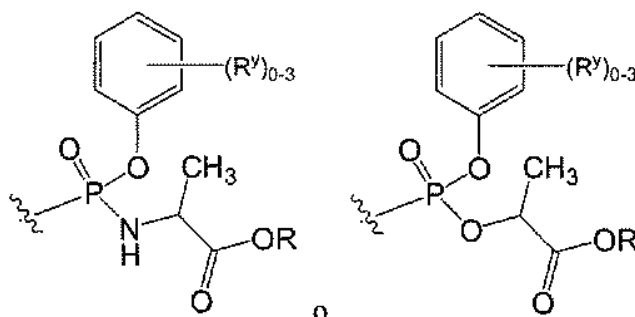
en la que M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S.

Otra realización de

20

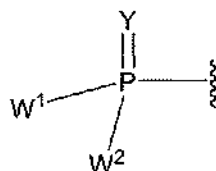


de compuestos de Fórmulas I-III incluye la subestructura:

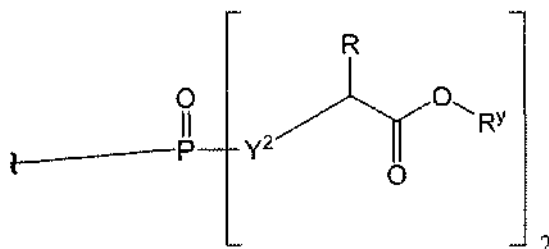


- 5 El carbono quiral de los restos de aminoácido y lactato puede ser de configuración *R* o *S* o la mezcla racémica.

Otra realización de

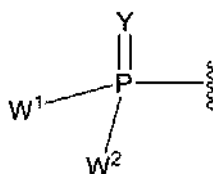


- 10 de las Fórmulas I-III es la subestructura

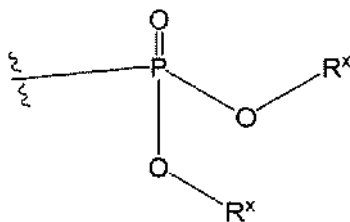


- 15 en la que cada Y^2 es, independientemente, -O- o -NH-. En otro aspecto de la presente realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alqueno sustituido (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), o alquino sustituido (C_2-C_8). En otro aspecto de la presente realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alqueno sustituido (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o alquino sustituido (C_2-C_8); y R es CH. En otro aspecto de la presente realización, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo sustituido (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alqueno sustituido (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o alquino sustituido (C_2-C_8); R es CH_3 ; y cada Y^2 es -NH-. En un aspecto de la presente realización, W^1 y W^2 son, independientemente, aminoácidos de origen natural o ésteres de aminoácido de origen natural, unidos por nitrógeno. En otro aspecto de la presente realización, W^1 y W^2 son, independientemente, ácidos 2-hidroxicarboxílicos de origen natural o ésteres de ácidos 2-hidroxicarboxílicos de origen natural en los que el ácido o el éster está unido a P a través del grupo 2-hidroxilo.

- 25 Otra realización de



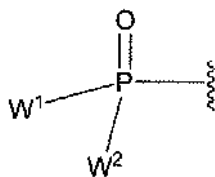
- 30 de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III es la subestructura:



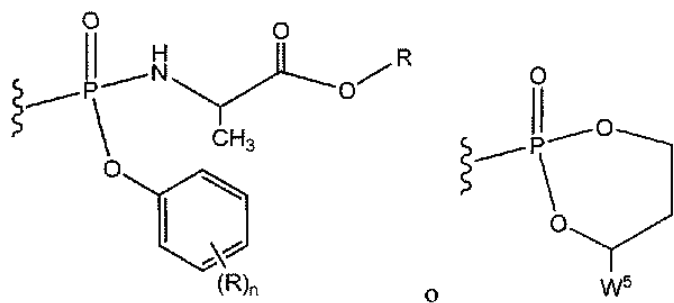
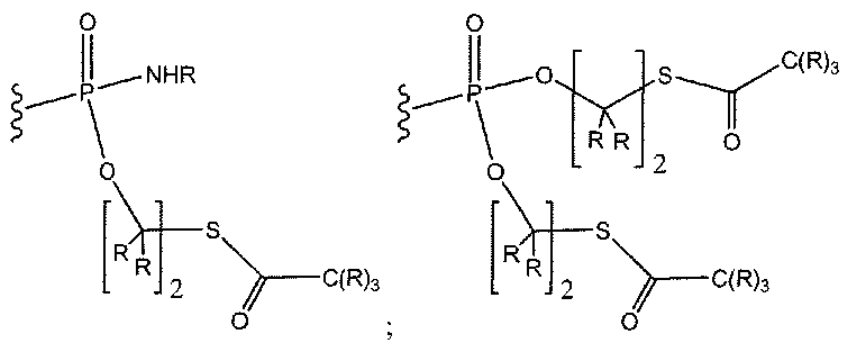
En un aspecto de la presente realización, cada R^x es, independientemente, alquilo (C_1 - C_8). En otro aspecto de la presente realización, cada R^x es, independientemente, arilo C_6 - C_{20} o arilo sustituido C_6 - C_{20} .

5

En una realización preferente,

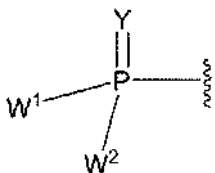


10 se selecciona entre

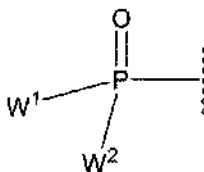


Otra realización de

15



de la Fórmulas I-III es la subestructura



en la que W^1 y W^2 se seleccionan independientemente entre una de las fórmulas de las Tablas 20.1-20.37 y la Tabla 30.1 siguientes. Las variables que se usan 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.

Las variables que se usan en las Tablas 20.1 a 20.37 tienen las siguientes definiciones:

- 10 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 R^{23} ;
 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} es R^{23c} o R^{23d} ;
 15 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 $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;
 20 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), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x} tomados junto con un nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualesquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^{21}$; y en la que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^{21}$;
 25 cada R^{24} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8);
 cada R^{25} es independientemente R^{24} en la que cada R^{24} está sustituido con 0 a 3 grupos R^{23} ;
 cada R^{25a} es independientemente alqueno (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) uno cualquiera de dichos alqueno (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8) está sustituido con grupos 0-3 R^{23} ;
 30 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 $-SO_2WR^{25}$;
 cada W^{25} es independientemente carbociclo o heterociclo en el que W^{25} está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^{22} ; y
 cada Y^{21} es independientemente O o S.

Tabla 20.1

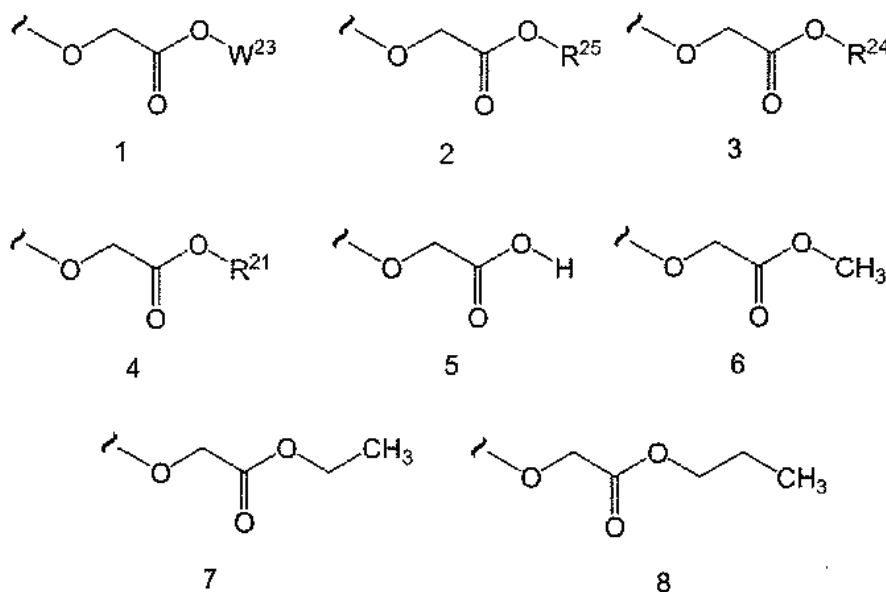


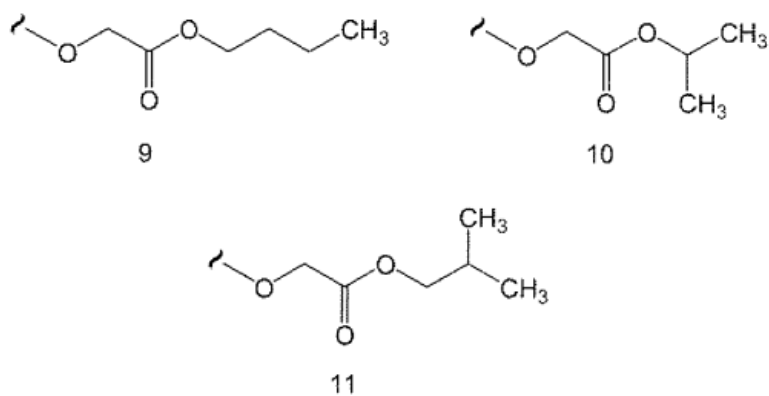
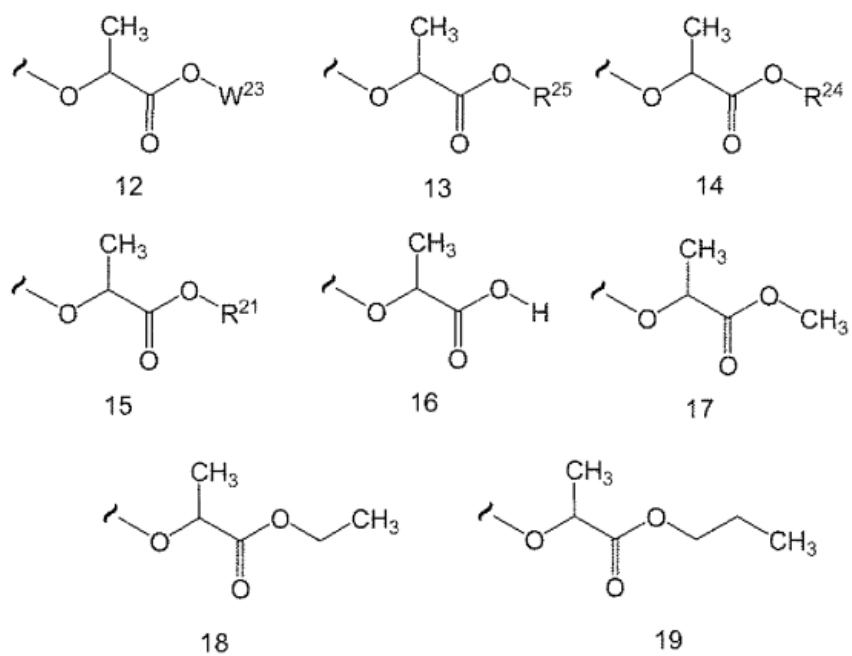
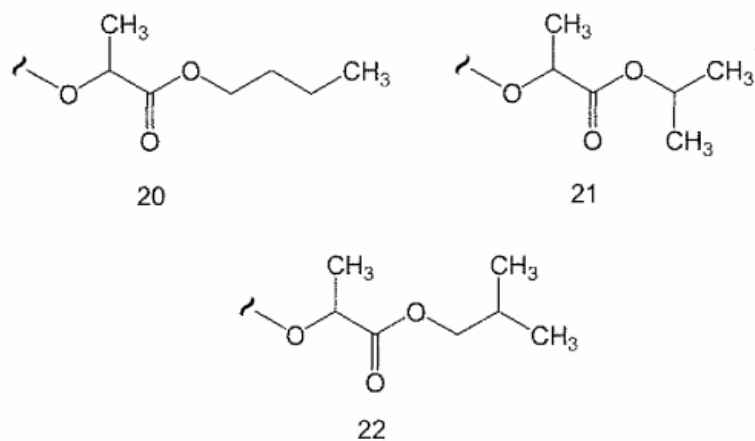
Tabla 20.2Tabla 20.3Tabla 20.4

Tabla 20.5

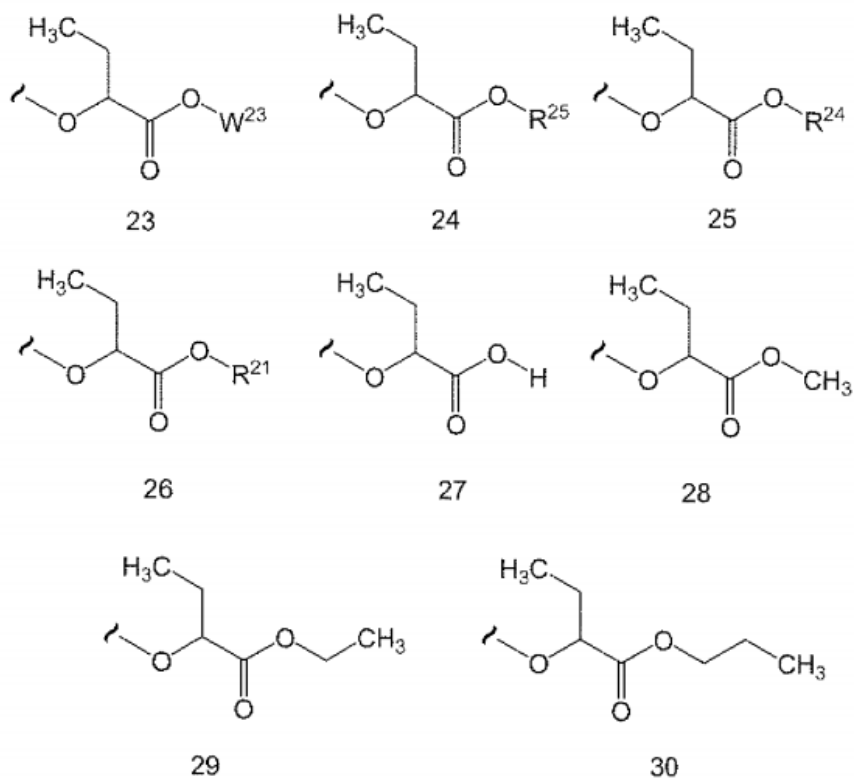


Tabla 20.6

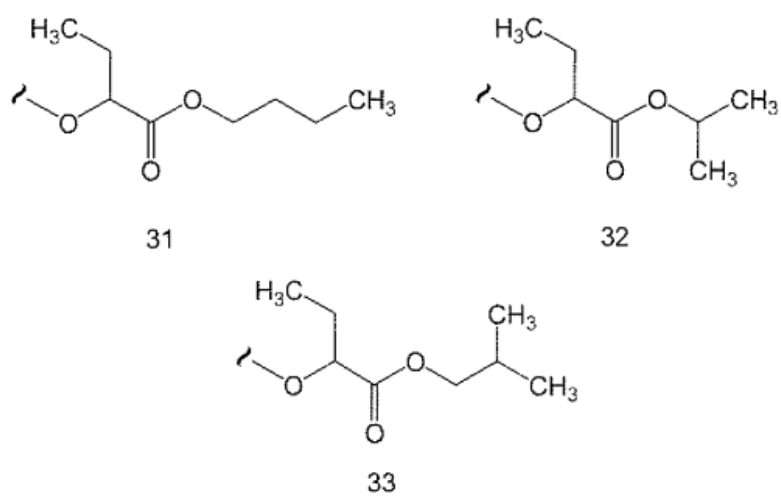


Tabla 20.7

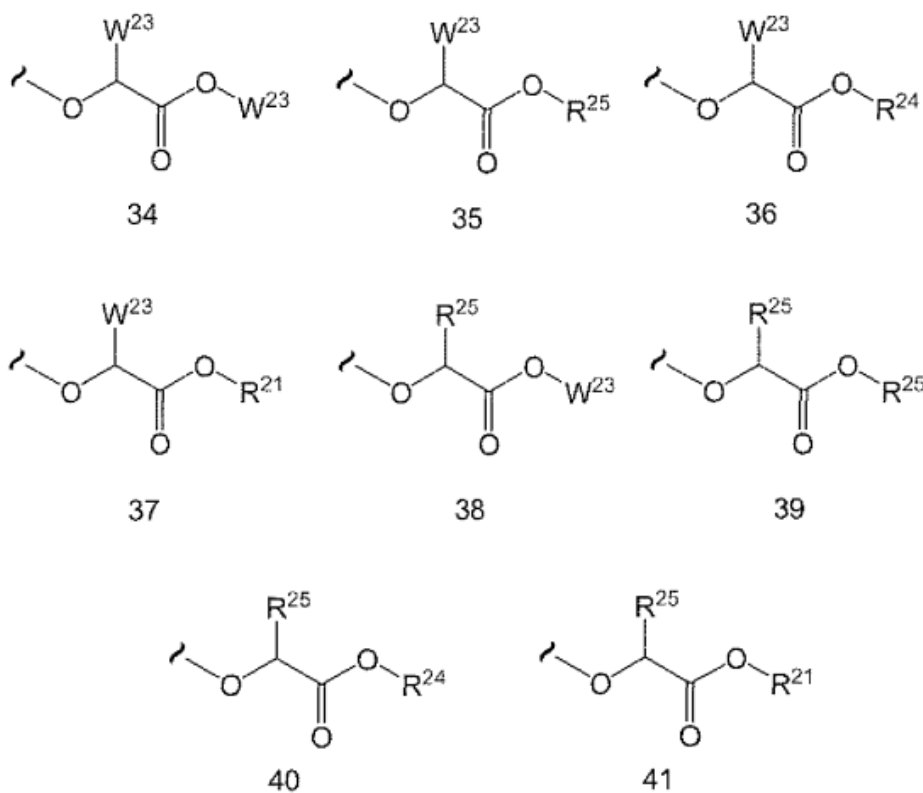


Tabla 20.8

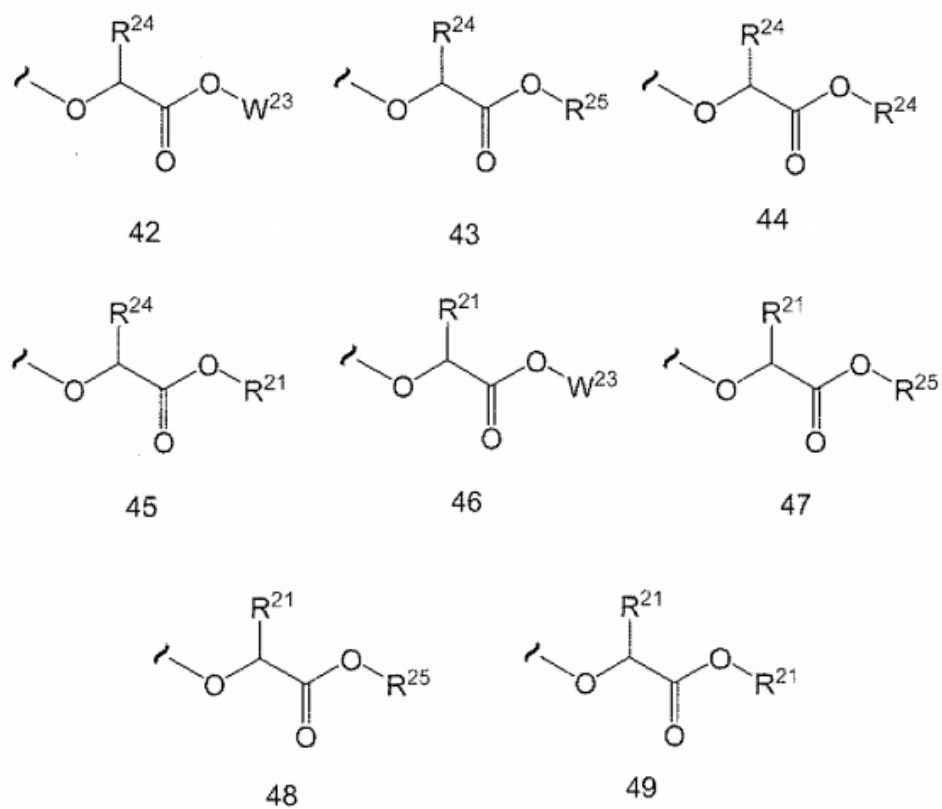


Tabla 20.9

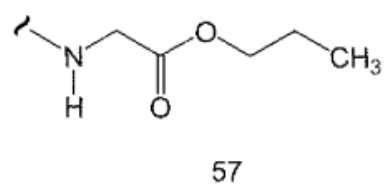
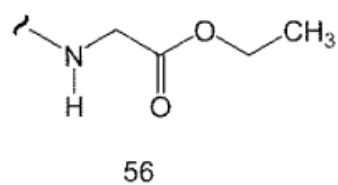
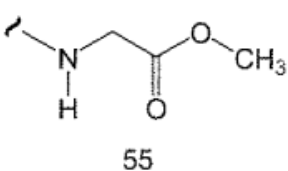
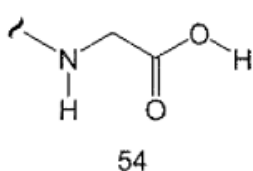
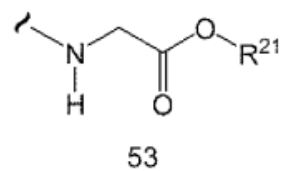
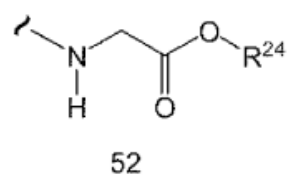
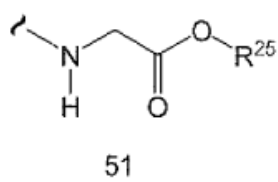
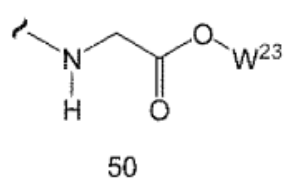


Tabla 20.10

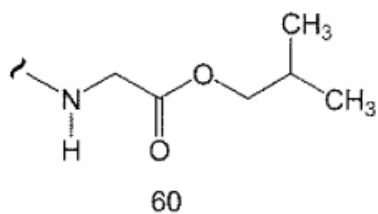
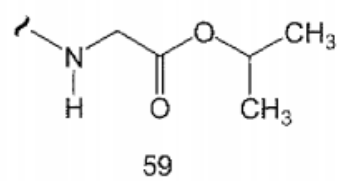
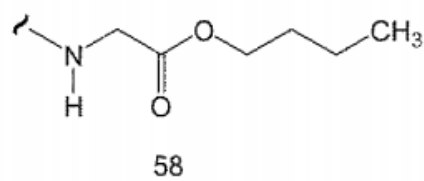


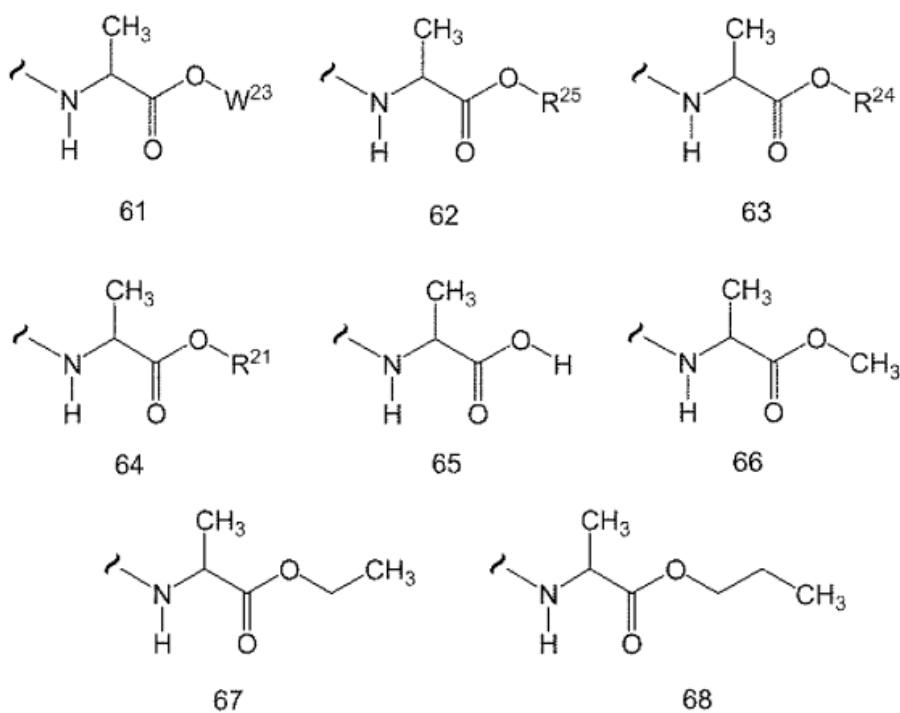
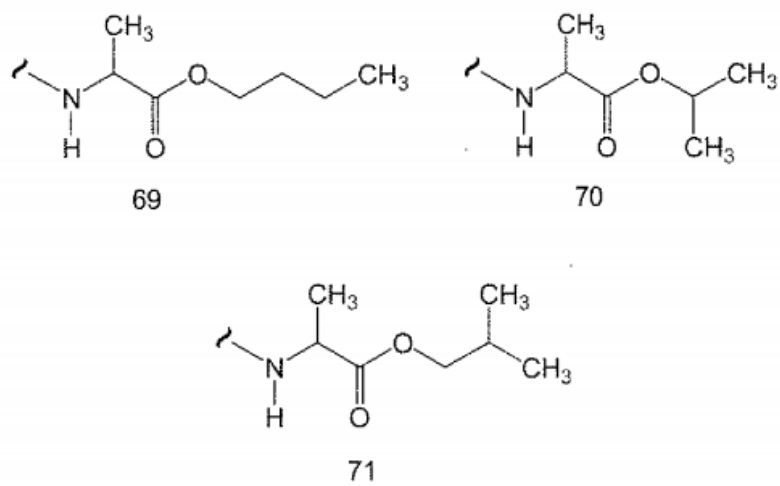
Tabla 20.11Tabla 20.12

Tabla 20.13

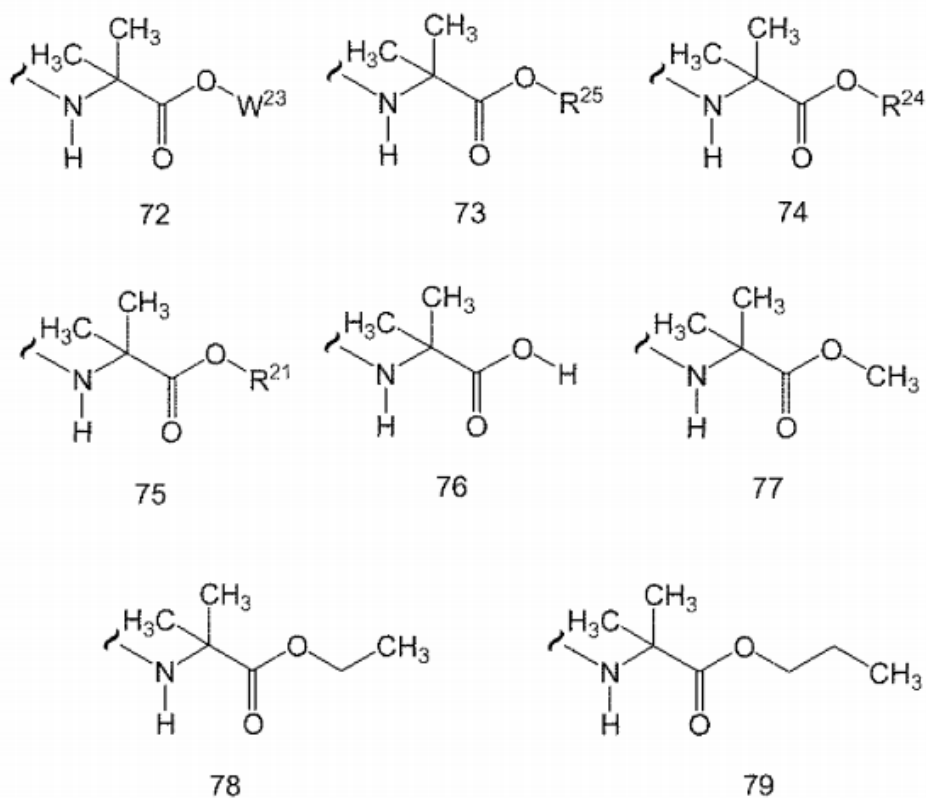


Tabla 20.14

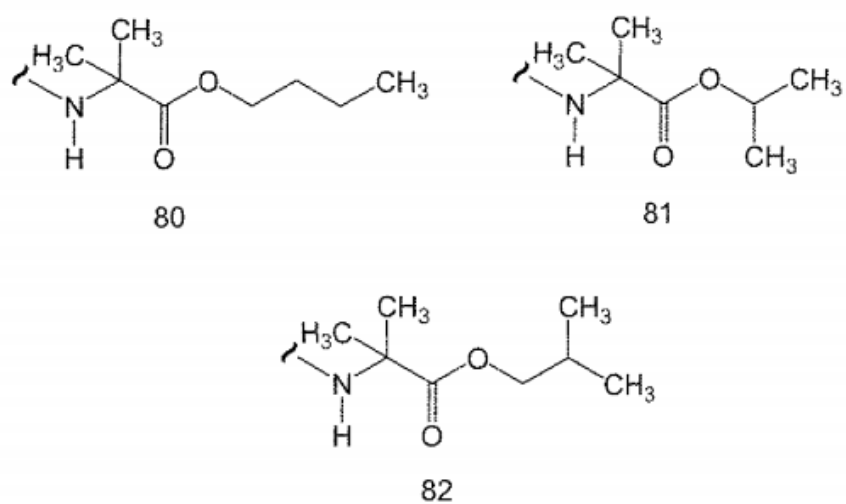


Tabla 20.15

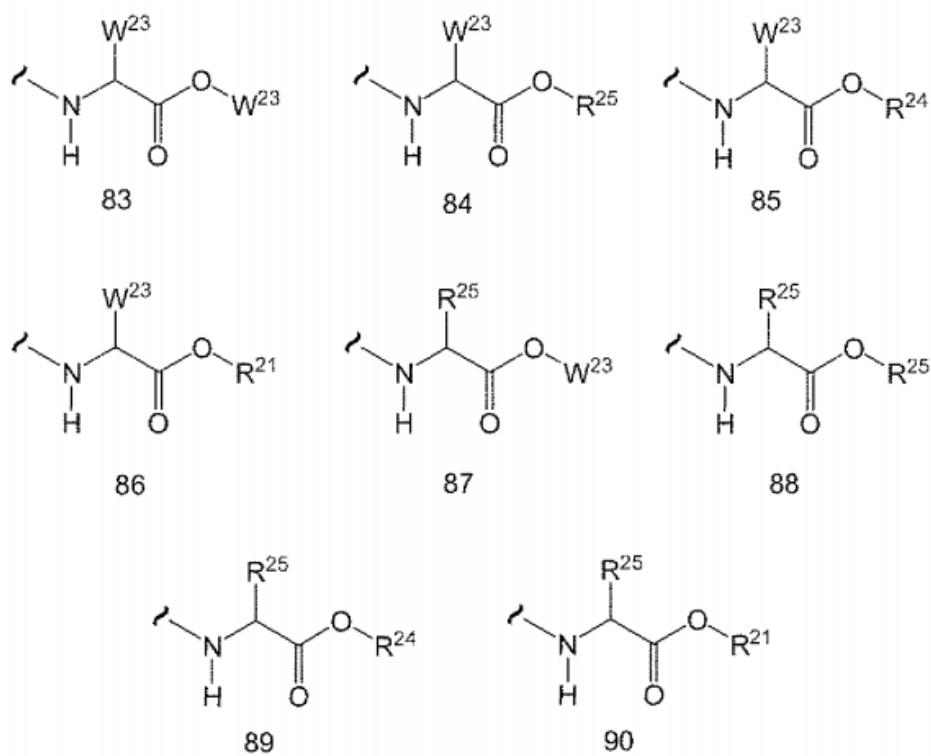


Tabla 20.16

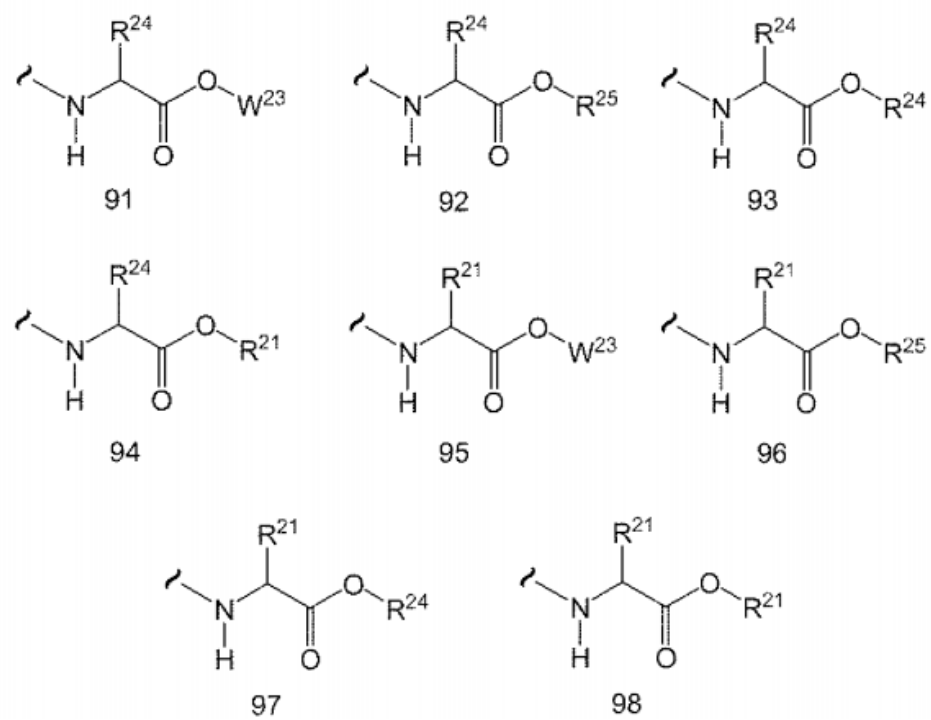


Tabla 20.17

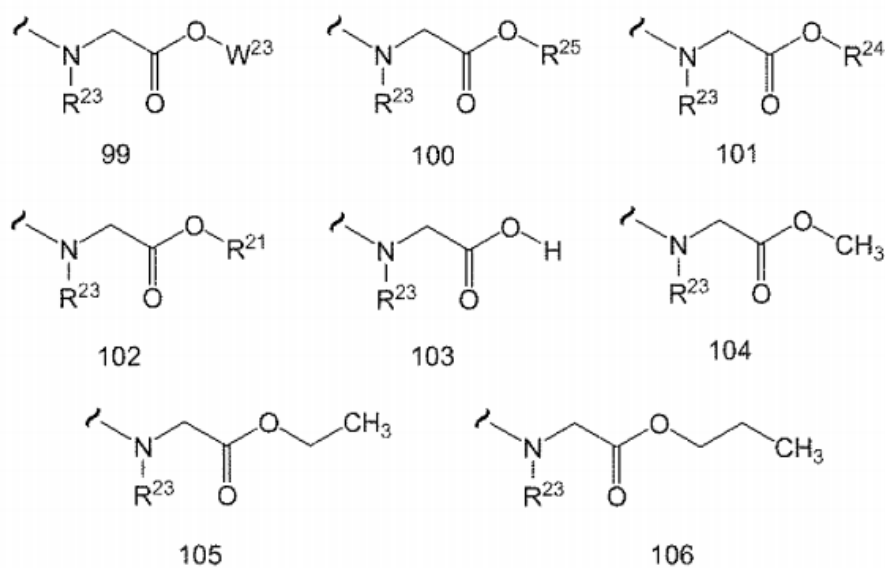


Tabla 20.18

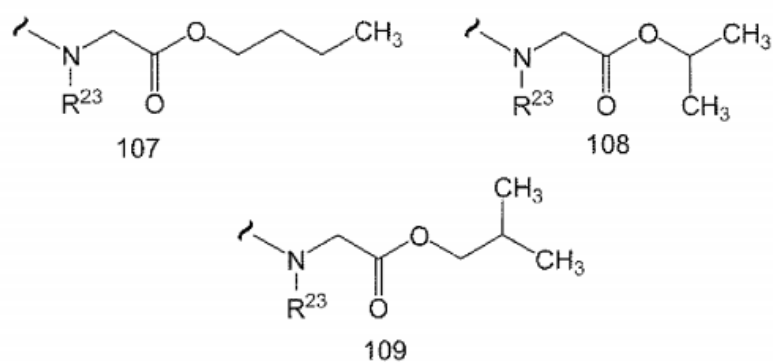


Tabla 20.19

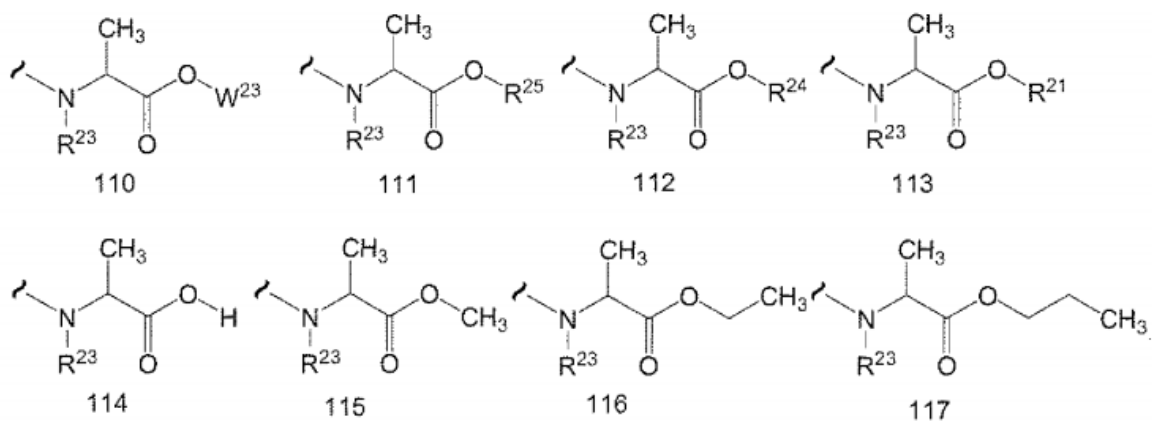


Tabla 20.20

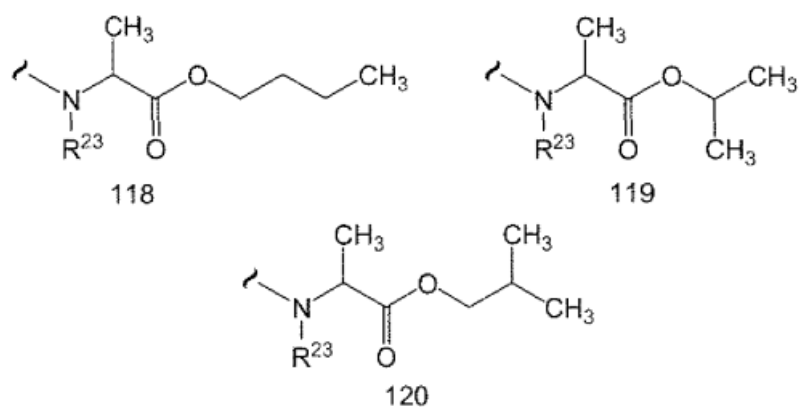


Tabla 20.21

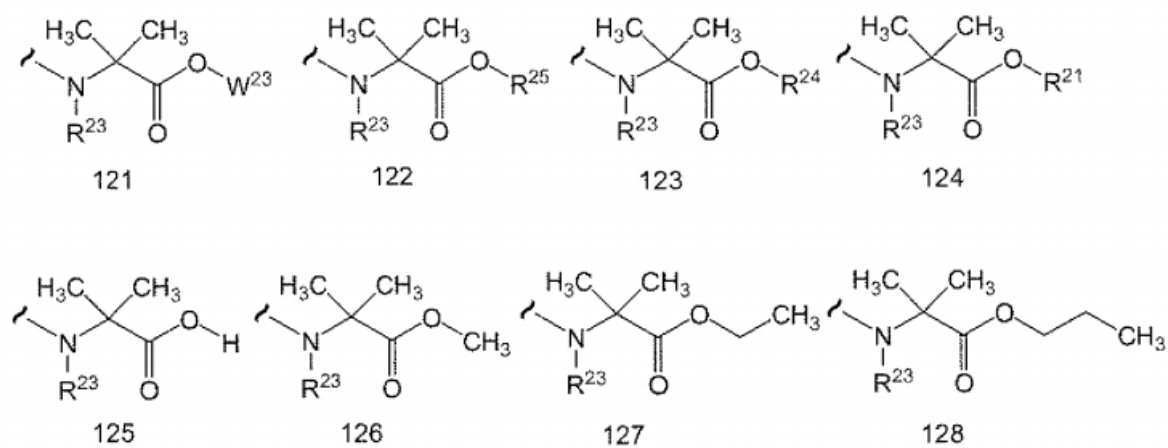


Tabla 20.22

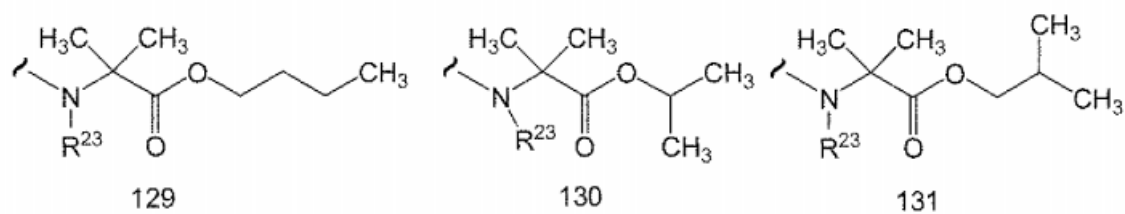


Tabla 20.23

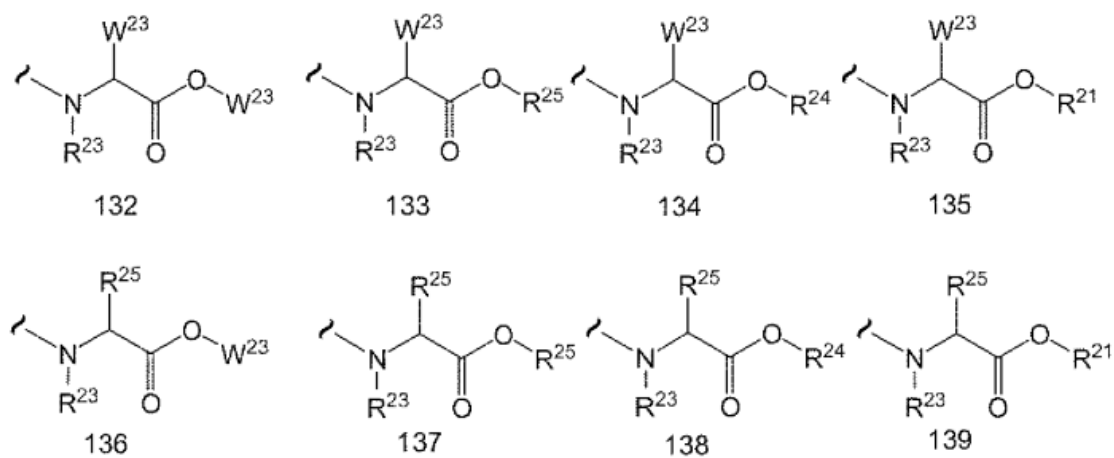


Tabla 20.24

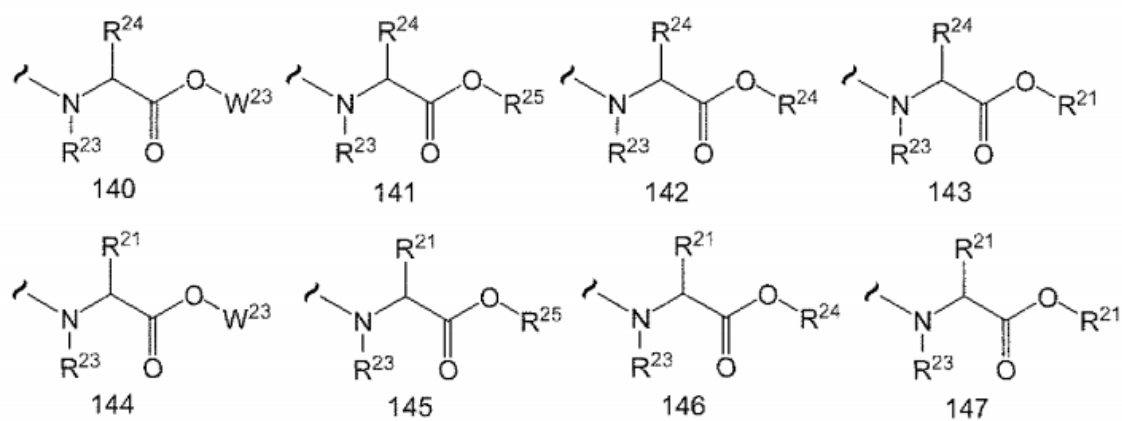


Tabla 20.25

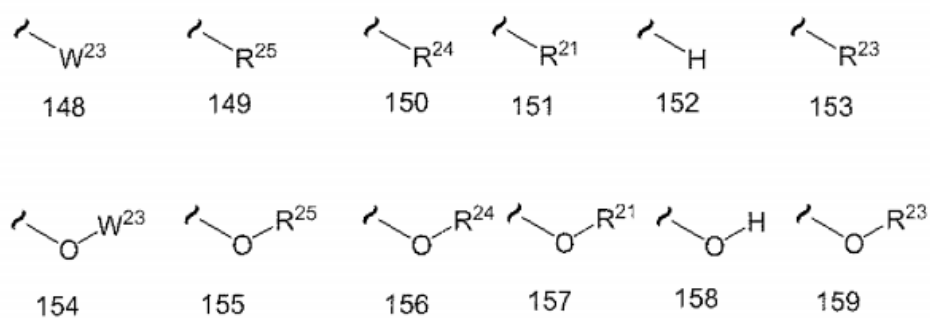


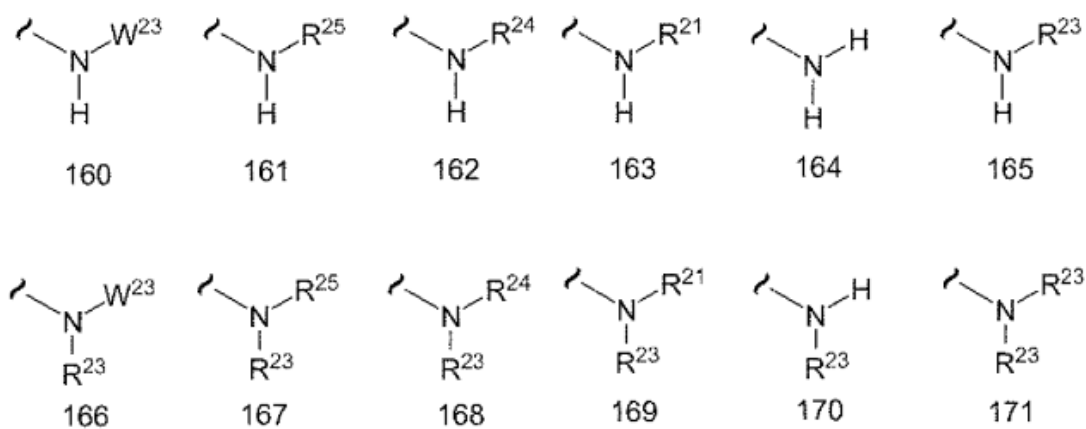
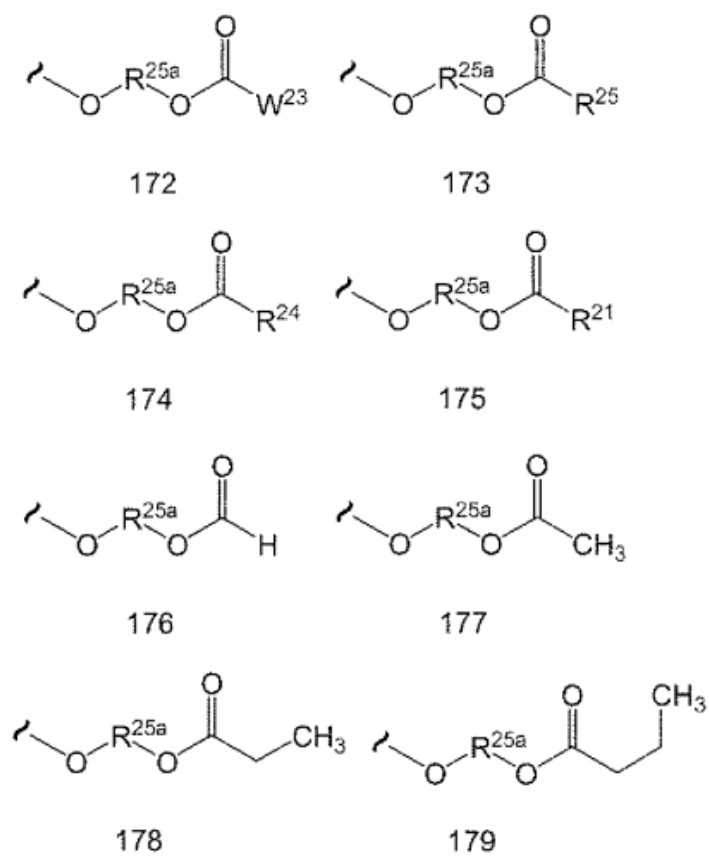
Tabla 20.26Tabla 20.27

Tabla 20.28

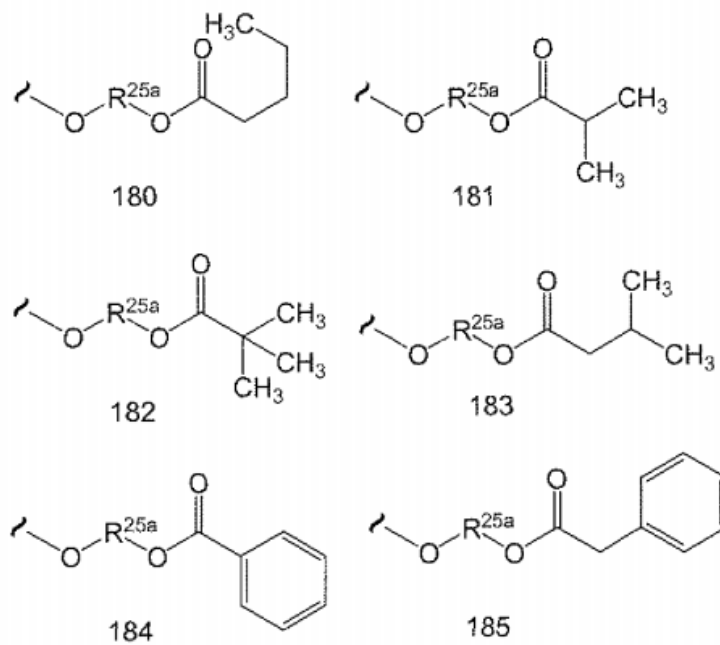


Tabla 20.29

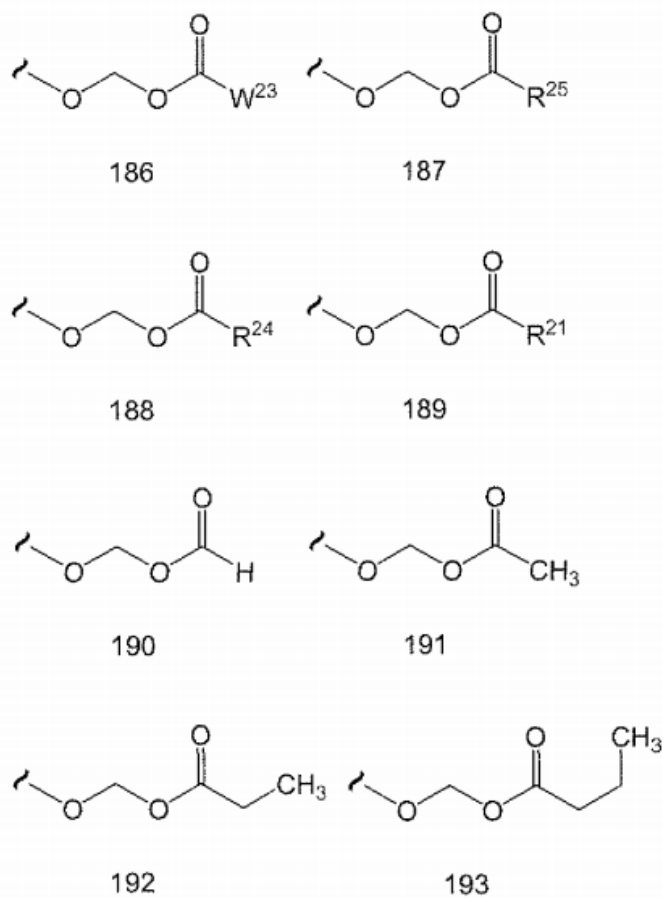


Tabla 20.30

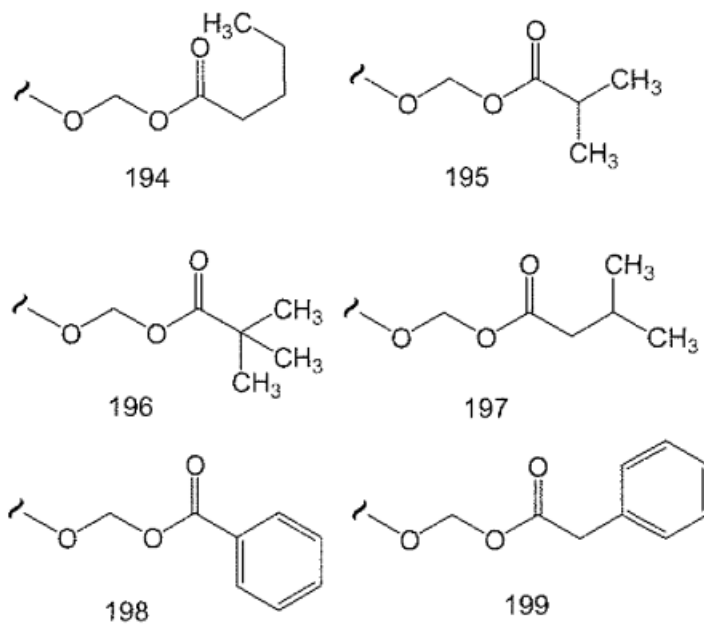


Tabla 20.31

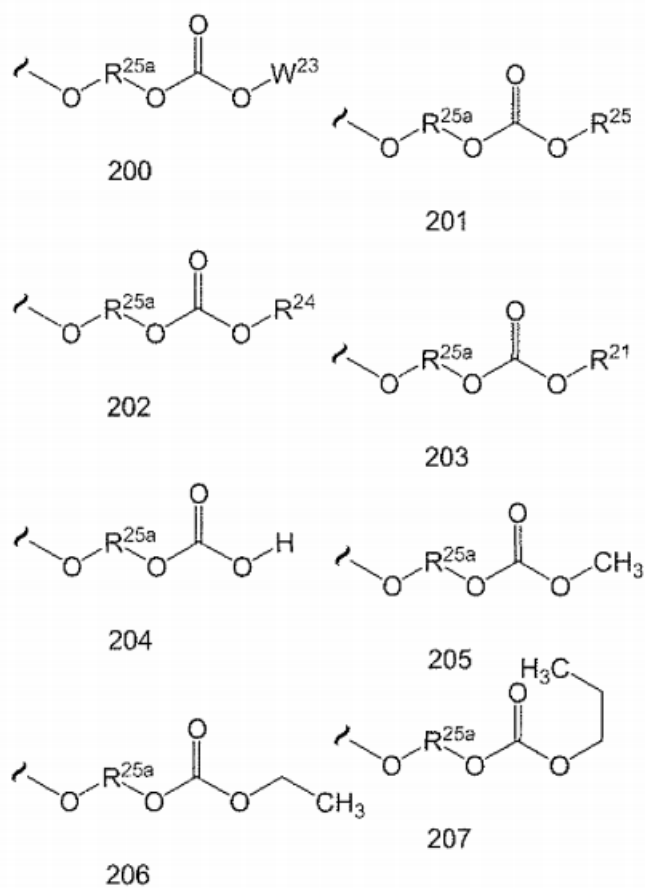


Tabla 20.32

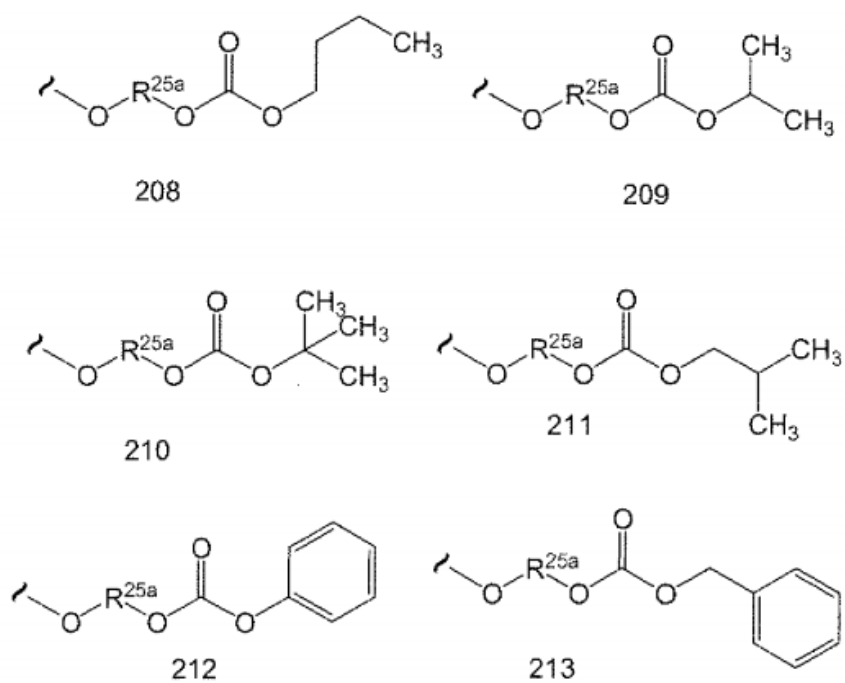


Tabla 20.33

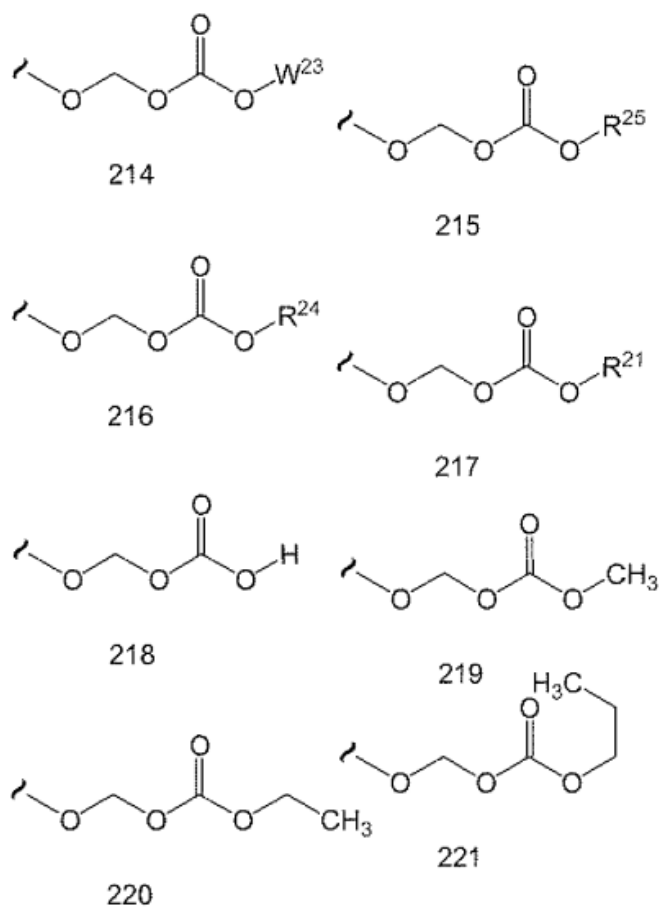
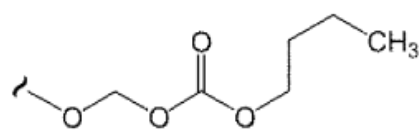
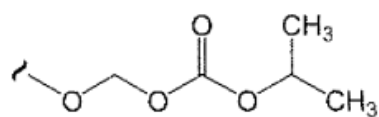


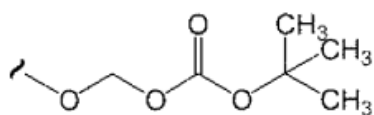
Tabla 20.34



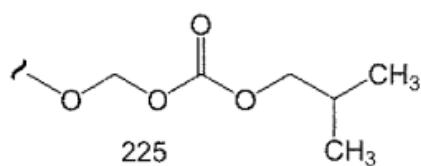
222



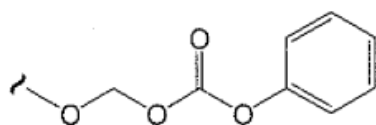
223



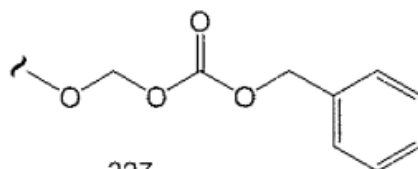
224



225

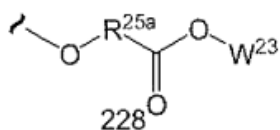


226

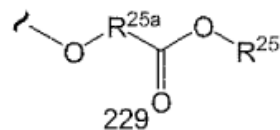


227

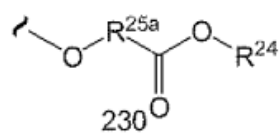
Tabla 20.35



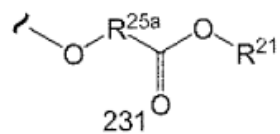
228



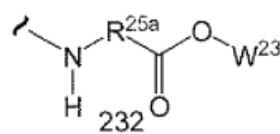
229



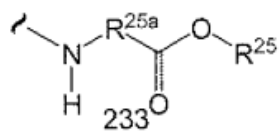
230



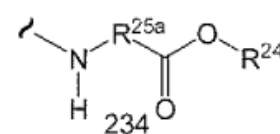
231



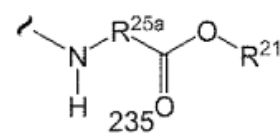
232



233



234



235

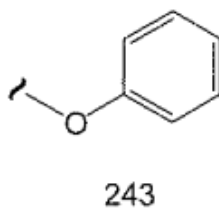
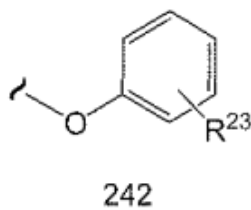
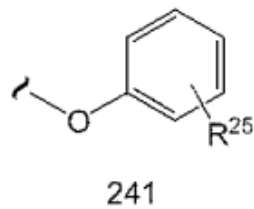
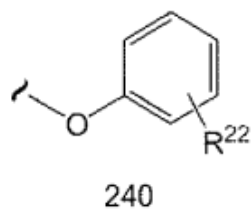
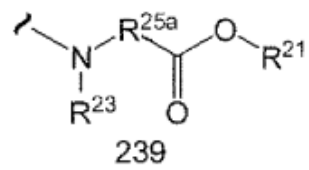
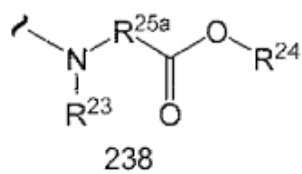
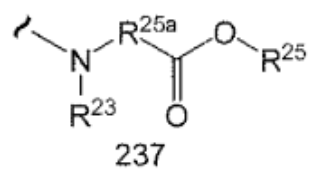
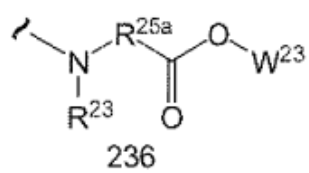
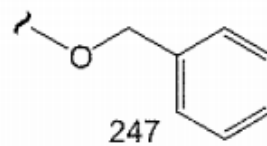
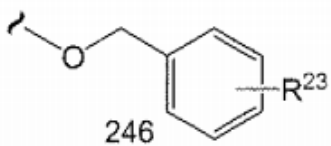
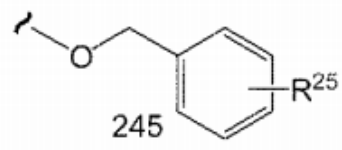
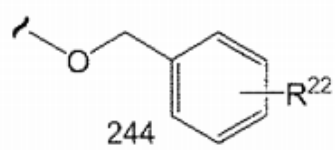
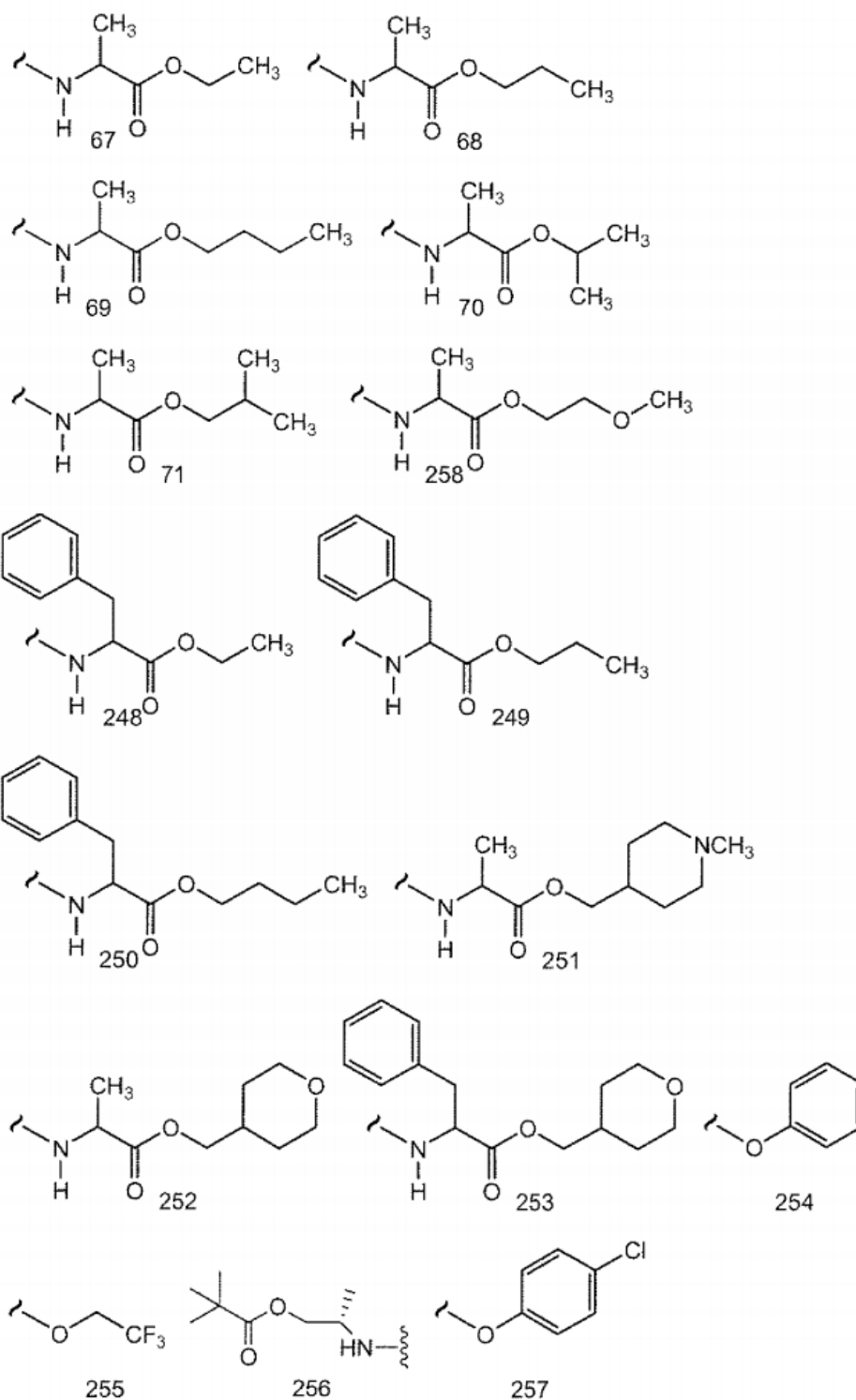
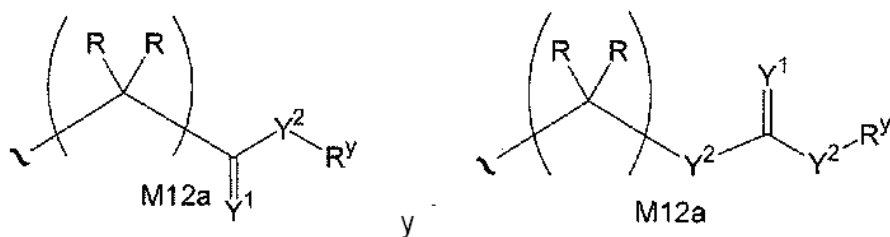
Tabla 20.36Tabla 20.37

Tabla 30.1



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



Cualquier referencia a los compuestos de la invención que se describen en el presente documento también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Algunos ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino o un metal 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 ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similar; (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 benzenosulfónico, 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 similar; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales por ejemplo, cloro, bromo, y yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+ .

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

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

Los compuestos de la invención, mostrados a modo de ejemplo mediante las Fórmulas I-III pueden tener centros quirales, por ejemplo átomos de carbono o fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen de ese modo mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos quirales. En otras palabras, los centros quirales evidentes en las representaciones se proporcionan en forma de los isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, básicamente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del ámbito de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales básicamente ópticamente puros a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido de conversión de vuelta a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su compañero de imagen especular.

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

"Diastereómeros" 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 con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

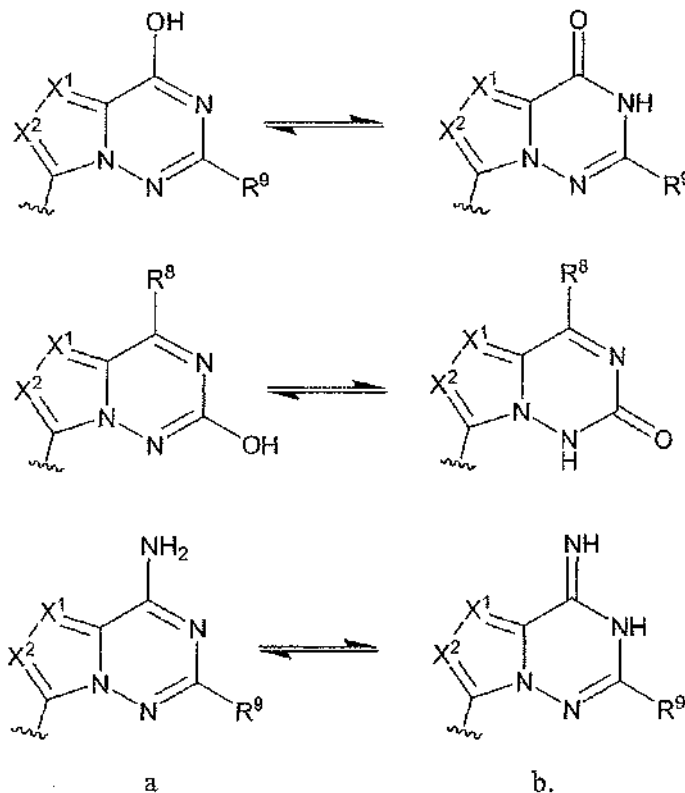
"Enantiómeros" se refiere a los estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Numerosos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de hacer girar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por parte 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 excepto en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuanto no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

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

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

El experto en la materia reconocerá que los nucleósidos 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 pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener las formas tautoméricas equivalentes que se muestra a continuación:



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos en todas las realizaciones que se desvelan en el presente documento están dentro del ámbito de la invención.

Métodos de inhibición de polimerasa del VHC

También se desvelan métodos para inhibir la actividad de la polimerasa del VHC que comprenden la etapa de tratar una muestra que se sospecha contiene 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 tales inhibidores o tener otras utilidades como se describe posteriormente. Los inhibidores se unirán a las ubicaciones de la superficie o a una cavidad de la polimerasa del VHC que tengan una geometría única en la polimerasa del VHC. Las composiciones que se unen a la polimerasa del VHC se pueden unir con grados variables de reversibilidad. Los compuestos que se unen de forma básicamente irreversible son candidatos ideales para su uso en el presente método de la invención. Una vez marcadas, las composiciones que se unen de forma básicamente irreversible son útiles como sondas para la detección de la polimerasa del VHC. Por lo tanto, los métodos para detectar polimerasa del VHC en una muestra que se sospecha contiene polimerasa del VHC comprenden las etapas de: tratar una muestra que se sospecha contiene polimerasa del VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a una marca; y observar el efecto de la muestra en la actividad de la marca. Las marcas adecuadas se conocen bien en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos del presente documento se marcan de forma convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrido o amino.

En el contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen polimerasa del VHC incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido, y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua, o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Por lo general, la muestra será sospechosa de contener un organismo que produce polimerasa del VHC, frecuentemente un organismo patógeno tal como VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento comprende añadir la composición de la invención a la muestra y comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración como se ha descrito anteriormente.

Si se desea, se puede observar la actividad de la polimerasa del VHC después de la aplicación de la composición 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. Por lo general, se aplica uno de los métodos de análisis sistemático que se ha descrito anteriormente aunque, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

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

Sin embargo, en el análisis sistemático de los compuestos capaces de inhibir virus de inmunodeficiencia humana, se debería tener en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionar con los ensayos de cultivos celulares. De ese modo, un ensayo basado en células sería la herramienta de análisis sistemático principal.

Análisis sistemáticos para inhibidores de la polimerasa del VHC

Las composiciones de la invención se analizan sistemáticamente para actividad inhibidora frente a la polimerasa del VHC mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. En el contexto de la invención, por lo general las composiciones se analizan sistemáticamente en primer lugar para la inhibición de la polimerasa del VHC *in vitro* y las composiciones que muestran actividad inhibidora se analizan sistemáticamente a continuación para actividad *in vivo*. Son preferentes para su uso *in vivo* las composiciones que tienen K_i (constantes de inhibición) *in vitro* de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, por lo general menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferentemente menos de aproximadamente 5×10^{-8} M.

Los análisis sistemáticos *in vitro* útiles se han descrito con detalle y no se desarrollarán aquí. Sin embargo, 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 de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, sustancias de deslizamiento, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando

se pretenden para el suministro mediante una forma distinta a la administración oral serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se exponen en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Algunos 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 es habitualmente aproximadamente de 7 a 10.

Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos puede ser preferente presentarlos en forma de formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, a continuación, si fuera necesario, conformado del producto.

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

Un comprimido se prepara por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos preparados por moldeado se pueden preparar por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se formulan opcionalmente de un modo tal que proporcionen liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de los mismos.

Para infecciones oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % p/p (incluyendo el ingrediente o ingredientes activos en un intervalo entre un 0,1 % y un 20 % en incrementos de un 0,1 % p/p tal como un 0,6 % p/p, un 0,7 % p/p, etc.), preferentemente de un 0,2 a un 15 % p/p y lo más preferentemente de un 0,5 a un 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes 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 un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulgente (conocido de otro modo como emulsionante), si fuera deseable comprende una mezcla de al menos un emulgente con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulgente hidrófilo junto con un emulgente lipófilo que actúa como estabilizador. También es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulgente o emulgentes con o sin estabilizador o estabilizadores componen la denominada cera emulgente, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la denominada base de pomada emulgente que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones de crema.

Algunos emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetostearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

La selección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no produzca tinción y lavable con la consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de bencilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo preferentes los últimos tres ésteres. Estos se pueden usar solos o en combinación 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 de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método pretendido de administración. Cuando se usa para uso oral se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sódico, lactosa, fosfato de calcio o sódico; 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 revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar ese modo una acción sostenida a lo largo de un período prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina duras donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectación tales como una fosfatida de origen 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, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones en aceite se pueden formular por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la acción de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Se muestran agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados a modo de ejemplo mediante los desvelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Algunos agentes emulgentes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de haba 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

polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación y los 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 parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o se puede preparar en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se puede emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear de forma convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar del mismo modo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada a administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg del material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que se pueda producir una infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

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

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

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

Las formulaciones adecuadas para 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 mediante inhalación rápida a través de las vías nasales o mediante inhalación a través de la boca de un modo tal que se alcancen los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Se pueden preparar formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta la fecha en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por VHC como se describe posteriormente.

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

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

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en una forma secada por congelación (liofilizada) que requiere solo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Se ha de entender que, además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir

agentes aromatizantes.

La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

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

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

La dosis eficaz de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se va a tratar, la toxicidad, si el compuesto se va a usar de forma profiláctica (dosis inferiores) o frente a una infección viral activa, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico usando estudios convencionales de escalado de dosis. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; por lo general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más habitualmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; lo más habitualmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

Rutas de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento ingredientes activos) se administran mediante cualquier ruta apropiada para la afección que se trata. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se ha de entender que la ruta preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

Terapia de Combinación

Por lo general las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III se seleccionan basándose en la afección a tratar, de actividades cruzadas de ingredientes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la invención se combinan con otros agentes terapéuticos activos (tal como los que se describen en el presente documento).

Las composiciones de la invención también se usan en combinación con uno u otros principios activos más. Preferentemente, los otros principios activos terapéuticos o agentes son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos u otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

De forma más específica, uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intrón A), rIFN-alfa 2a (Roferón-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanaive, Multiferon, subalina), interferón alfacón-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilado), y belerofon,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidina),
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, e ITMN-191 (R-7227),
- 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B,
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasán (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ,

- 6) inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), y MK-0608,
- 7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y GS-9190,
- 8) inhibidores de NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), y BMS-790052,
- 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691, y SM-360320,
- 10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, y NIM811,
- 11) inhibidores de IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,
- 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina,
- 13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Baviximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788, y VX-497 (merimepodib)
- 14) antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGCoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragócico);
- 15) antagonistas de receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;
- 16) inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captoprilo, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazeprilo, fosinopril;
- 17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y
- 18) antagonistas de endotelina, por ejemplo bosentán y ambrisentán.

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

De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto o composición de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto o composición de la presente invención puede ser interferón, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos u otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

De forma más específica, las composiciones de uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfactive, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albupheron), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda pegilado (IL-29 pegilado), y belerofon,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidina),
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, e ITMN-191 (R-7227),
- 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B,
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasán (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ,
- 6) inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), y MK-0608,
- 7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y GS-9190,
- 8) inhibidores de NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), y BMS-790052,
- 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-

04878691, y SM-360320,

10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, y NIM811,

11) inhibidores de IRES del VHC, *por ejemplo*, MCI-067,

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina,

13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (viostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788, y VX-497 (merimepodib)

14) antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGCoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragócico);

15) antagonistas de receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

16) inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captoprilo, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazeprilo, fosinopril;

17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y

18) antagonistas de endotelina, por ejemplo bosentán y ambrisentán.

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

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster de los mismos farmacéuticamente aceptable; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC, y combinaciones de los mismos.

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

De forma más específica, uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en 1) inhibidores de 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, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleósido del VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido del VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, fosaltuvudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, tenofovir, fumarato de tenofovir y disoproxilo + emtricitabina, fumarato de tenofovir y disoproxilo + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados del éster de fenetilo del 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 entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y que maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, pegilado rIFN-alfa

2a, 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, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497, y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de la NS5b polimerasa, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de 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-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados de benzoimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de la ARNs H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampliten, HRG214, citolin, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, y PA-1050040.

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

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

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

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "capacidad sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede conseguir cuando los principios activos: (1) se coformulan y se administran o distribuyen de forma simultánea en una formulación combinada; (2) se suministran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia de alternancia, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran de forma secuencial, por ejemplo en comprimidos, píldoras o cápsulas separados, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra de forma secuencial, es decir en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran en conjunto. Un efecto antiviral sinérgico representa un efecto antiviral que es mayor que los efectos puramente aditivos predichos de los compuestos individuales de la combinación.

También se desvelan 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, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, de modo que se inhibe la polimerasa del VHC.

También se desvelan métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o a una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente terapéutico activo adicional, de modo que se inhibe la polimerasa del VHC.

También se desvelan métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o a una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC,

inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, nucleósidos o inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

También se desvelan 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 a una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable.

También se desvelan 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 a una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente terapéutico activo adicional, de modo que se inhibe la polimerasa del VHC.

También se desvelan 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 a una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

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

Metabolitos de los compuestos de la invención

También se desvelan los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos que se describen en el presente documento.

Tales productos se pueden obtener por ejemplo a partir de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos.

Por lo general, tales productos se identifican mediante la preparación de un compuesto radioetiquetado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono, o al ser humano, permitiendo un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están etiquetados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de una manera convencional, por ejemplo mediante análisis de MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayo de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no tienen actividad inhibitoria de polimerasa del VHC por sí mismos.

Se conocen fórmulas y métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutivas. En el presente documento, los compuestos se definen como estables en el tracto gastrointestinal en el que menos de aproximadamente un 50 por ciento en moles de los grupos protegidos se desprotege en suero intestinal o jugo gástrico sustituto después de incubación durante 1 hora a 37 °C. Que los compuestos sean únicamente estables en el tracto gastrointestinal no significa que no se puedan hidrolizar *in vivo*. Los profármacos de la invención por lo general serán estables en el sistema digestivo pero pueden estar hidrolizados sustancialmente con respecto al fármaco precursor en el lumen digestivo, hígado u otro órgano metabólico dentro de las células en general.

Ejemplos

Para describir los detalles experimentales se usan ciertas abreviaturas y acrónimos. Aunque un experto en la materia podría entender la mayoría de éstos, la Tabla 1 contiene un listado de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Listado de abreviaturas y acrónimos

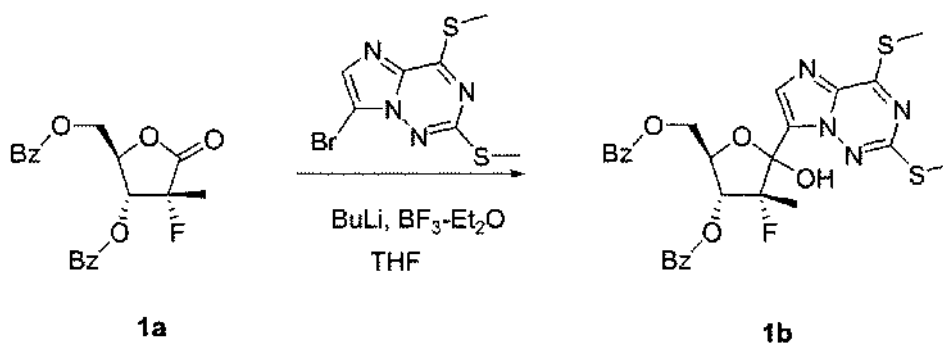
Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
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 a alta presión
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	proporción de 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
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio

TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	iodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía en capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
Turbo Grignard	mezcla a 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

Preparación de Compuestos

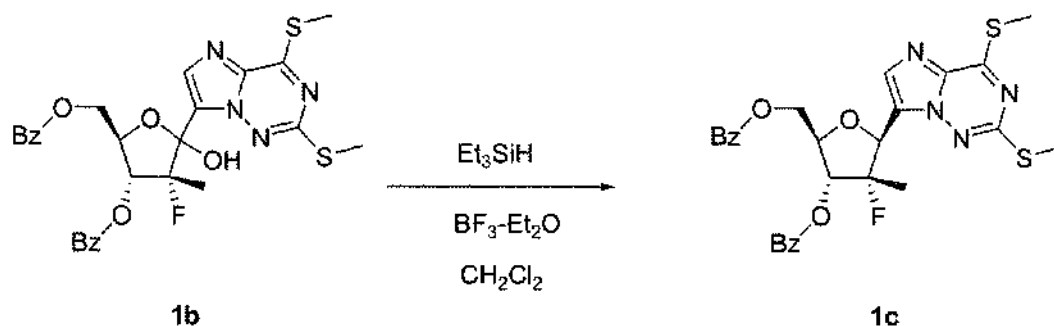
Compuesto 1

5

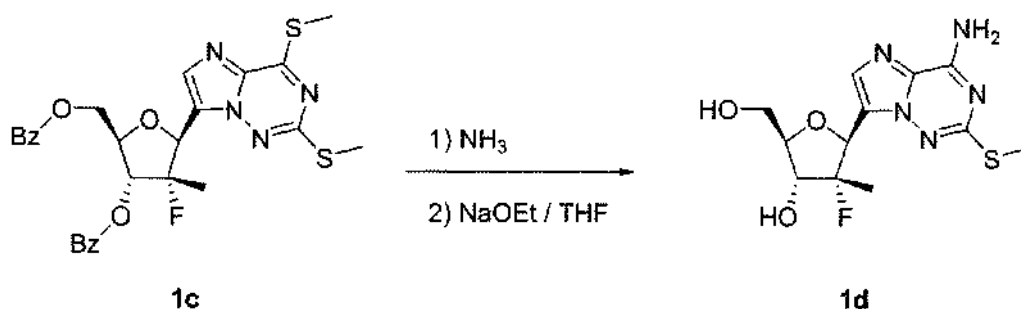


10 A una suspensión de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada de acuerdo con el documento WO2008116064, 500 mg, 1,72 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió gota a gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 1,61 ml, 2,41 mmol) a -78 °C. La suspensión se convirtió en una solución de color marrón rojizo después de 5 min, y a continuación se añadió una mezcla de **1a** (preparada de acuerdo con el documento WO 200631725, 675 mg, 1,81 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (2,40 ml, 1,89 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a la mezcla. Después de agitar durante 2 h a -78 °C, se añadió NH₄Cl saturado para interrumpir la reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró al vacío. El residuo se

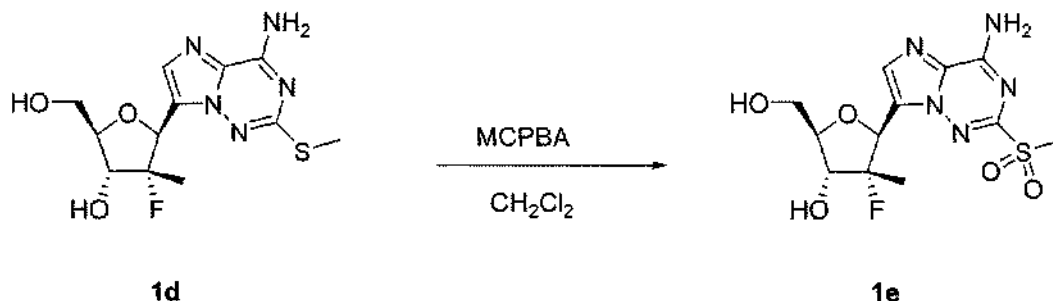
 15 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / hexanos), proporcionando **1b** en forma de una espuma de color amarillo intenso (650 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 6,40 (s a, 1H), 6,01 (dd, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,60 (dd, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,62 (d, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ - 167,5. MS = 585,1 (M + H⁺).



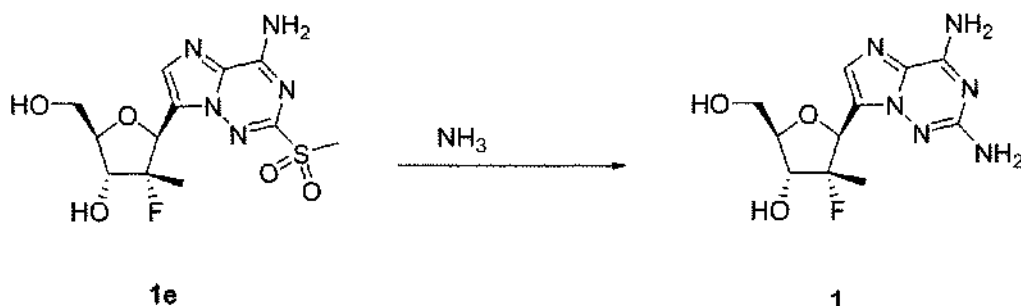
A una solución de **1b** (820 mg, 1,40 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron eterato de trifluoruro de boro (2 ml) y trietilsilano (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron eterato de trifluoruro de boro (1 ml) y trietilsilano (1 ml) adicionales, y se agitó durante 7 d. La mezcla se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua, cloruro de amonio saturado y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / hexanos), proporcionando **1c** (605 mg, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,78 (m, 2H), 4,80 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,32 (d, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -149,9. MS = 569,1 (M + H⁺).



El Compuesto **1c** (635 mg, 1,12 mmol) se puso en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoníaco líquido (~30 ml) y el reactor de bomba se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el amoníaco se evaporó y el residuo sólido se disolvió en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). Se añadió etóxido sódico (25 % en peso, 0,63 ml) y se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se neutralizó con AcOH y se concentró. El residuo se purificó por RP HPLC, proporcionando el producto **1d** (175 mg, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (s a, 2H), 7,60 (s, 1H), 5,45 (s a, 1H), 5,43 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,09 (d, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -153,5. MS = 330,1 (M + H⁺).



A una solución de **1d** (175 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (11 ml) se añadió MCPBA (370 mg, ~ 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró, proporcionando el compuesto **1e** en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación. MS = 362,0 (M + H⁺).



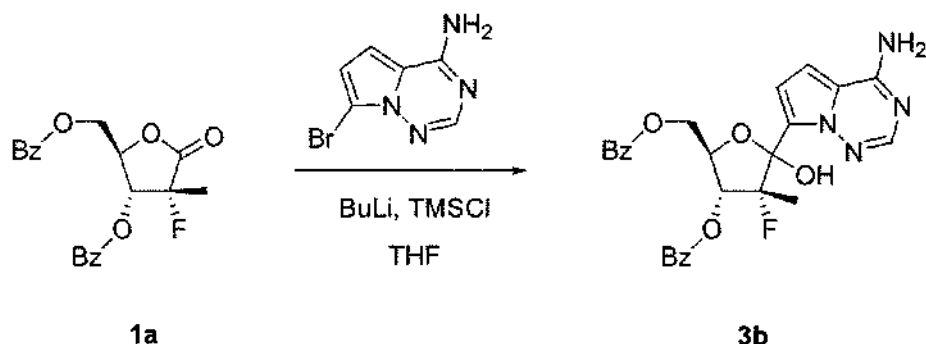
El Compuesto **1e** (obtenido a partir de la reacción previa) se puso en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoníaco líquido (~30 ml), y el reactor de bomba se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 115 °C durante 3 d. Después de enfriar a temperatura ambiente, el amoníaco se evaporó. El residuo sólido se purificó por RP HPLC, proporcionando el compuesto **1** (105 mg, 66 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,31 (s, 1H), 5,43 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 9,6, 23,2, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 22,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, D₂O): δ -153,5. MS = 299,2 (M + H⁺).

10 Compuesto 2



A una solución del compuesto **1** (82 mg, 0,28 mmol) en agua (340 ml) se añadió adenosina desaminasa (tipo IX de bazo bovino A5168 de Sigma-Aldrich, 0,125 Unidades por ml de agua) y se agitó a 37 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y se purificó por RP HPLC, proporcionando el compuesto **2** (56 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,35 (s, 1H), 5,46 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,6, 22,6, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 23,2 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, D₂O): δ -153,4. MS = 300,2 (M + H⁺).

20 Compuesto 3

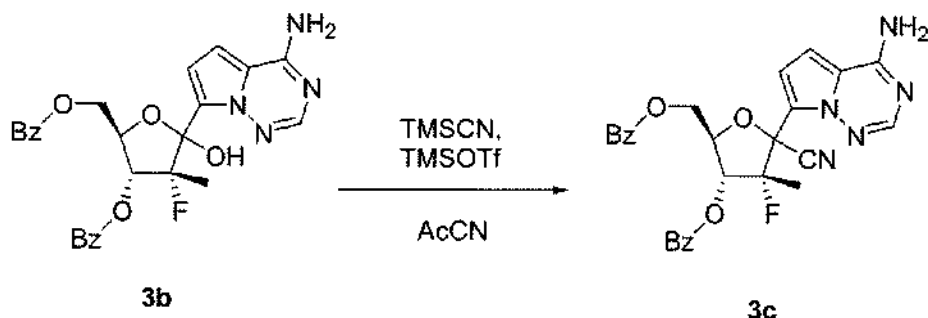


A una suspensión de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (preparaba de acuerdo con el documento WO2007056170, 2,13 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se añadió TMSCl (2,66 ml, 21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de argón. Después de enfriar a -78 °C, se añadió una solución de BuLi (1,6 M, 21 ml, 33 mmol) en hexanos gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. A continuación se añadió una solución de **1a** (preparaba de acuerdo con el documento WO 200631725, 4,46 g, 12 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 2 h a -78 °C, se añadió cloruro de amonio saturado para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (etil acetato / hexanos), proporcionando **3b** en forma de un sólido de color amarillo.

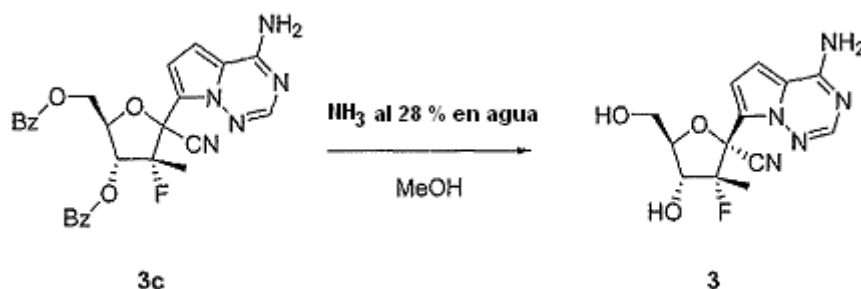
(1,6 g, 32 %). MS = 507,1 (M + H⁺).

Procedimiento alternativo para el Compuesto 3b usando 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano en lugar de clorotrimetilsilano

A una suspensión de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (500 mg, 2,35 mmol) en THF (6,5 ml) se añadió BuLi (1,6 M en hexanos, 1,6 ml) a -78 °C. Después de 30 min, se añadió una solución de 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano (538 mg, 2,4 mmol) en THF (1,2 ml). Después de 45 min, se añadió BuLi (1,6 ml). Después de un periodo adicional de 30 min, se añadió BuLi (1,5 ml). Después de 30 min, una solución de **1a** (610 mg, 1,64 mmol) en THF (2 ml) se añadió a continuación gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h en atmósfera de argón. Se añadió ácido acético (0,7 ml) gota a gota para interrumpir la reacción, seguido de la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (etil acetato / hexanos), proporcionando **3b** (320 mg, 40 %). El compuesto de partida **1a** también se recuperó (350 mg) de la cromatografía.

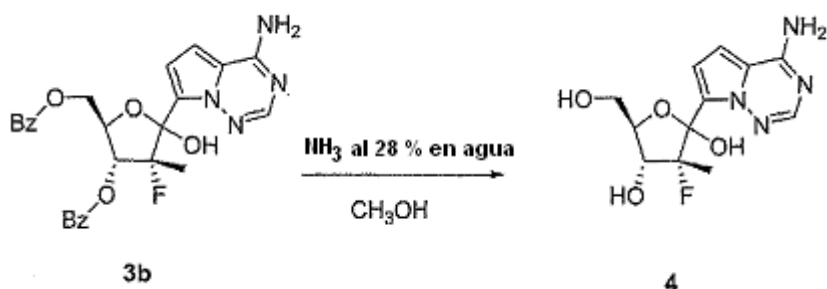


A una solución del compuesto **3b** (50 mg, 0,1 mmol) y TMSCN (67 μ l, 0,5 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) a 0 °C se añadió TMSOTf (91 μ l, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación a 65 °C durante 3 d. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado a temperatura ambiente, y se diluyó con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo / agua), para dar el compuesto deseado **3c** (28 mg, 54 %). MS = 516,1 (M + H⁺).



A una solución de **3c** (56 mg, 0,11 mmol) en metanol (1,2 ml) se añadió hidróxido de amonio (28 % en agua, 0,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por RP HPLC (agua / acetonitrilo), proporcionando el compuesto **3** (20 mg, 60 %). RMN ¹H (500 MHz, D₂O): δ 7,88 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 1,15 (d, 3H). MS = 308,1 (M + H⁺).

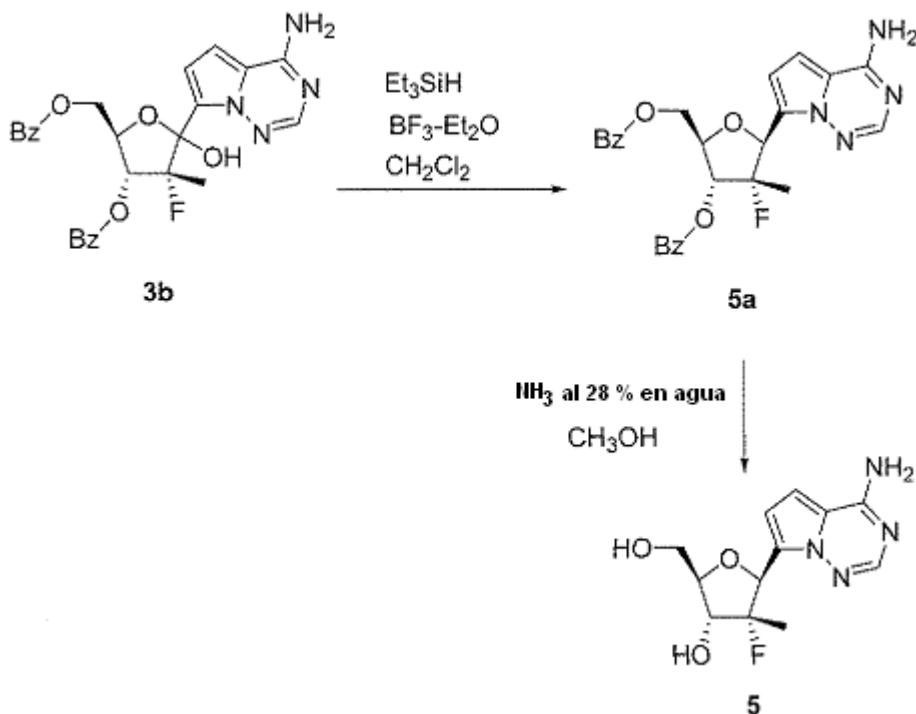
Compuesto 4



- 5 A una solución del compuesto **3b** (60 mg, 0,12 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió hidróxido de amonio (28 % en agua, 0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por RP HPLC (agua / acetonitrilo), proporcionando el compuesto **4** (25 mg, 70 %). MS = 299,1 (M + H⁺).

Compuesto 5 (No de acuerdo con la presente invención)

10



- 15 El Compuesto **3b** se convirtió en el compuesto **5a** mediante un procedimiento similar al que la conversión de **1b** en **1c**. A continuación, el Compuesto **5a** se convirtió a continuación en el compuesto **5** mediante un procedimiento similar al que la conversión de **3c** en **3**. RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,68 (s, 1H), 6,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,74 (dd, 1H), 0,98 (d, J = 22,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (282 MHz, D₂O): δ - 154,2. MS = 283,2 (M + H⁺).

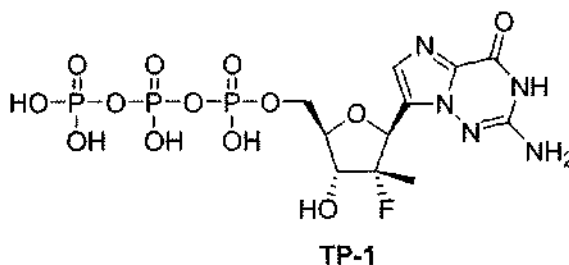
Procedimiento general para la preparación de un nucleósido trifosfato

20

- 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 agua con hielo. Se añade POCl₃ (40-45 mg) y se agita a 0 °C hasta que se completa la reacción (de 1 a 4 h; la evolución de la reacción se controla mediante HPLC de intercambio iónico; las muestras analíticas se preparan tomando ~3 ul de la mezcla de reacción y diluyéndolas con Et₃NH₂CO₃ 1,0 M (30-50 ul)). A continuación se añade una solución de pirofosfato-Bu₃N (250 mg) y Bu₃N (90-105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1,5 ml). La mezcla se agita a 0 °C de 0,3 a 2,5 h, y a continuación la reacción se interrumpe con Et₃NH₂CO₃ 1,0 M (~5 ml). La mezcla resultante se agita durante un periodo adicional de 0,5-1 h a la vez que se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a sequedad, se vuelve a disolver en agua (4 ml), y se purifica por HPLC de intercambio iónico. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran a
- 25

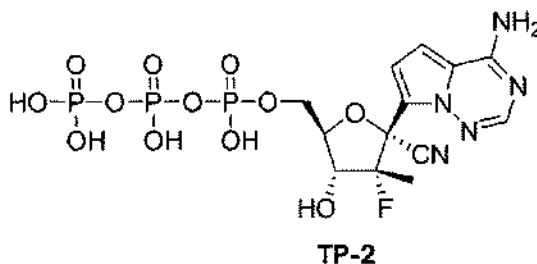
sequedad, se disuelven en agua (~5 ml), se concentran a sequedad, y de nuevo se disuelven en agua (~5 ml). Se añade NaHCO_3 (30-50 mg) y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en agua y se concentra a sequedad de nuevo. Este proceso se repite 2-5 veces. A continuación, el residuo se somete a purificación por HPLC en columna C-18, proporcionando el producto deseado en forma de una sal de sodio. De manera alternativa, la mezcla de reacción en bruto primero se somete a HPLC en columna C-18 y a continua mención a purificación por HPLC de intercambio iónico para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de trietilamonio.

Compuesto TP-1



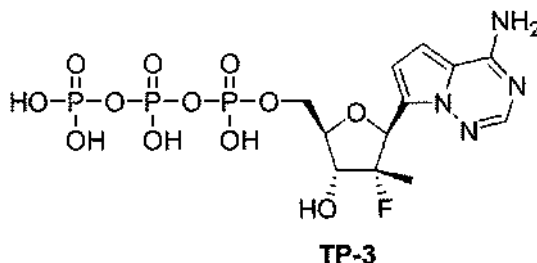
El **Compuesto TP-1** se preparó con el método general usando el **Compuesto 2** como material de partida. RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,44 (s, 1H), 5,45 (d, $J = 25,5$ Hz, 1H), 4,0-4,4 (m, 4H), 3,05 (m, NCH_2CH_3), 1,10 (m, NCH_2CH_3 y 2'-C- CH_3). RMN ^{31}P (121,4 MHz, D_2O): δ -9,5 (d, $J = 22,1$ Hz), -11,0 (d, $J = 19,9$ Hz), -23,2 (t, $J = 23,0$ Hz). RMN ^{19}F (282 MHz, D_2O): δ -153,9.

Compuesto TP-2

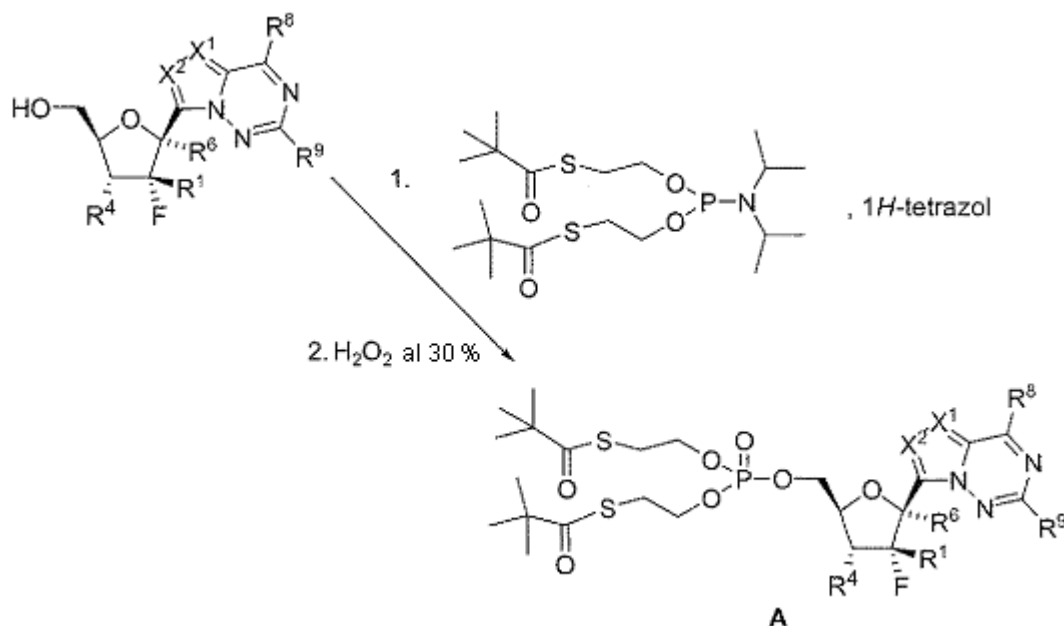


El **Compuesto TP-2** se preparó con el método general usando el **Compuesto 3** como material de partida. RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,82 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,1-4,4 (m, 4H), 3,05 (m, NCH_2CH_3), 1,10 (m, NCH_2CH_3 y 2'-C- CH_3). RMN ^{31}P (121,4 MHz, D_2O): δ -10,7 (d, $J = 19,5$ Hz), -11,3 (d, $J = 19,8$ Hz), -23,1 (t, $J = 19,8$ Hz).

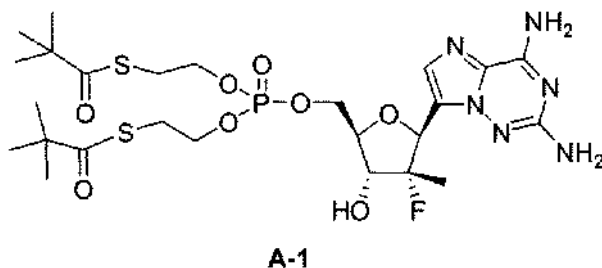
Compuesto TP-3



El **Compuesto TP-3** se preparó con el método general usando el **Compuesto 5** como material de partida. RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,73 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,71 (d, $J = 24,6$ Hz, 1H), 4,0-4,4 (m, 4H), 3,05 (m, NCH_2CH_3), 1,14 (m, NCH_2CH_3), 1,00 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H, 2'-C- CH_3). RMN ^{31}P (121,4 MHz, D_2O): δ -8,1 (d, $J = 22,1$ Hz), -11,1 (d, $J = 19,9$ Hz), -22,7 (t, $J = 23,0$ Hz). RMN ^{19}F (282 MHz, D_2O): δ -155,6. MS = 520,9 ($\text{M} - \text{H}^+$).

Procedimiento general para la preparación de un profármaco de nucleósido (Método A)

- 5 A una solución de un nucleósido (0,1 mmol) en trimetilfosfito (1,0 ml) se añade 1H-tetrazol (42 mg, 0,6 mmol) seguido de la adición de éster S-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxi]-fosfanilo}-etilo) del ácido 2,2-dimetil-tiopropiónico (preparado de acuerdo con J. Med. Chem., 1985, 38, 3941, 90 mg, 0,2 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % en H₂O (140 µl) a la mezcla. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min de agitación, se añadió
- 10 Na₂S₂O₃ 1 M en H₂O (5 ml) para interrumpir la reacción. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (10 ml x 2) y solución salina saturada, se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (gradiente de MeCN-H₂O) para proporcionar un profármaco A.

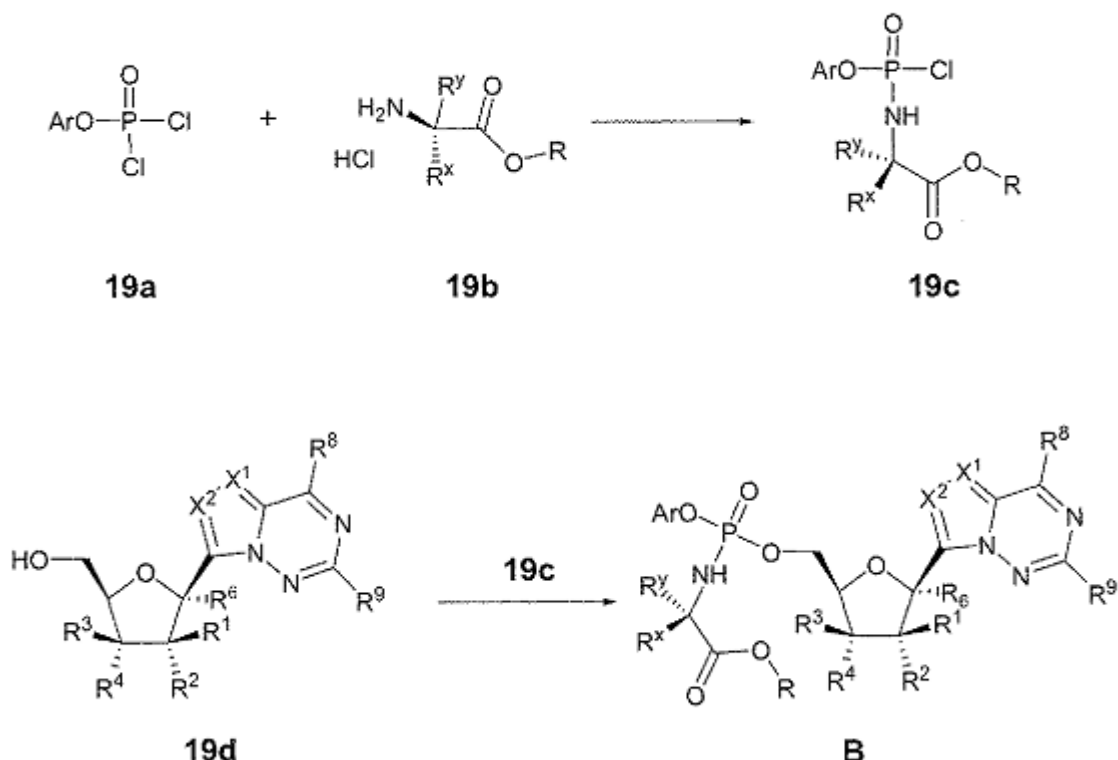
Compuesto A-1

- El Compuesto **A-1** se preparó con el Método A usando el compuesto 1 como material de partida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (s, 1H), 5,47 (d, J = 26,4 Hz, 1H), 4,95 (s a, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,35 (m, 1H, 4'-H), 4,18 (m, 2H, 5'-H), 4,10 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 1,24 (d, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,19 (d, 9H). RMN ³¹P (161,9 MHz, CDCl₃): δ - 1,26. MS = 667,1 (M + H⁺).

Procedimiento general para la preparación de de un profármaco de nucleósido (Método B)

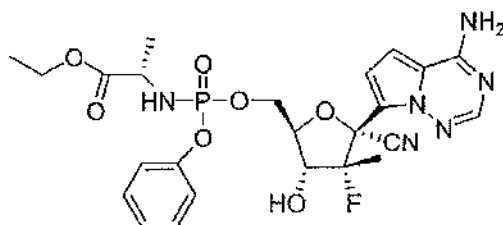
- 25 Los ejemplos no limitantes de profármacos de mono-fosforamidato que comprenden la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general 1.

Esquema 1



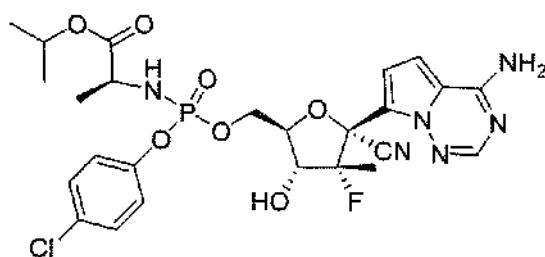
El procedimiento general comprende la reacción de una sal de éster de aminoácido **19b**, por ejemplo, sal de HCl, con un diclorofosfato de arilo **19a** en presencia de aproximadamente dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato **19c**. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Las aminas terciarias son particularmente preferentes. Preferentemente, el producto de cada etapa se usa directamente en las etapas posteriores sin recristalización o cromatografía. Los ejemplos específicos, pero no limitantes de **19a**, **19b**, y **19c** se pueden encontrar en el documento WO 2006/121820. Una base de nucleósido **19d** reacciona con el fosforamidato **19c** en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. El producto **B** se puede aislar mediante recristalización y/o cromatografía.

Compuesto B-1

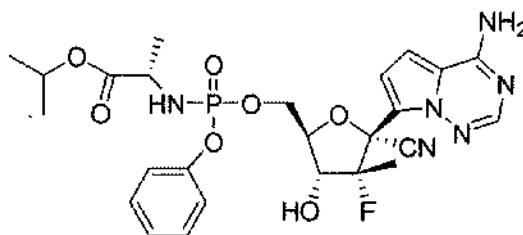


B-1

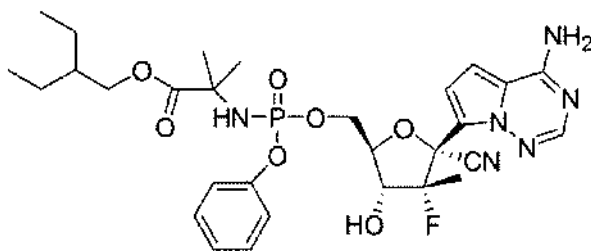
Se añadió fosforocloridato de fenilo y etoxialanilo (124 mg, 0,42 mmol; preparado de acuerdo con McGuigan *et al.*, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) a una mezcla de **Compuesto 3** (20 mg, 0,065 mmol) y *N*-metilimidazol (42 μ l, 0,52 mmol) en fosfato de trimetilo anhidro (0,8 ml). La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente, y a continuación se añadió metanol para interrumpir la reacción. El disolvente de metanol se retira a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa y a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %), proporcionando el compuesto **B-1** (10 mg, 27 %). RMN ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ - 3,42, 3,77. MS = 563,0 (M + H⁺), 561,0 (M - H⁺).

Compuesto B-2**B-2**

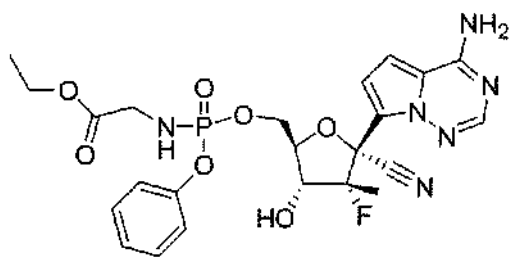
- 5 Se añaden aproximadamente 3,1 mmol de fosforocloridato de 4-clorofenilo y 2-propiloxialanilo (preparado de acuerdo con McGuigan *et al.*, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048--1052) a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmol de **Compuesto 3** y aproximadamente 3,8 mmol de *N*-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de fosfato de trimetilo anhidro. La mezcla de reacción se agita de aproximadamente una hora a 24 horas a temperatura ambiente y se añade metanol para interrumpir la reacción. El disolvente de metanol se retira a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC en fase inversa para dar el compuesto **B-2**.
- 10

Compuesto B-3**B-3**

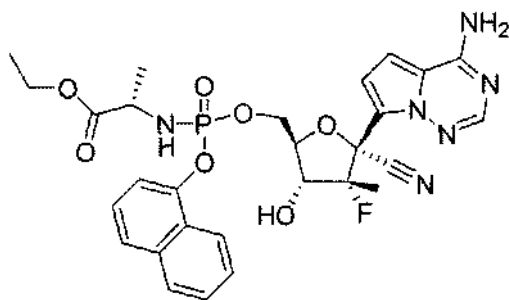
- 15 El **Compuesto B-3** se obtuvo mediante un procedimiento similar al usado para el compuesto **B-1**. RMN ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ -3,50, 3,76. MS = 577,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto B-4**B-4**

- 25 El **Compuesto B-4** se obtuvo mediante un procedimiento similar al usado para el compuesto **B-1**. RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD): δ 2,2. MS = 633,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

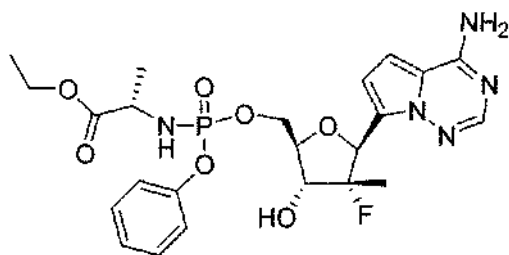
Compuesto B-5**B-5**

- 5 El **Compuesto B-5** se obtuvo mediante un procedimiento similar al usado para el compuesto **B-1**. RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ 4,15, 4,27. MS = 549,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

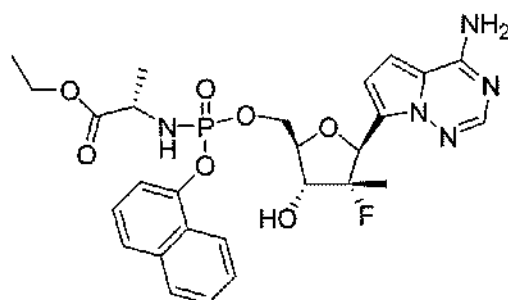
Compuesto B-6**B-6**

10

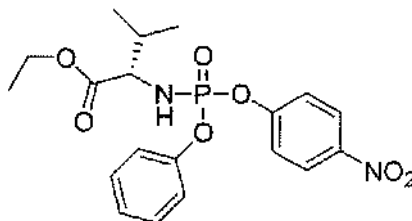
- El **Compuesto B-6** se obtuvo mediante un procedimiento similar al usado para el compuesto **B-1**. RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ 3,50, 4,07. MS = 613,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15 **Compuesto B-7****B-7**

- 20 El **Compuesto B-7** se obtuvo mediante un procedimiento similar al usado para el compuesto **B-1**, usando el compuesto 5 como nucleósido precursor. RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ 3,37, 3,97. MS = 538,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto B-8**B-8**

- 5 El **Compuesto B-8** se obtuvo mediante un procedimiento similar al usado para el compuesto **B-1**, usando el compuesto 5 como nucleósido precursor. RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ 3,69, 4,39. MS = 588,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

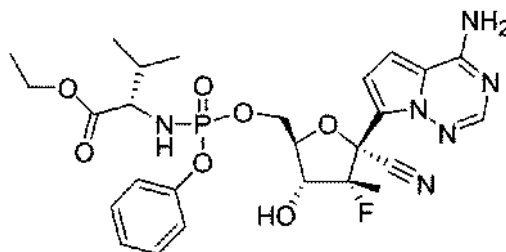
Procedimiento alternativo para la preparación de un profármaco de nucleósido (Método C)**C-1a**

10

En un matraz que contenía de clorhidrato de etil L-valina (2,5 g, 13,8 mmol, 1 equiv.) se añadieron CH_2Cl_2 (46 ml, 0,3 M) y diclorofosfato de fenilo (2,1 ml, 13,8 mmol, 1 equiv.) Antes de enfriar a -10°C . Después de 10 minutos, se añadió TEA (3,8 ml, 13,8 mmol, 1 equiv.) lentamente a la mezcla de reacción durante cinco minutos. Se permitió que la reacción evolucionara durante una hora antes de añadir *p*-nitrofenol (1,9 g, 13,8 mmol, 1 equiv.) a la mezcla de reacción seguido de la adición de más TEA (3,8 ml, 13,8 mmol, 1 equiv.) durante cinco minutos. La reacción se dejó calentar y evolucionar durante otras dos horas. La reacción se concentró al vacío y se recogió en éter dietílico (200 ml). Las sales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida usando Hex / EtOAc a 4/1 para formar un aceite transparente en forma de **C-1a**.
 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 2 H), 7,41 - 7,20 (m, 7 H), 4,22 - 4,05 (m, 3 H), 2,46 (s, 2 H), 1,99 (dd, $J = 23,0$, 20,1 Hz, 2 H), 1,68 (s, 1 H), 1,20 - 1,05 (m, 8 H). RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ -2,79 (dd, $J = 28,0$, 4,2 Hz).
 20 LC MS m/z 422,99 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Compuesto C-1

25

**C-1**

- En un matraz que contenía el **compuesto 3** (70 mg, 0,23 mmol), 1 equiv.) se añadió THF (1 ml, 0,2 M) y NMP (1 ml, 0,2 M) antes de enfriar a 0°C . Se añadió *t*-BuMgCl (560 μl , 2,5 equiv., THF 1 M) lentamente y se permitió su agitación durante 5 minutos antes de añadir el fenolato **C-1a** (207 mg, 0,46 mmol) mencionado anteriormente, 2 equiv., disuelto en 500 μl de THF). La mezcla de reacción se calentó a 50°C . La reacción se controló por LCMS. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se concentró a continuación al vacío, y el residuo se purificó por

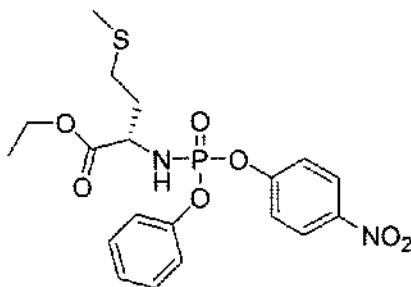
30

HPLC, proporcionando el **Compuesto C-1**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1 H), 7,24 - 7,10 (m, 4 H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 5,61 (s, 2H), 4,46 (d.d, $J = 24,0, 11,4$ Hz, 2 H), 4,33 - 4,14 (m, 2 H), 4,06 (dt, $J = 7,2, 4,2$ Hz, 2 H), 3,82 - 3,70 (m, 1 H), 3,63 (t, $J = 10,6$ Hz, 2 H), 1,98 (s, 1 H), 1,17 (dd, $J = 14,8, 7,6$ Hz, 3 H), 0,82 (dd, $J = 22,8, 6,8$ Hz, 6 H). ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ 5,11.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): δ -152,28.

LC MS m/z 591,21 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



C-2a

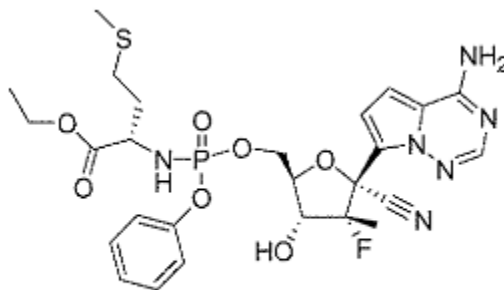
El **Compuesto C-2a** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1a** pero usando el éster de metionina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 2 H), 7,44 - 7,03 (m, 7 H), 4,11 (s, 2 H), 3,81 (d, $J = 44,5$ Hz, 1H), 2,04 (s, 3 H), 1,61 (s, 2H), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 1,01-0,65 (m, 4 H).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ -2,00 (d, $J = 12,9$ Hz).

LC MS m/z 455,03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-2



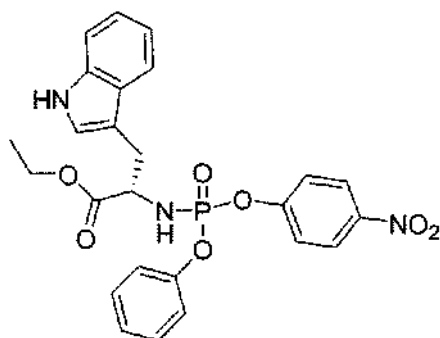
C-2

El **Compuesto C-2** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1** usando el **Compuesto 3** y **C-2a**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,06 (m, 13H), 6,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,54 (dd, $J = 21,6, 11,7$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,14 (dt, $J = 13,0, 6,4$ Hz, 4H), 2,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,00 (d, $J = 16,2$ Hz, 5H), 1,89 (s, 2H), 1,35 - 1,13 (m, 7H).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 4,12, 3,58. RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -152,28 (s).

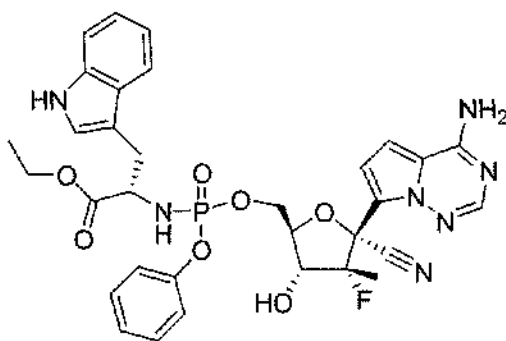
LC MS m/z 623,27 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**C-3a**

El **Compuesto C-3a** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1a** pero usando un éster de triptófano.

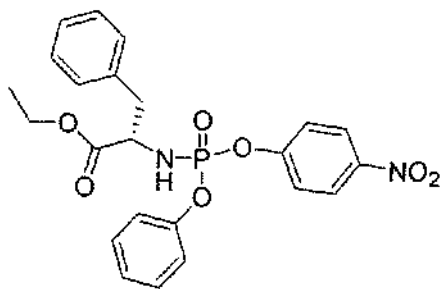
- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 - 8,03 (m, 3 H), 7,29 - 7,08 (m, 8 H), 7,36 - 6,98 (m, 3 H), 4,41 - 4,11 (m, 1 H), 4,15 - 3,95 (m, 2 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 3,33 - 3,04 (m, 2 H), 1,06 - 1,17 (m, 3 H).
 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ -2,87, -2,99.
 LC MS m/z 510,03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

10 **Compuesto C-3**

**C-3**

El **Compuesto C-3** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1** usando el **Compuesto 3** y **C-3a**.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 - 6,77 (m, 11 H), 6,57 (s, 1 H), 4,40 - 3,96 (m, 6 H), 3,20 (s, 4 H), 2,60 (s, 1H), 1,30 - 1,04 (m, 6 H).
 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 4,02, 3,75
 RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -152,13.
 20 LC MS m/z 678,32 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**C-4a**

El **Compuesto C-4a** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1a** por sustitución del éster de fenilalanina.

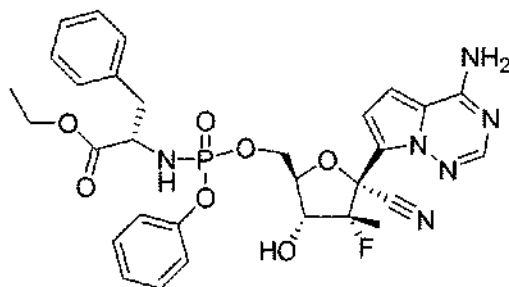
25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,43 - 7,11 (m, 10 H), 7,04 (ddd, $J = 11,4, 6,7, 2,9$ Hz, 2 H), 4,32 (ddd, $J = 15,3, 11,3, 6,1$ Hz, 4 H), 4,15 - 3,99 (m, 7 H), 3,74 (td, $J = 11,0, 5,0$ Hz, 8 H) 3,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 1,17 (td, $J = 7,1, 5,2$ Hz, 2 H).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ -2,97, -2,99.

5 LC MS m/z 471,03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-4



C-4

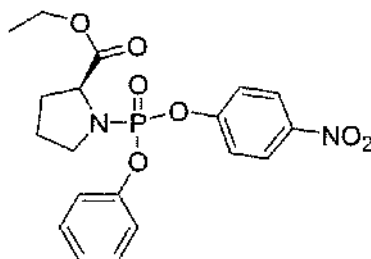
10 El **Compuesto C-4** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1** usando el **Compuesto 3** y **C-4a**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 7,46 - 6,97 (m, 17H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,10 (dd, $J = 29,6, 19,2$ Hz, 8H), 2,97 (s, 3H), 1,32 - 1,05 (m, 7H).

15 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 5,11.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -152,34 (s).

LC MS m/z 639,24 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



C-5a

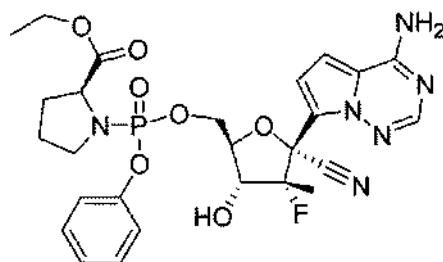
20 El **Compuesto C-5a** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1a** a pero usando éster el de prolina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,45 - 7,08 (m, 7 H), 4,37 (td, $J = 8,0, 3,8$ Hz, 2H), 4,17 - 3,98 (m, 2 H), 3,61 - 3,34 (m, 2 H), 2,21 - 1,77 (m, 3 H), 1,19 (td, $J = 7,1, 3,8$ Hz, 3 H).

25 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ -3,92, -3,96.

LC MS m/z 420,98 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-5



C-5

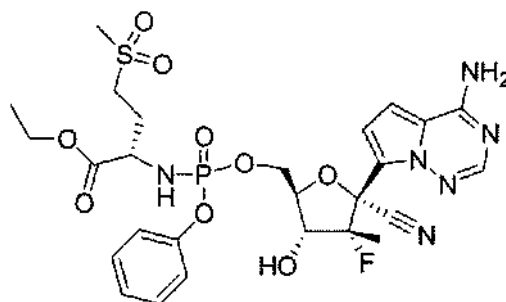
30

El **Compuesto C-5** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1** usando el **Compuesto 3** y **C-5a**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,10 (m, 4 H), 6,92 (dd, $J = 16,0, 4,6$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 1H), 6,03 (s a, 2 H), 4,46 - 4,36 (m, 1 H), 4,36 - 3,96 (m, 4 H), 3,37 (d, $J = 58,9$ Hz, 2 H), 2,26 - 1,66 (m, 4 H), 1,39 - 1,12 (m, 8 H). RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 3,47, 2,75.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -152,36.

LC MS m/z 589,14 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



C-6

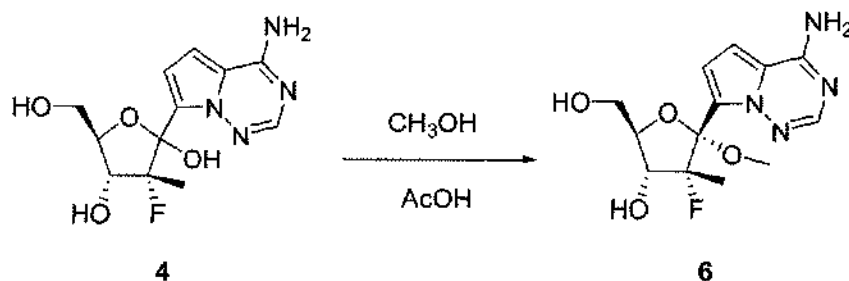
El **Compuesto C-6** se obtuvo con un procedimiento similar al usado a modo de ejemplo para el **Compuesto C-1** usando el **Compuesto 3** y el análogo de sulfona de **C-1a**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,35 - 7,01 (m, 5 H), 6,93 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,79 (s a, 2 H), 4,30 (s, 6 H), 4,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 3,10 - 2,84 (m, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,54 (s, 6 H), 1,31 - 1,15 (m, 6 H). RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 3,39, 3,33.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -152,40

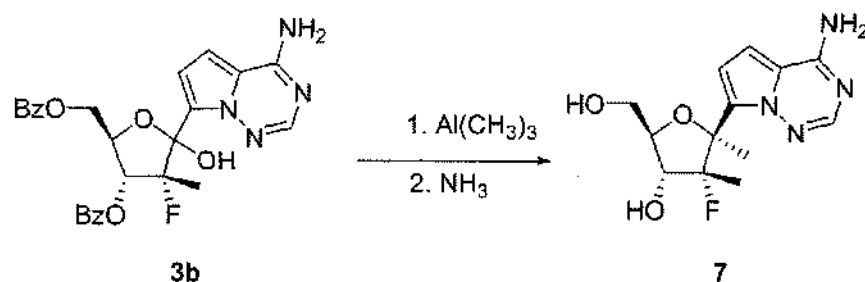
LC MS m/z 655,24 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto 6



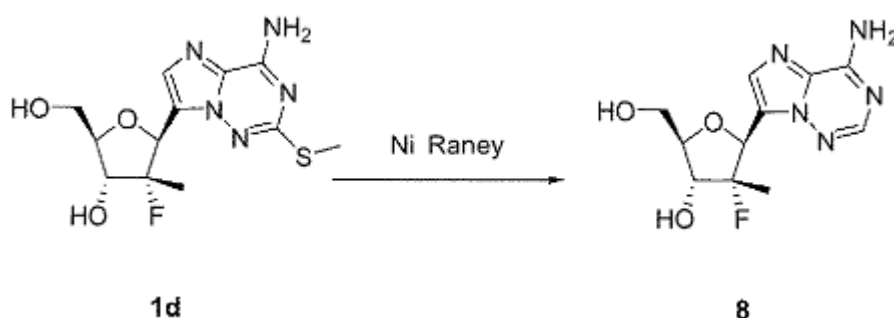
El **Compuesto 4** (aproximadamente 0,04 mmol) y MeOH anhidro (aproximadamente 5 ml) se trata con ácido acético (aproximadamente 5 ml) y la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se añade NaHCO_3 saturado para neutralizar la mezcla de reacción y el material en bruto se purifica usando un sistema de HPLC (acetonitrilo- H_2O) para dar **6**.

Compuesto 7



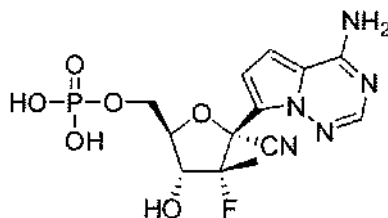
A un matraz de fondo redondo (50 ml) purgado con argón, seco se añade el compuesto **3b** (aproximadamente 0,39 mmol) y diclorometano anhidro (aproximadamente 10 ml). El matraz se coloca en un baño de hielo seco/acetona ($\sim -78^\circ\text{C}$) y la solución se agita durante aproximadamente 10 min. Se añade $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (aproximadamente 0,10 ml) gota a gota y la reacción se agita durante aproximadamente 10 min. A continuación se añade AlMe_3 (aproximadamente 1,16 mmol, 2,0 M en tolueno). Después de unos pocos minutos, el baño de hielo seco/acetona se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 4 h a aproximadamente 4 d. Se añade una solución de piridina (aproximadamente 2 ml) en MeOH (aproximadamente 10 ml) y el disolvente se retira a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía y se trata con hidróxido de amonio en metanol durante aproximadamente 16 h a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC para dar **7**.

Compuesto 8



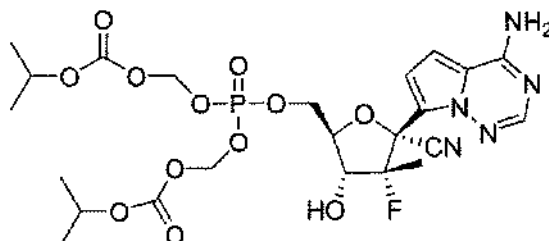
El Ni Raney (aproximadamente 500 mg) se neutraliza lavando con H_2O , y se añade a una solución de **1d** (aproximadamente 100 mg) en etanol (aproximadamente 10 ml.). A continuación la mezcla se calienta de aproximadamente 35°C a aproximadamente 80°C hasta que se completa la reacción. El catalizador se retira por filtración y la solución se concentra al vacío. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC para dar **8**.

Compuesto 9



En un matraz que contenía el **Compuesto 3** (120 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) se añadió $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (1,5 ml, 0,25 M) y se enfrió a 0°C antes de añadir POCl_3 (125 μl , 1/37 mmol, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 h antes de interrumpir la reacción con agua. Se purificó directamente por HPLC para formar el de monofosfato, **Compuesto 9**.
LC MS m/z 387,95 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto 10



10

En un matraz que contenía el **Compuesto 9** (30 mg, 0,078 mmol, 1 equiv.) se añadió NMP (0,8 ml, 0,1 M) seguido por la adición de TEA (43 µl, 0,31 mmol, 4 equiv.), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,078 mmol, 1 equiv.) antes de añadir carbonato de clorometilisopropilo (60 µl, 0,38 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se permitió su agitación durante una noche. Se purificó directamente por HPLC, proporcionando el **Compuesto 10**.

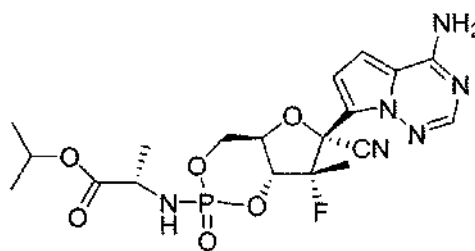
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1 H), 7,01 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,04 (s a, 2 H), 5,74 - 5,61 (m, 4 H), 4,91 (ddt, J = 12,6, 9,4, 6,3 Hz, 2 H), 4,64 - 4,28 (m, 4 H), 1,37 - 1,19 (m, 15 H).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -4,06.

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -76,58, -151,95 sal de TFA.

LC MS m/z 620,03 [M + H⁺].

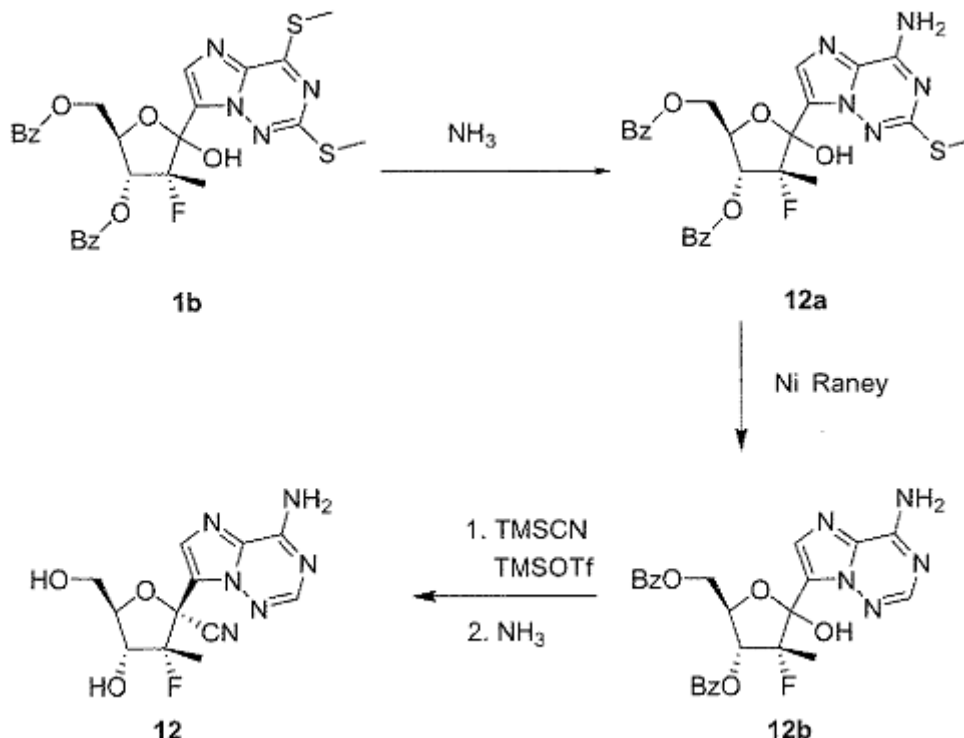
Compuesto 11



11

Una solución del **Compuesto B-2** en DMSO se trata con aproximadamente 3 equivalentes molares de *t*-butoxido potásico de aproximadamente 15 min a 24 horas. La reacción se interrumpe con HCl 1 N y el **Compuesto 11** se aísla mediante HPLC en fase inversa.

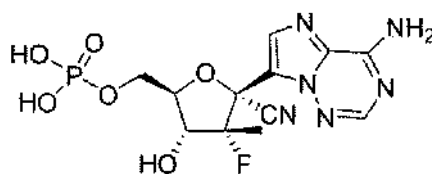
Compuesto 12



El **Compuesto 1b** (aproximadamente 1 mmol) se coloca en un reactor de bomba de acero. El reactor se carga con amoníaco líquido (aproximadamente 30 ml) y la mezcla se agita de aproximadamente 0 a 50 °C durante aproximadamente 16 h. El amoníaco se evapora y el residuo se purifica para dar **12a**. Una solución de **12a** (aproximadamente 100 mg) en etanol (aproximadamente 10 ml) se trata con Ni Raney (aproximadamente 500 mg) que se neutraliza lavando con H₂O. a continuación, 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. La mezcla se concentra y el residuo se purifica by HPLC para dar **12b**. A una solución del compuesto **12b** (aproximadamente 50 mg) y TMSCN (aproximadamente 0,5 mmol) en acetonitrilo (aproximadamente 2,0 ml) a aproximadamente 0 °C se añade TMSOTf (aproximadamente 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h, a continuación a 65°C durante aproximadamente 3 d. La reacción se interrumpe con NaHCO₃ saturado a temperatura ambiente, y se diluye con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purifica por RP-HPLC y a continuación se disuelve en metanol (aproximadamente 1 ml). Se añade hidróxido de amonio (28 % en agua, aproximadamente 0,8 ml) y la mezcla se agita a aproximadamente temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por RP HPLC para dar **12**.

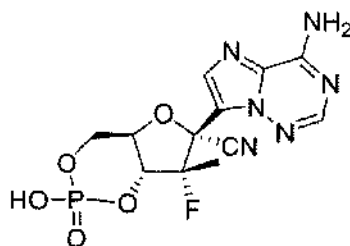
Compuesto 13



13

El **Compuesto 13** se prepara de la misma manera que el **Compuesto 9** usando el **Compuesto 12** como un material de partida.

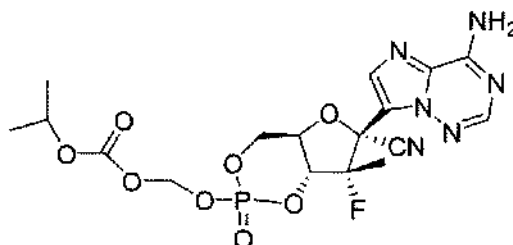
Compuesto 14



14

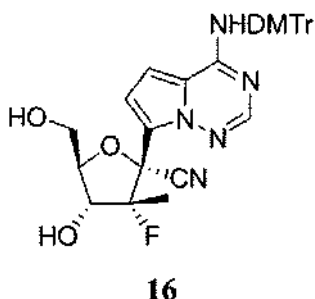
El **Compuesto 14** se prepara tratando el **Compuesto 13** con aproximadamente uno a aproximadamente cinco equivalentes de DCC en piridina y calentando la reacción a reflujo de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El **Compuesto 14** se aísla por HPLC convencional de intercambio iónico y en fase inversa.

Compuesto 15

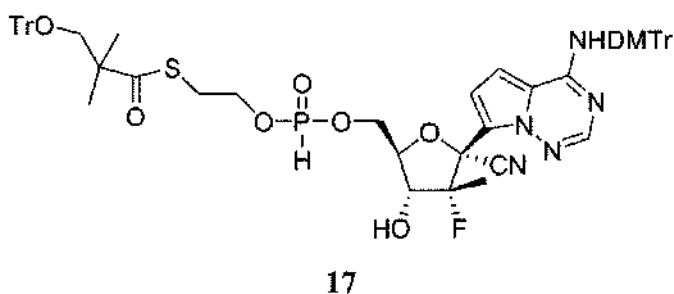


15

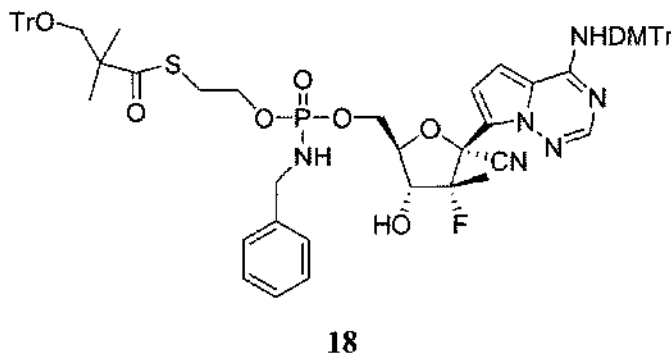
Una solución de aproximadamente 0,4 mmol del **Compuesto 14** en aproximadamente 10 ml de DMF se trata con aproximadamente 0,8 mmol de DIPEA y aproximadamente 0,8 mmol de carbonato de clorometilo e isopropilo (documento WO2007/027248). La reacción se calienta de aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C de aproximadamente 15 min a aproximadamente 24 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por HPLC para dar el **Compuesto 15**.

Compuesto 16

- 5 El Compuesto 3 (aproximadamente 0,22 mmol) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 2 ml) y se añade clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,17 ml). La mezcla se agita de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,1 ml) adicional y la reacción se agita de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade cloruro de 4,4-dimetoxitritilo (aproximadamente 0,66 mmol) y DMAP (aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,22 mmol) de manera secuencial. La mezcla se agita durante aproximadamente de 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 de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se seca y se concentra. El residuo se purifica cromatografía para proporcionar el **Compuesto 16**.

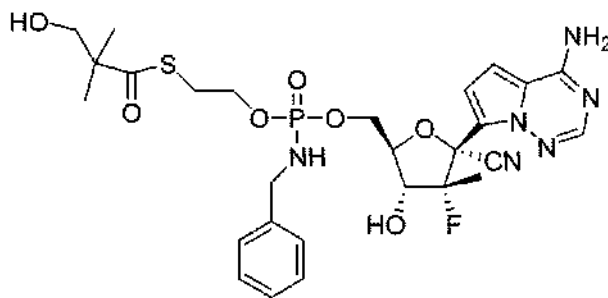
Compuesto 17

- 20 Una mezcla de aproximadamente 1,25 mmol de **Compuesto 16** y aproximadamente 1,9 mmol de 2-(2,2-dimetil-3-(tritoloxi)propanoiltio)etil fosfinato de trietilamonio (documento WO2008082601) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 19 ml). Se añade cloruro de pivaloilo (aproximadamente 2,5 mmol) gota a gota de aproximadamente -30 a aproximadamente 0 °C y la solución se agita de 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 17**.

Compuesto 18

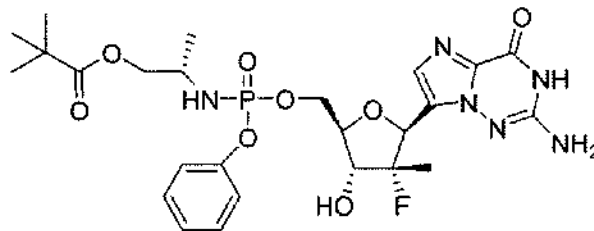
A una solución de aproximadamente 0,49 mmol de **Compuesto 17** en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 ml) se añade bencilamina (aproximadamente 2,45 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 18**.

5

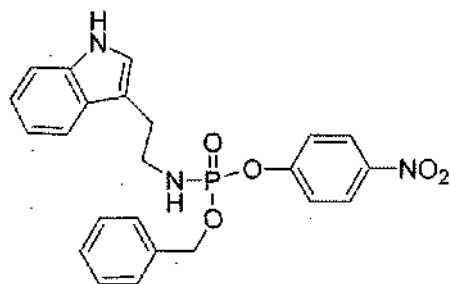
Compuesto 20**20**

- 10 Una solución de aproximadamente 2 mmol de **Compuesto 18** 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 a aproximadamente 60 °C de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con etanol, los compuestos volátiles se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía para dar el **Compuesto 20**.

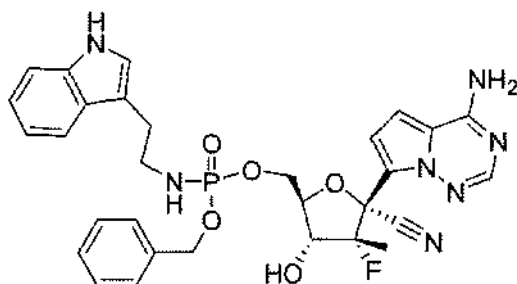
15

Compuesto 21**21**

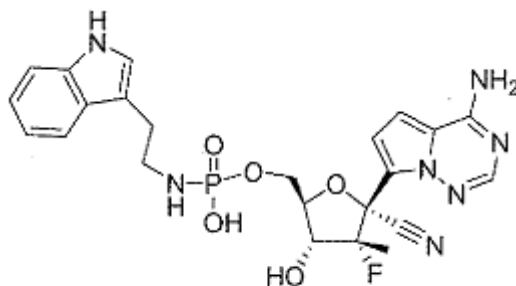
- 20 El **Compuesto 2** a aproximadamente 90 mM en THF se enfría a aproximadamente -78 °C y se añaden de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 5 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio (aproximadamente 1 M en THF). La mezcla se calienta a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 min y no se enfría a aproximadamente -78 °C. Se añade una solución de pivalato de (2*S*)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propilo (documento WO2008085508) (1 M en THF, aproximadamente 2 equivalentes) gota a gota. El enfriamiento se retira y la reacción se agita de 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 21**.
- 25

Compuesto 22**22a**

- 5 El **Compuesto 22a** se obtuvo con un procedimiento similar al de la preparación de **C-1a**.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,42 - 7,25 (m, 4 H), 7,21 (dt, $J = 14,9, 5,5$ Hz, 2 H), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 5,17 - 5,03 (m, 2 H), 4,99 (dd, $J = 16,5, 9,7$ Hz, 2 H), 3,44 (s, 1 H), 3,35 - 3,21 (m, 2 H), 3,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,00 - 2,80 (m, 2 H).
 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 4,27.
 10 LC MS m/z 452,09 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**22b**

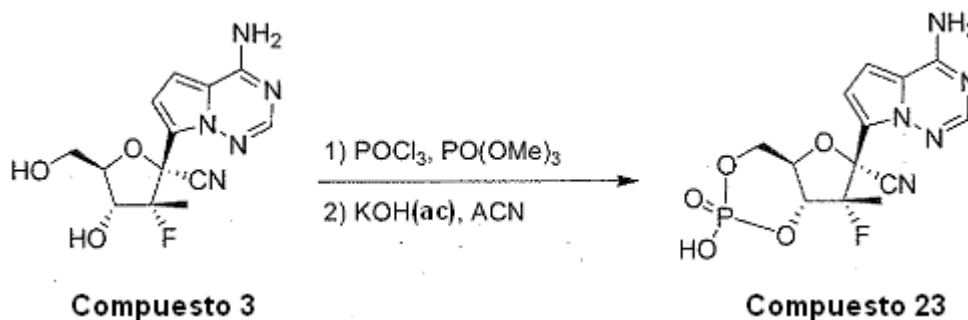
- 15 El **Compuesto 22b** se obtuvo con un procedimiento similar al de la preparación de **C-1** usando el **Compuesto 3** y **22a**.
 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,12 (m, 4 H), 7,06 - 6,81 (m, 3 H), 6,74 (dd, $J = 4,6, 3,5$ Hz, 1 H), 4,95 - 4,79 (m, 1 H), 4,35 - 3,90 (m, 4 H), 3,23 (dt, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 2 H), 2,82 (dt, $J = 14,7, 7,3$ Hz, 2 H), 1,15 (d, $J = 22,4$ Hz, 3 H).
 RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD) δ 10,76, 10,71.
 20 LC MS m/z 620,05 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**Compuesto 22**

- 25 En un matraz que contenía el compuesto **22b** (50 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) se añadió etanol (4 ml) seguido de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (56 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) y formiato amónico (42 mg, 0,64 mmol, 8 equiv.). La reacción se calentó a 80°C durante aproximadamente una hora. El sólido se retiró por filtración y el material se purificó por HPLC.
 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,72 (s, 1H), 7,91 (s, 1 H), 7,95 - 7,89 (s a, 2 H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,19 - 6,66 (m, 3 H-), 4,20 - 3,75 (m, 3 H-), 2,99 (dd, $J = 16,5, 9,6$ Hz, 2 H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,48 - 2,58 (m, 8 H), 1,10 (d, $J = 22,3$ Hz, 3H).

RMN ^{31}P (162 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49.
 RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -154,89.
 LC MS m/z 530,21. $[\text{M} + \text{H}^+]$.

5 Compuesto 23



El Compuesto 3 (250 mg, 0,82 mmol) se disolvió en $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (5 ml, 0,16 M) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de argón. A esta solución en agitación se añadió POCl_3 (0,32 ml, 4,1 mmol) lentamente gota a gota, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de acetonitrilo (400 ml) con agitación rápida y KOH acuoso 0,08 M (300 ml). Cuando la adición se completó, la evolución de la reacción se comprobó por LCMS. Cuando la reacción se completó, los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo sólido resultante se disolvió en agua y se purificó por HPLC para dar 140 mg del

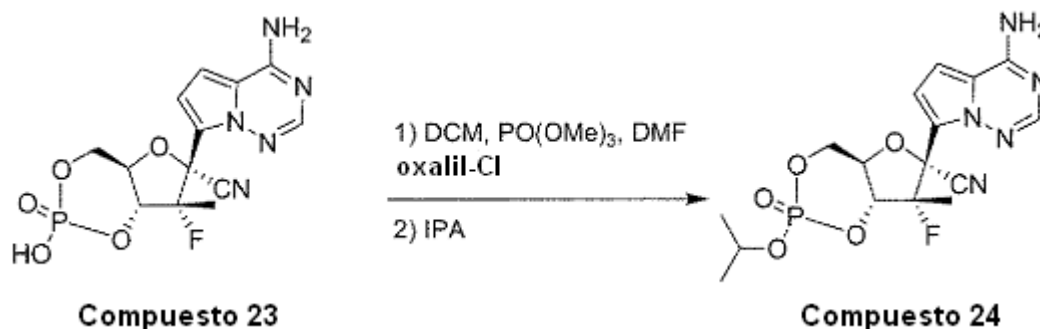
Compuesto 23 (rendimiento de un 47 %).

RMN ^1H (400 MHz; CD_3OD) : δ 8,15 (s, 1H), 7,40 (d, 1H; $J = 4,8$ Hz), 7,09 (d, 1H; $J = 4,8$ Hz), 4,64 (dd, 1H; $J = 24$ Hz, 7,2 Hz), 4,50-4,36 (m, 3H), 1,32 (d, 3H; $J = 22$ Hz). ^{19}F -RMN (376 MHz; CD_3OD) : δ -153,11.

^{31}P -RMN (162 MHz; CD_3OD) : δ -2,20.

MS $[\text{M} + \text{H}^+] = 370,2$.

20 Compuesto 24



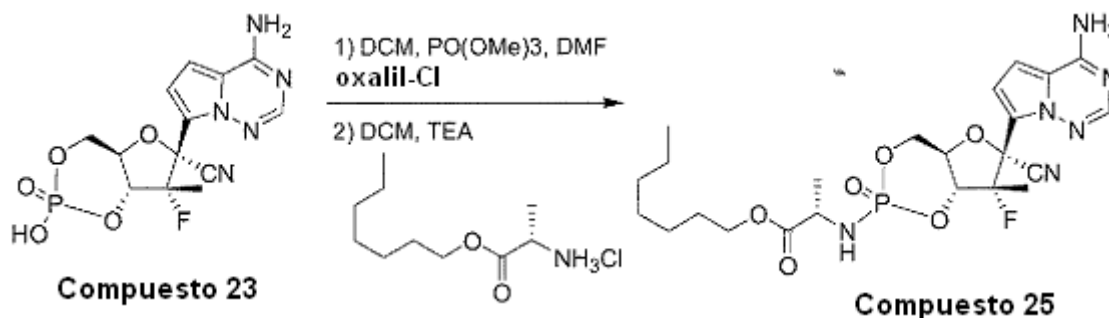
Se preparó una solución del **Compuesto 23** (7 mg, 0,02 mmol) en DCM (2 ml) y $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (1 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió oxalil-Cl (10 μl) seguido de DMF (2 μl). La mezcla se dejó en agitación durante 1 min antes de retirar una alícuota e inactivar en MeOH y a continuación la activación se comprobó por LCMS. Se añadieron cantidades sucesivas de oxalil-Cl (10 μl) y DMF (2 μl) hasta que se completó la activación. En este punto, se añadió un gran volumen de 2-propanol (5 ml) a la mezcla de reacción y se permitió su aplicación y se calentó a temperatura ambiente. Una vez que se completó la reacción, los disolventes se retiraron a presión reducida, y el material en bruto resultante se purificó por preparativa para dar 5,5 mg del **Compuesto 24** (rendimiento de un 70 %).

RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) : δ 8,26 (a, 1H), 8,15 (a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,00 (d, 1H; $J = 4,4$ Hz), 6,88 (d, 1H; $J = 4,4$ Hz), 4,59-4,51 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 1,23 (d, 3H; $J = 22,8$ Hz).

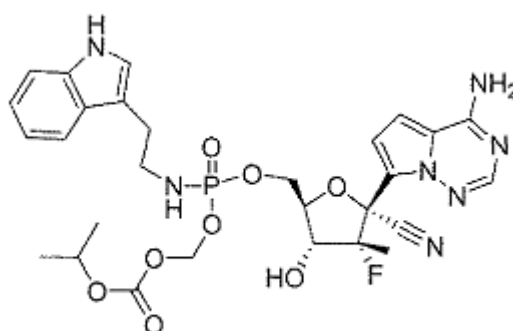
^{19}F -RMN (376 MHz; CD_3OD) : δ -151,72.

^{31}P -RMN (162 MHz; CD_3OD) : δ -5,69.

MS $[\text{M} + \text{H}^+] = 412,0$.

Compuesto 25

- 5 El **Compuesto 25** se preparó a partir del **Compuesto 23** de una manera similar a la del **Compuesto 24** sustituyendo el éster de heptilo de alanina por 2-propanol (rendimiento de un 5,3 %). RMN ¹H (400 MHz; CD₃OD) : d 7,91 (s, 1H), 6,98 (d, 1H; J = 4,8 Hz), 6,92 (d, 1H; J = 4,8 Hz), 5,29 (dd, 1H; J = 24,4 Hz, 8,8 Hz), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 3H), 3,92 (dd, 1H; J = 9,6 Hz, 7,2 Hz), 1,67-1,64 (m, 3H), 1,40-1,27 (m, 15H), 0,91-0,87 (m, 6H).
- 10 ¹⁹F-RMN (376 MHz; CD₃OD) : d -151,46.
³¹P-RMN (162 MHz; CD₃OD) : d 7,36.
MS [M + H⁺] = 539,4.

Compuesto 26

El **Compuesto 26** se prepara a partir del compuesto 22 de una manera similar a la de la preparación del compuesto 10.

Actividad Antiviral

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir infecciones virales, que comprenden la etapa de tratar una muestra objeto de que se sospecha que tiene necesidad de una inhibición de este tipo con una composición de la invención.

En el contexto de la invención, las muestras de las que se sospecha que contienen un virus incluyen materiales naturales o sintéticos tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (muestras de sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua, o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, en particular células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Por lo general se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce 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 disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales sintéticos tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención después de la aplicación de la composición se puede observar por cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar una actividad de este tipo. Para determinar una actividad de este tipo se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos. Por lo general se aplica uno de los métodos de identificación sistemática descritos anteriormente, sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas

de un organismo vivo.

La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir usando protocolos de identificación sistemática convencionales que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir usando los siguientes protocolos generales.

Ensayo de inmunodetección de Flavivirus basado en células

Las células BHK21 o A549 se someten a tripsina, se hace su recuento y se diluye a 2×10^5 células/ml en medio de Hams F-12 (células A549) o medio de RPMI-1640 (células BHK21) suplementado con suero bovino fetal al 2 % (FBS) y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se distribuyen 2×10^4 células por pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos transparentes y se colocan a 37 °C, CO₂ al 5 % durante una noche. Al día siguiente, las células se infectan con virus a una multiplicidad de infección (MOI) 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. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 min. Después de lavar dos veces con PBS, las células fijadas se bloquean con PBS que contiene FBS al 1 % y Tween-20 al 0,05 % durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añade la solución de anticuerpo primario (4G2) a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene FBS al 1 % y Tween-20 al 0,05 % durante 3 horas. A continuación, las células se lavan tres veces con PBS seguido de incubación durante una hora con IgG anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución a 1:2000). Después de 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 los minutos. La reacción se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico 0,5 M. Las placas se leen a una absorbancia de 450 nm para cuantificación de la carga viral. Después de la medición, las células se lavan tres veces con PBS seguido de incubación con yoduro de propidio durante 5 min. La placa se lee en un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para cuantificación del número de células. Las curvas de respuesta a la dosis se representan a partir de la absorbancia media con respecto al log de la concentración de los compuestos de ensayo. La CE₅₀ se calcula mediante análisis de regresión no lineal. Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-desoxinójirimicina.

Ensayo de efecto citopático de Flavivirus basado en células

Para someter a ensayo contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, las células BHK21 se someten a tripsina y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio RPMI-1640 suplementado con FBS al 2 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Para someter a ensayo contra el virus del dengue, las células Huh7 se someten a tripsina y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM suplementado con FBS al 5 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se distribuyen 50 microlitros de suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en placas de 96 pocillos de base de polímero PIT de fondo óptico (Nunc). Las células se cultivan durante una noche en medio de cultivo a 37 °C, CO₂ al 5 %, y a continuación se infectan con el virus del Nilo Occidental (por ejemplo, la cepa B956) o virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, la cepa Nakayama) a una MOI = 0,3, o con el virus del dengue (por ejemplo, la cepa DEN-2 NGC) a una MOI = 1, en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 72 horas. Al final de la incubación, se añaden 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ en cada pocillo. Los contenidos se mezclan durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La lectura de la luminiscencia se registra usando un lector de placas. Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-desoxinójirimicina.

Actividad antiviral en un modelo de ratón de infección por dengue.

Los compuestos se someten a ensayo *in vivo* en un modelo de ratón de infección por el virus del dengue (Schul *et al.*, J. Infectious Dis. 2007; 195: 665-74). Los ratones AG129 de seis a diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, Hill, UK) se alojan en jaulas ventiladas individualmente. Los ratones se inyectan por vía intraperitoneal con 0,4 ml de suspensión del virus del dengue 2, TSV01. Las muestras de sangre se toman mediante punción retro orbital bajo anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recogen en tubos que contienen citrato sódico hasta una concentración final de un 0,4 %, e inmediatamente se centrifugó en durante 3 minutos a 6000 g para obtener plasma. El plasma (20 microlitros) se diluyó en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congela en forma instantánea en nitrógeno líquido para análisis de ensayo de placa. El plasma restante se reserva para la determinación del nivel de citoquinas y proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia de dengue aumentando durante varios días, alcanzando su máximo en el día 3 después de la infección.

Para someter a ensayo la actividad antiviral, un compuesto de la invención se disuelve en el fluido de vehículo, por ejemplo etanol al 10 %, PEG 300 al 30 % y D5W al 60 % (dextrosa al 5 % en agua; o HCl 6 N (1,5 equiv.):NaOH 1 N (el pH ajustado a 3,5): tampón citrato 100 mM a pH 3,5 (0,9 % en v/v; 2,5 % en v/v; 96,6 % en v/v). Treinta y seis ratones AG129 de 6-10 semanas de edad se dividen en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectan con el virus del dengue como se ha descrito anteriormente (día 0). El Grupo 1 se dosifica mediante sonda oral de 200 ml/ratón con 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez al comienzo de la mañana y una al final de la tarde) durante tres días consecutivos a partir del día 0 (la primera dosis justo antes de la infección con dengue). Los Grupos 2, 3 y 4 se dosifican de la misma manera con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del

compuesto, respectivamente. 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, dosificado mediante sonda oral de 200 microlitros/ratón de la misma manera que los grupos anteriores. Un grupo adicional se trata solamente con el fluido de vehículo.

- 5 El día 3 después de la infección se toman muestras de sangre de aproximadamente 100 microlitros (anticoagulado con citrato sódico) de los ratones mediante punción retroorbital bajo anestesia con isoflurano. El plasma se obtiene de cada muestra de sangre por centrifugación y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo de la plaga. Las muestras de plasma recogidas se analizan mediante ensayo de plaga como se describe en Schul *et al.* Las citoquinas también se analizan tal como describe Schul. Los niveles de proteína NS1 se analizan usando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Un efecto antiviral está indicado por una reducción en los niveles de citoquinas y/o niveles de proteína NS1.

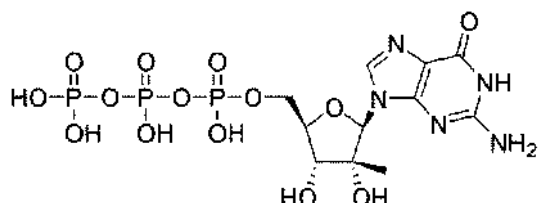
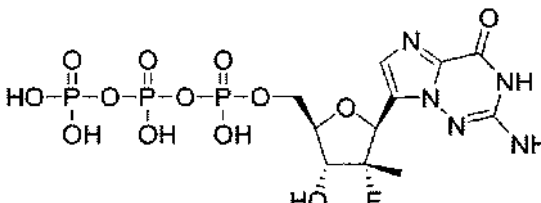
10 Por lo general, se obtienen reducciones de viremia de aproximadamente 5-100 veces, más habitualmente de 10-60 veces, lo más habitualmente de 20-30, con 5-50 mg/kg de dosificaciones dos veces al día de los compuestos de la invención.

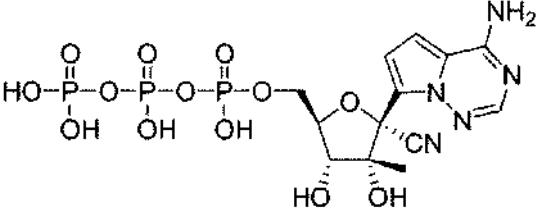
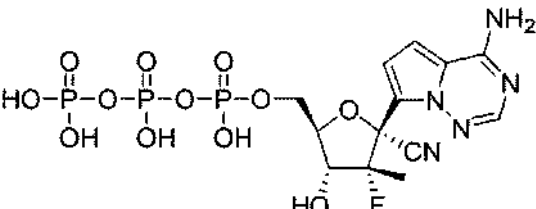
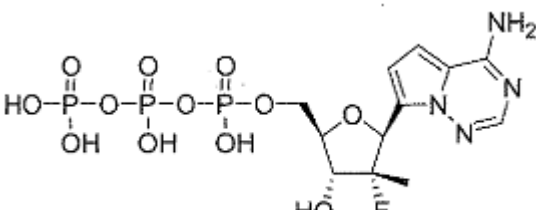
Determinación de la CI_{50} del VHC

20 Protocolo de Ensayo: en este ensayo se usó encima de polimerasa mutante de tipo silvestre o S282T (Migliaccio, *et al.*, J. Biol. Chem. 2003, 49164-49170; Klumpp, *et al.*, J. Biol. Chem. 2006, 3793-3799). El ensayo de polimerasa NS5b (40 μ l) se preparó mediante la adición de 28 μ l de una mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, KCl 10 mM, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, EDTA 10 mM, 4 ng/ μ l de molde de ARN, y HCV Δ 21 NS5b polimerasa 75 nM) para someter a ensayo las placas seguido de 4 μ l de la dilución del compuesto. La polimerasa y el compuesto se incubaron previamente a 35 °C durante 10 minutos antes de la adición de 8 μ l de mezcla de sustrato de nucleótidos (nucleótido de competición etiquetado con $33P-\alpha$ a K_M y 0,5 mM de los tres nucleótido restantes). Las placas de ensayo se cubrieron y se incubaron a 35 °C durante 90 min. A continuación, las reacciones se filtraron a través de placas de filtro DEAE-81 de 96 pocillos mediante vacío. A continuación, las placas de filtro se lavaron al vacío con múltiples volúmenes de $NaHPO_4$ 0,125 M, agua, y etanol para retirar la etiqueta no incorporada. A continuación, se hizo el recuento de las placas en TopCount para evaluar el nivel de síntesis del producto con respecto a los controles de fondo. El valor de CI_{50} se determina usando el programa de ajuste Prism.

35 Preferentemente, los compuestos que se describen en el presente documento inhiben la NS5b polimerasa con una CI_{50} inferior a 1000 μ M, más preferentemente inferior a 100 μ M, y lo más preferentemente inferior a 10 μ M. Por ejemplo, el compuesto **TP-1** tiene una CI_{50} de 0,15 μ M tanto frente a la VHC polimerasa de tipo silvestre como frente a la enzima mutante S282T. La Tabla II que sigue a continuación muestra la actividad de **TP-1** y **TP-2** tanto frente a la de tipo silvestre como la enzima mutante S282T en comparación con las actividades obtenidas con el trifosfato de 2'-metil guanidina y el trifosfato de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo. Esto demuestra que la sustitución del OH en la posición 2' de los pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il nucleósidos con un F en la posición 2' confiere de forma inesperada una actividad frente a cepas mutantes de S282T V resistentes.

Tabla II

Trifosfato	WT CI_{50} (μ M)	S282T CI_{50} (μ M)	Nota
 2'C-MeGTP	0,1	20	de J. Bio. Chem., 2003, 278, 49164 (desplazamiento 200 veces)
 TP-1	0,15	0,15	(desplazamiento 1 vez)

	0,525	111	Documento WO/2009/132135 (desplazamiento 242 veces)
 TP-2	0,24	1,60	(desplazamiento 7 veces)
 TP-3	0,034		

Determinación de la CE₅₀ del VHC

- 5 Las células de replicón se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 8×10^3 células por pocillo en 100 μ l de medio de cultivo, excluyendo Geneticina. El compuesto se diluyó en serie en DMSO al 100 % y a continuación se añadió a las células a una dilución a 1:200, consiguiendo una concentración final de DMSO al 0,5 % y un volumen total de 200 μ l. Las placas se incubaron a 37 °C durante 3 días, tras lo cual el medio de cultivo se retiró y las células se lisaron en tampón de lisis proporcionado mediante el sistema de ensayo de luciferasa de Promega.
- 10 Siguiendo las instrucciones del fabricante, se añadieron 100 μ l de sustrato de luciferasa a las células lisadas y la actividad de luciferasa se midió en un luminómetro TopCount. Preferentemente, los compuestos que se describen en el presente documento tienen una CE₅₀ inferior a 1000 μ M, más preferentemente inferior a 100 μ M, y lo más preferentemente inferior a 10 μ M. Las actividades de los compuestos representativos de Fórmula I se muestran en la Tabla que sigue a continuación.

Compuesto N.º	CE ₅₀ , μ M
A-1	23
B-1	1,4-4,3
B-3	16-28
B-4	8,4-19
B-5	1,93-25,5
B-6	3,75-11,1
B-7	63-73
B-8	35-60
C-1	67-70
C-2	3,9-12
C-3	43-84
C-4	9,8-31

C-5	24-28
C-6	11
10	6,5-8
22	31-45
23	39,4-40,3
24	40,3-70,5
25	9,7-10

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

Ensayo en cultivo celular de citotoxicidad (Determinación de CC_{50})

El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos sometidos a ensayo o usando un sustrato metabólico.

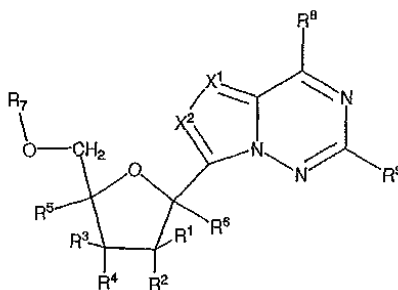
Protocolo de ensayo para la determinación de CC_{50}

1. Mantener las células MT-2 en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 5 % y antibióticos.
2. Distribuir las células en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 μ l de medio por pocillo) y añadir diversas concentraciones del compuesto sometido a ensayo por triplicado (100 μ l/pocillo). Incluir el control sin tratar.
3. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
4. Preparar la solución de XTT (6 ml por placa de ensayo) en la oscuridad a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4. Calentar la solución en un baño con agua a 55 °C durante 5 min. Añadir 50 μ l de metasulfato de N-metilfenazonio (5 μ g/ml) por 6 ml de solución de XTT.
5. Retirar 100 μ l de medios de cada pocillo en la placa de ensayo y añadir 100 μ l f de la solución de sustrato de XTT por pocillo. Incubar a 37 °C de 45 a 60 min en una incubadora de CO₂.
6. Añadir 20 μ l de Triton X-100 al 2 % por pocillo para parar la conversión metabólica de XTT.
7. Leer la absorbancia a 450 nm restando el fondo a 650 nm.
8. Representar el porcentaje de absorbancia con respecto al control sin tratar y calcular el valor de CC_{50} como concentración del fármaco que da como resultado una inhibición de un 50 % del crecimiento celular. Considerar que la absorbancia es directamente proporcional al crecimiento celular.

La invención se ha descrito por referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferentes. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones a la vez que se permanece dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

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

R¹ es alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo sustituido (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquenilo sustituido (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alquinilo sustituido (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈);

R² es F;

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

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

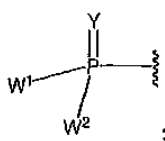
R⁶ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹),

-SO₂NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo sustituido (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquenilo sustituido (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alquinilo sustituido (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈);

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

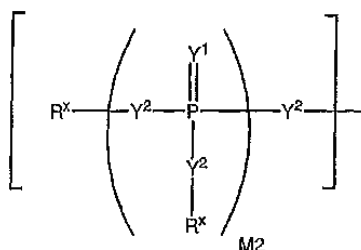
cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) o -SO₂NR¹¹R¹²

R⁷ es H, -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, o



cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;

W¹ y W², cuando se toman conjuntamente, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³⁻; o uno de W¹ o W² junto con cualquiera de R³ o R⁴ es -Y³⁻ y el otro de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

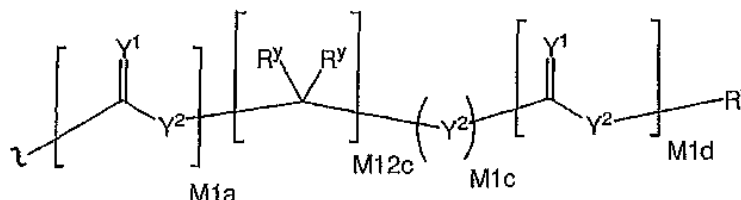
en la que:

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 conjuntamente, 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 sustituido (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquinilo sustituido (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} , arilo sustituido C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo sustituido C_2-C_{20} , 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 donde W^5 está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y ;

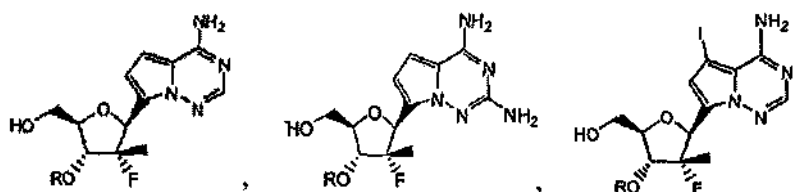
cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N;

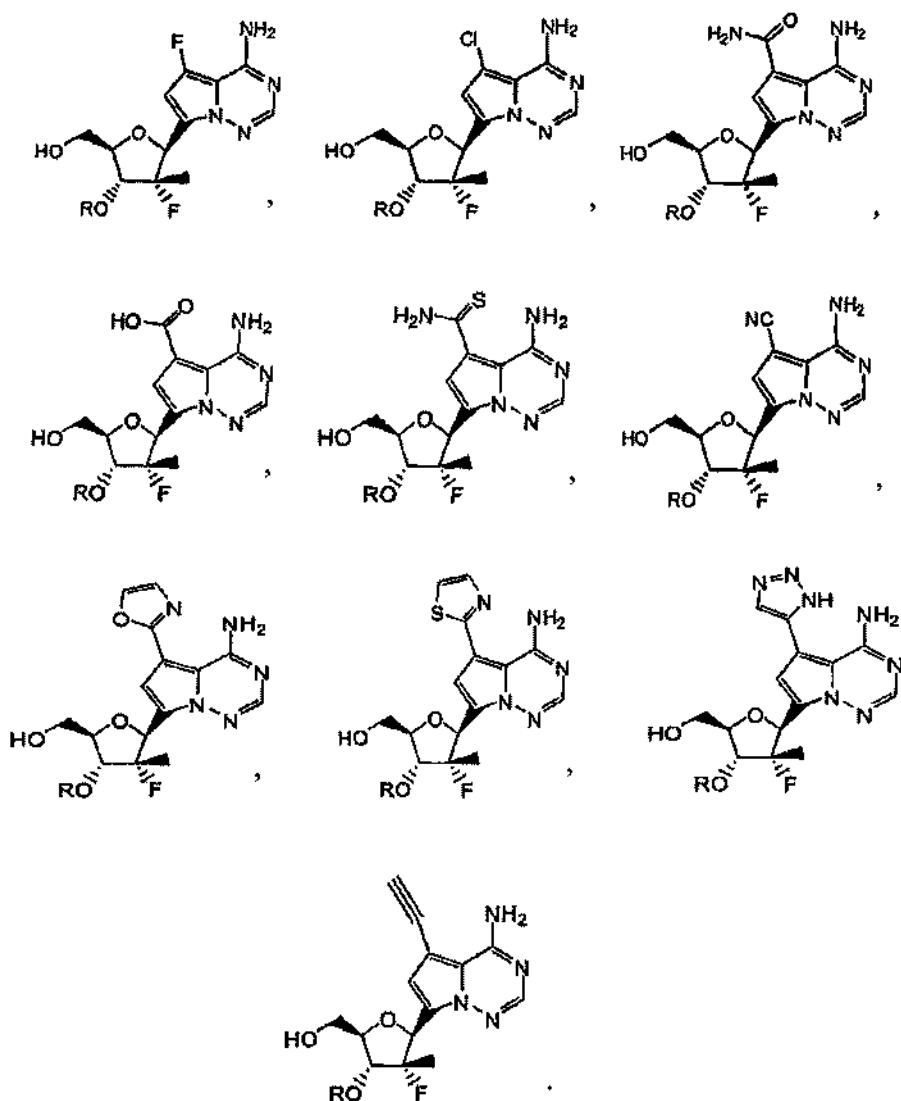
cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), 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), arilalquilo (C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

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

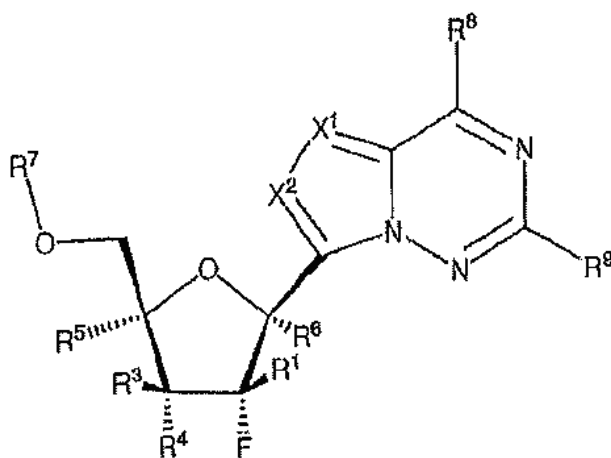
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbocicilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12}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

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está opcionalmente sustituido, independientemente, con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S- o -NR^a, con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas en las que R es H:





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



Fórmula II

en la que cada Y e Y¹ es O; X¹ es CR¹⁰ o N y X² es CH; o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente

aceptables.

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, halógeno, SR^{11} o $NR^{11}R^{12}$.

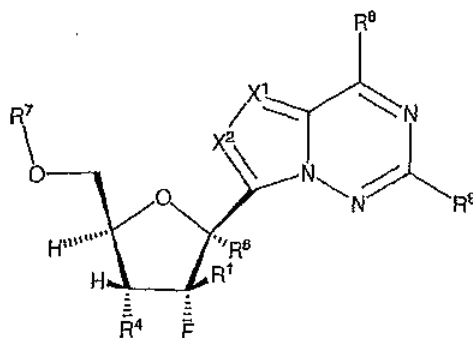
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^6 es H, OR^a , CN, metilo, etenilo o etinilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^6 es H.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^6 es CN.

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

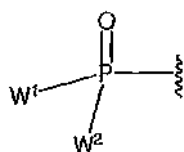
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 representado por la Fórmula III



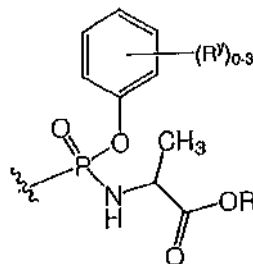
Fórmula III

en la que R^1 es metilo o etinilo; o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^7 es H o

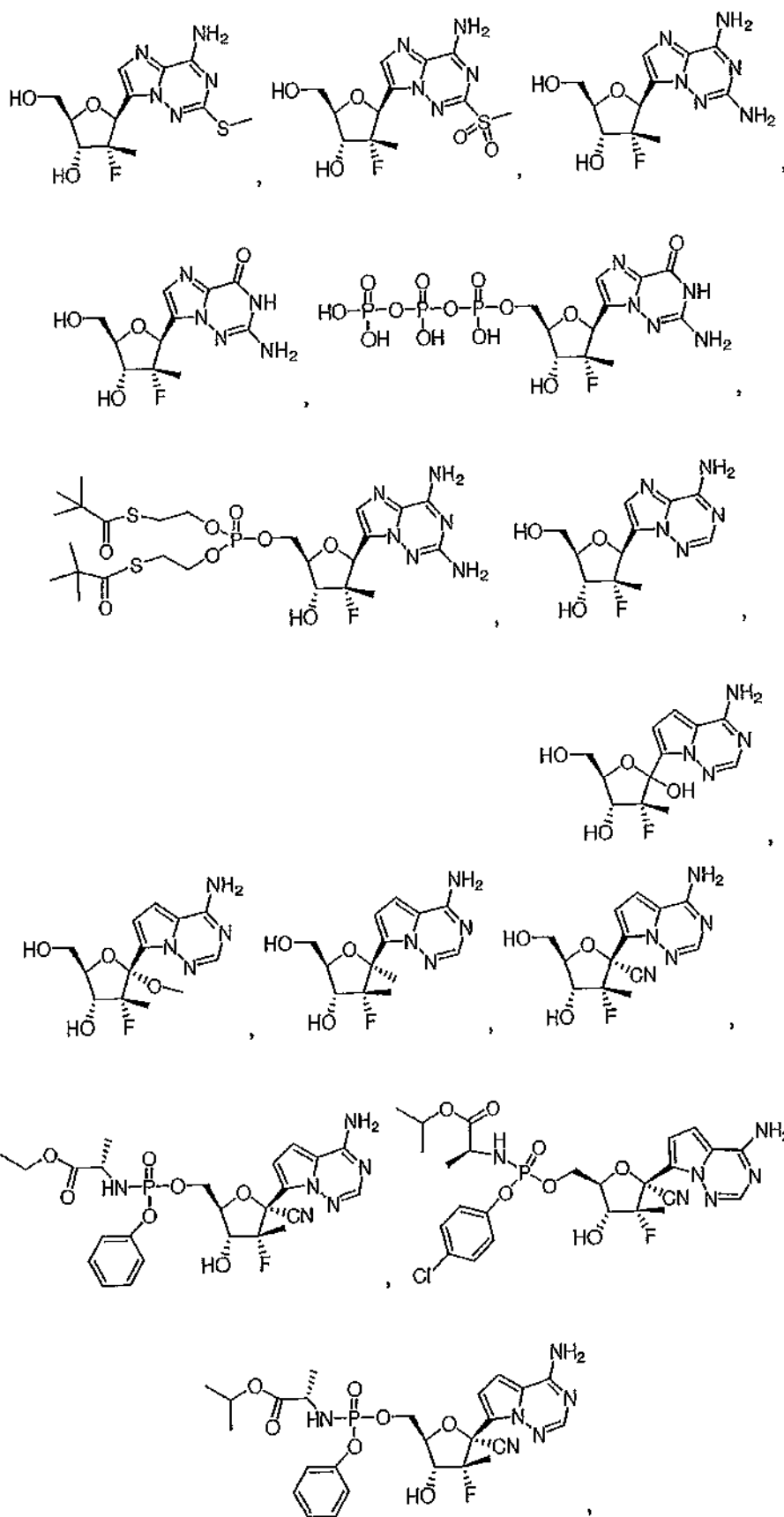


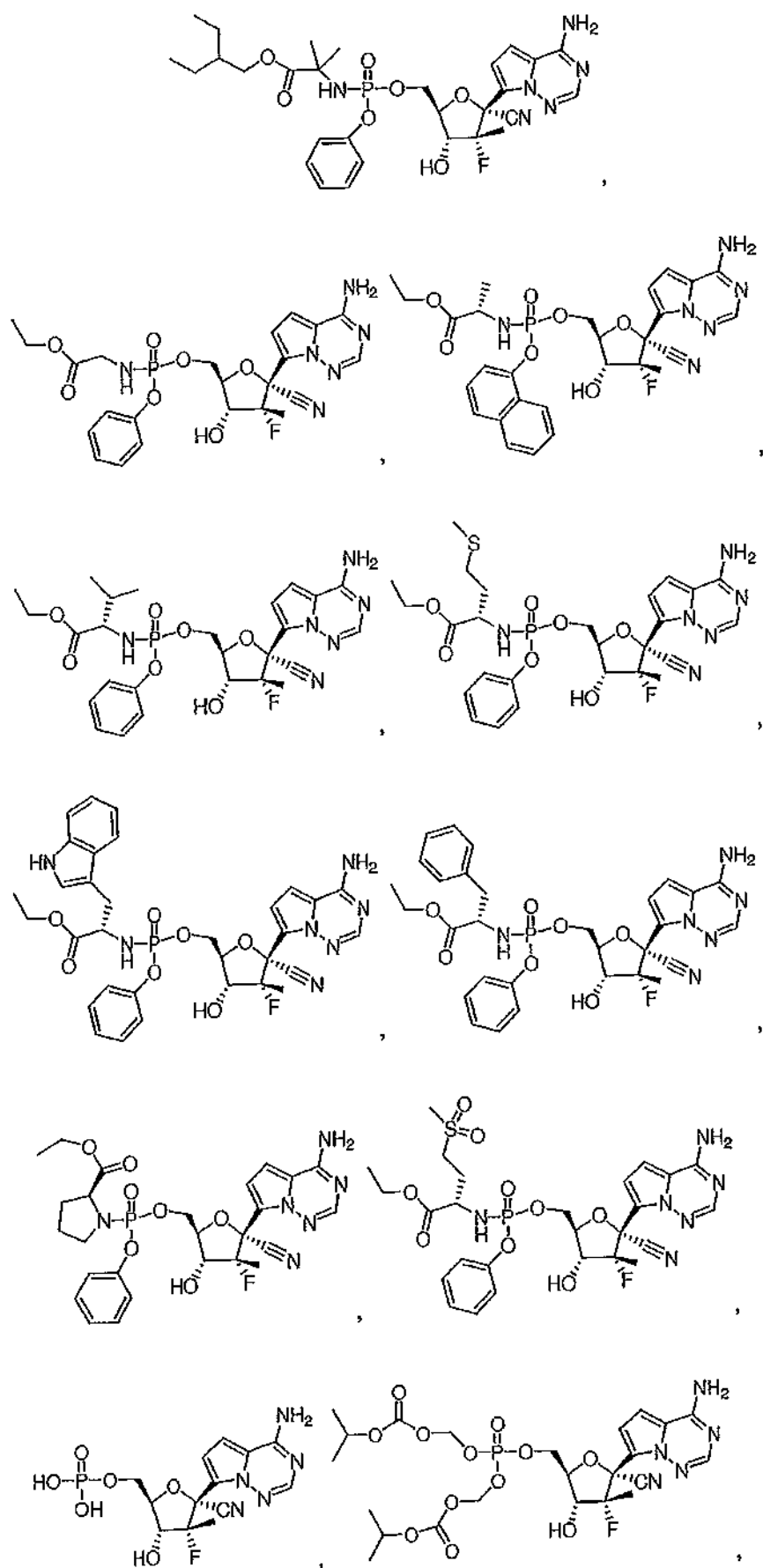
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R^7 es

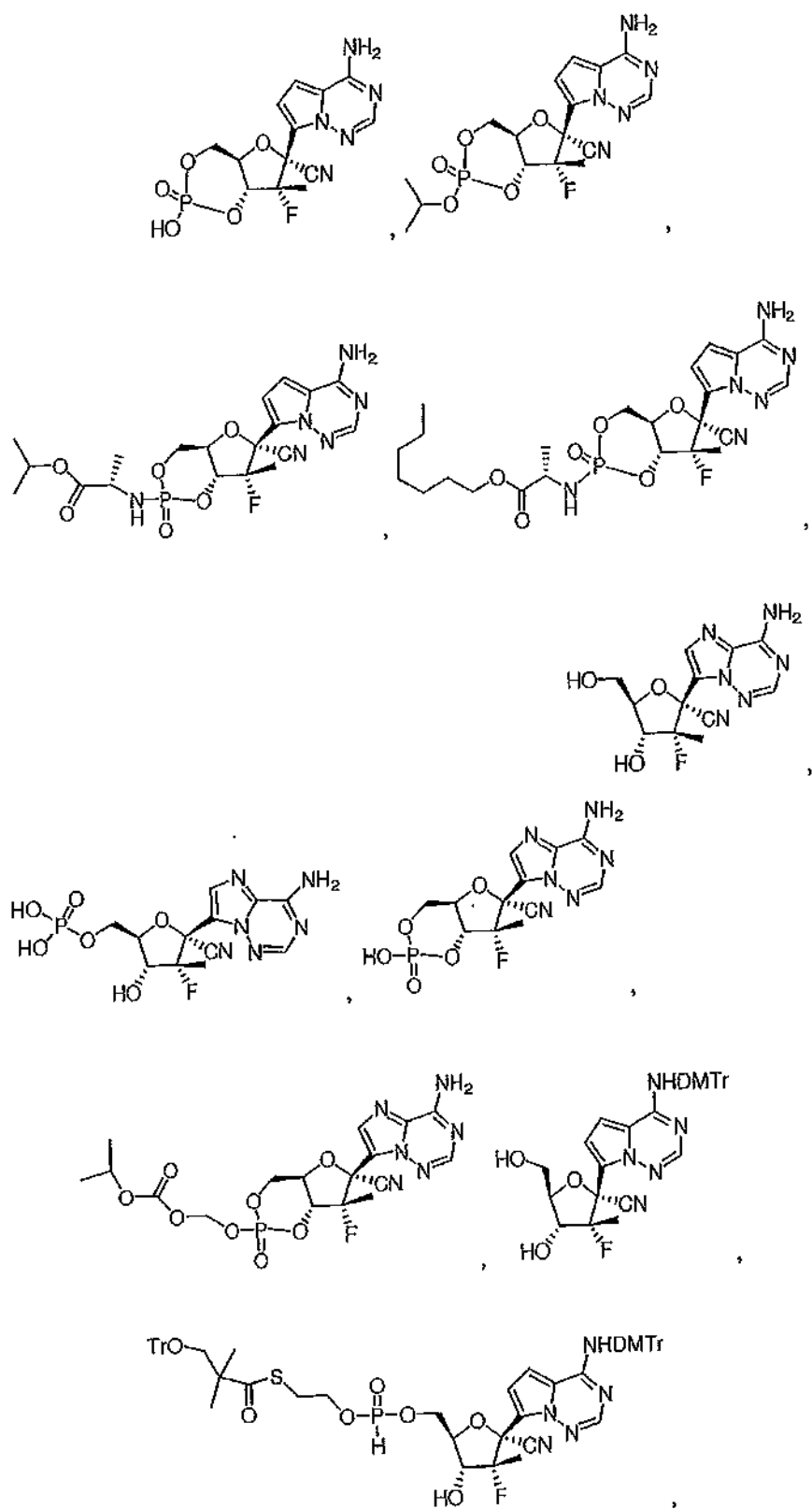


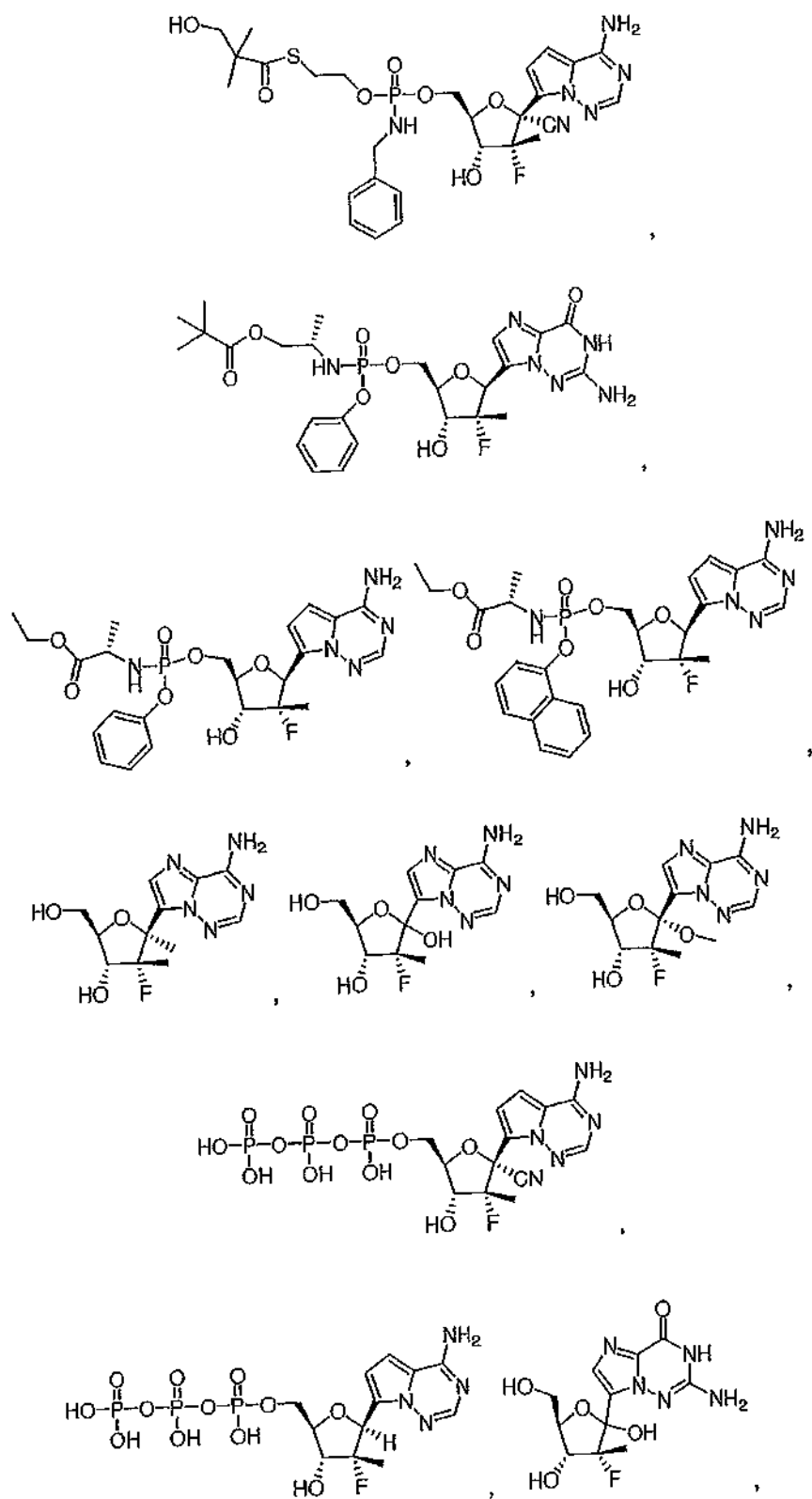
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R^1 es CH_3 .

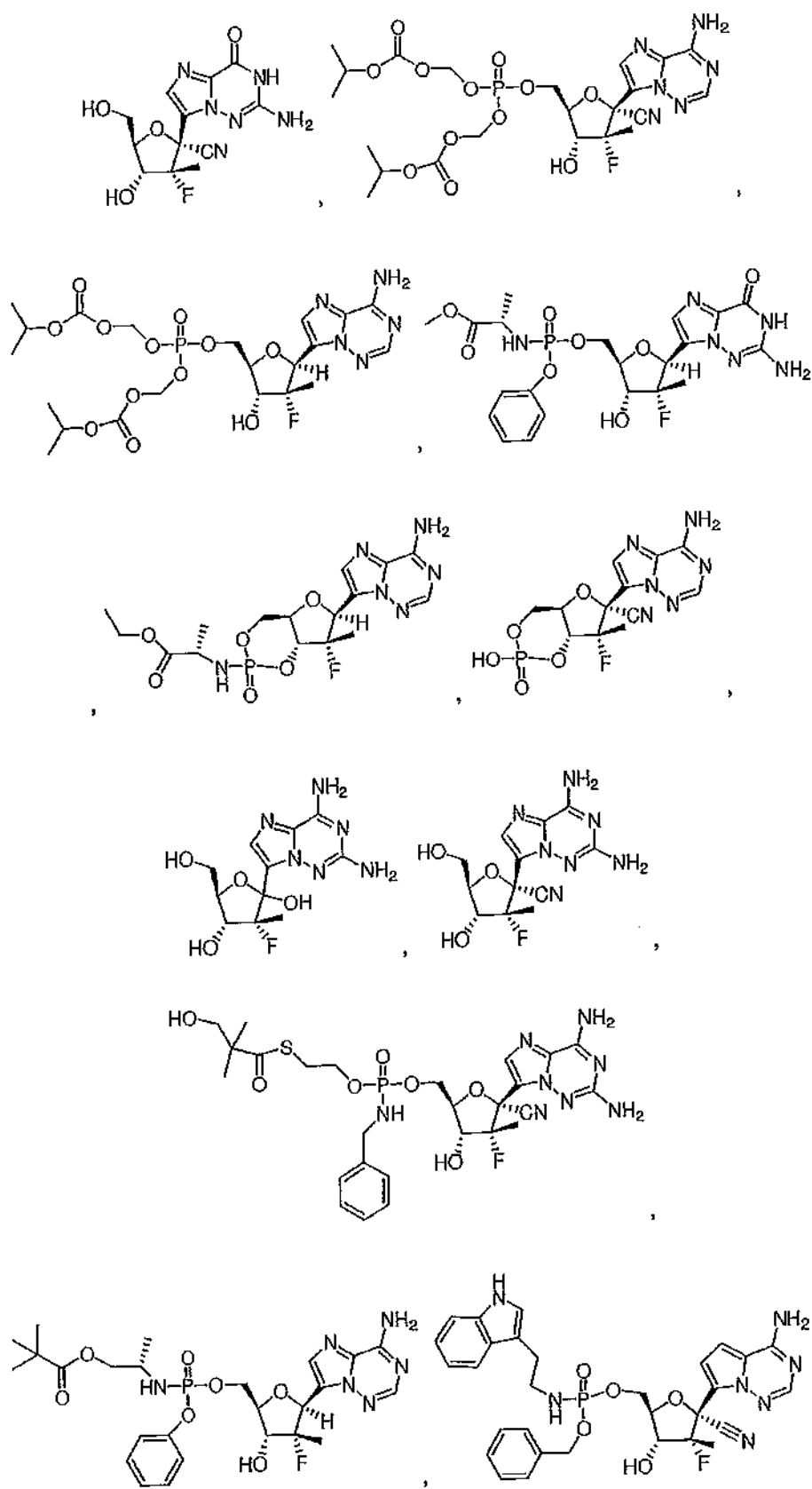
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula:

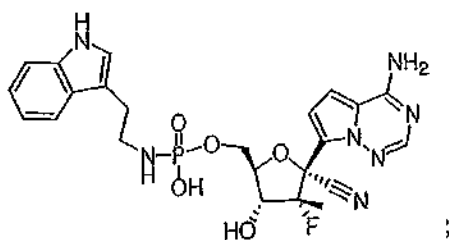








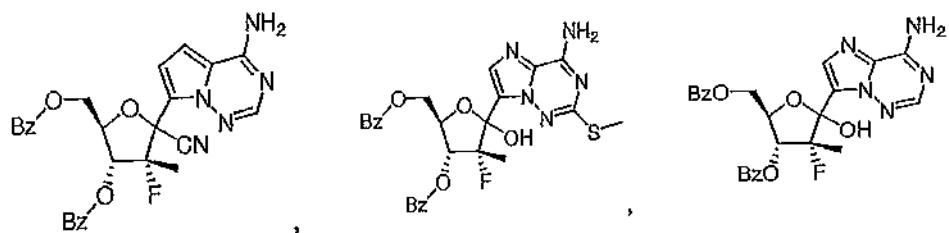
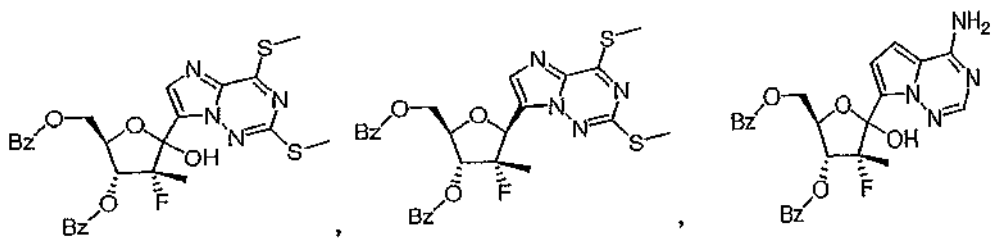




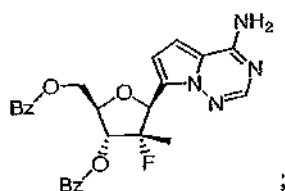
o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de la siguiente fórmula:

5

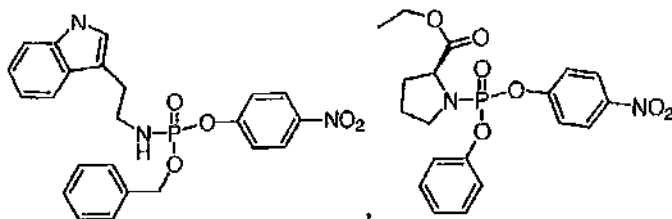


o

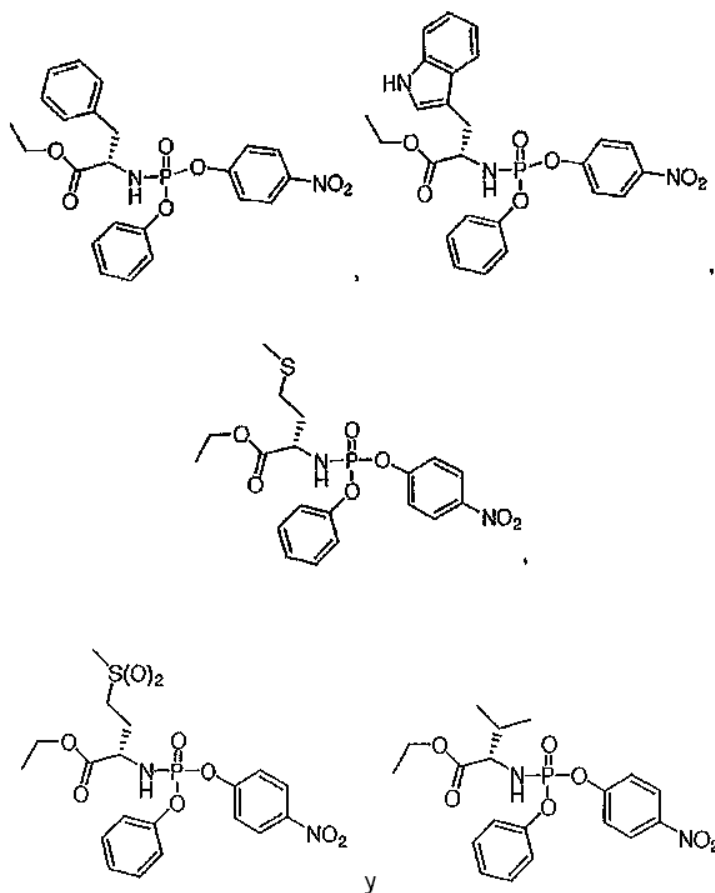


10 o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto útil para la preparación de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el grupo que consiste en



15



o sales o ésteres del mismo.

- 5 16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de endotelina, otros agentes anti-fibróticos, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.
18. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como medicamento.
19. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de una infección por virus *Flaviviridae*.
20. El compuesto la reivindicación 19, en donde la infección viral es una infección por virus de la hepatitis C.
21. El compuesto de las reivindicaciones 19 o 20, en donde la infección viral está causada por un mutante S282T del virus de la hepatitis C.
22. Mezcla para su uso en el tratamiento de una infección por virus *Flaviviridae* que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de endotelina, otros agentes anti-fibróticos, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los

mismos.

23. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para fabricar un medicamento para el tratamiento de una infección por virus *Flaviviridae*.

5 24. El uso de la reivindicación 23, en donde la infección por virus *Flaviviridae* está causada por el virus de la hepatitis C.

10 25. El uso de las reivindicaciones 23 o 24 en donde la infección por virus *Flaviviridae* está causada por un mutante S282T del virus de la hepatitis C.

26. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por virus *Flaviviridae*, una infección por virus de la hepatitis C o una infección por mutante S282T del virus de la hepatitis C.