

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 932**

51 Int. Cl.:

C07H 19/10 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2010 PCT/EP2010/064413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO2011039221**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010 E 10765608 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2483288**

54 Título: **Derivados de fosforoamidatos de nucleósidos**

30 Prioridad:

29.09.2009 EP 09171607

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

02.06.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PRODUCTS, L.P. (50.0%)
800/850 Ridgeway Drive
Horsham PA 19044, US y
MEDIVIR AB (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JONCKERS, TIM HUGO MARIA;
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
VANDYCK, KOEN;
PELCMAN, MICHAEL;
SUND, BENGT CHRISTIAN;
WÄHLING, HORST JÜRGEN;
PASSOS PINHO, PEDRO MANUEL;
WINQVIST, ANNA y
NILSSON, KARL MAGNUS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 614 932 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fosforoamidatos de nucleósidos

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de nucleósidos, que son inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC) y a su uso en el tratamiento o profilaxis del VHC.

Antecedentes de la invención

- 10 El VHC es un virus de ARN de cadena sencilla, de sentido positivo, con un genoma de alrededor de 9600 bases que pertenece a la familia de virus *Flaviviridae* en el género *Hepacivirus*. La región NS5B del poligen de ARN codifica una ARN polimerasa dependiente de ARN 65 kDa (RdRp), que es esencial para la replicación viral. Después de la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollan hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en los hepatocitos, pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una vigorosa respuesta de linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen fomentar una alta tasa de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática, conduciendo a la cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal, y HCC (carcinoma hepatocelular), haciéndola la causa principal de trasplantes de hígado.
- 15 Existen seis genotipos principales del VHC y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de manera diferente. El genotipo 1 del VHC es el genotipo predominante en Europa y los EE.UU. La extensa heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, explicando quizás las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia actual.
- 20 La transmisión del VHC puede producirse a través del contacto con sangre o productos de la sangre contaminados, por ejemplo después de una transfusión de sangre o el uso de fármacos intravenosos. La introducción de las pruebas de diagnóstico utilizadas en los exámenes de sangre ha conducido a una tendencia decreciente en la incidencia del VHC post-transfusión. Sin embargo, dada la lenta progresión de la enfermedad hepática en fase terminal, las infecciones existentes continuarán presentando una carga médica y económica seria durante décadas.
- 25 Las actuales terapias para el VHC se basan en interferón alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación produce una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados por los virus de genotipo 1 y aproximadamente el 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada sobre el genotipo 1 del VHC, esta terapia de combinación tiene efectos secundarios significativos y no es bien tolerada en muchos pacientes. Los principales efectos secundarios incluyen síntomas similares a la gripe, anomalías hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos más eficaces, convenientes y mejor tolerados.
- 30 La experiencia con fármacos para el VIH, en particular con inhibidores de la proteasa del VIH, ha enseñado que la farmacocinética sub-óptima y los regímenes de dosificación complejos resultan rápidamente en fallos de cumplimiento inadvertidos. A su vez, esto significa que la concentración valle de 24 horas (concentración mínima en plasma) para los fármacos respectivos en un régimen de VIH con frecuencia cae por debajo del umbral CI_{90} o DE_{90} durante largos momentos del día. Se considera que un nivel valle de 24 horas de al menos la CI_{50} , y de forma más realista, la CI_{90} o DE_{90} , es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de escape de fármacos. El logro de la farmacocinética y el metabolismo de fármacos necesarios para permitir tales niveles valle ofrecen un reto exigente para el diseño de fármacos.
- 35 La ARN-polimerasa dependiente de ARN NS5B (RdRp) es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN de cadena sencilla, de sentido positivo. Esta enzima ha suscitado un gran interés entre los químicos médicos. Ambos son conocidos inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de NS5B.
- 40 Los inhibidores de nucleósidos pueden actuar ya sea como un terminador de cadena o como un inhibidor competitivo, que interfiere en la unión del nucleótido a la polimerasa. Para funcionar como un terminador de cadena el análogo de nucleósido debe ser captado por la célula y convertido *in vivo* en un trifosfato para competir por el sitio de unión de nucleótidos a polimerasa. Esta conversión en el trifosfato es mediada habitualmente por las quinasas celulares que imparten requisitos estructurales adicionales en un potencial inhibidor nucleósido de la polimerasa. Además esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC a ensayos basados en células capaces de fosforilación *in situ*.
- 45

Varios grupos de investigación han intentado desarrollar nucleósidos como inhibidores de la polimerasa del VHC, pero mientras que un puñado de compuestos ha entrado en desarrollo clínico, ninguno ha proseguido hasta su registro. Entre los problemas con los que han topado hasta la fecha los nucleósidos que fijan como objetivo el VHC se encuentran la toxicidad, la mutagenicidad, la falta de selectividad, una eficacia deficiente, una biodisponibilidad deficiente, regímenes de dosificación subóptimos y la consiguiente alta carga de píldoras y el costo de los artículos.

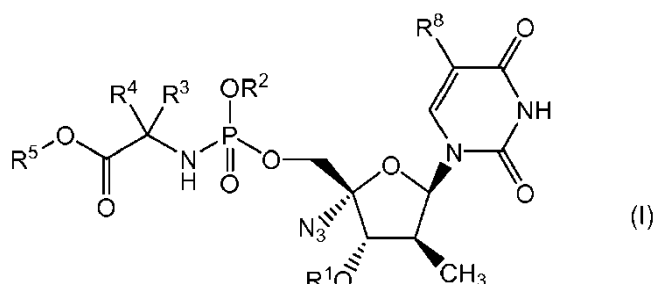
Varias patentes y solicitudes de patentes, así como publicaciones científicas describen análogos de nucleósidos que tienen actividad inhibidora del VHC. El documento WO 2007/020193 describe derivados de fosforamidato de determinados nucleósidos. El documento WO 2008/043704 describe 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furano-2-il)-1H-pirimidin-2-ona y derivados de ésteres como inhibidores de la polimerasa del VHC. El documento WO 2009/067409 describe nucleósidos 2',4'-sustituídos como agentes antivirales.

Existe una necesidad de inhibidores del VHC que puedan superar las desventajas de la terapia actual del VHC tales como efectos secundarios, eficacia limitada, el surgimiento de la resistencia y fallos de cumplimiento, así como mejorar la respuesta viral sostenida.

La presente invención concierne a derivados de fosforamidato de 1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirimidin-2,4-di-ona que son inhibidores del VHC con propiedades útiles en cuanto a uno o más de los parámetros: eficacia antiviral, perfil favorable de desarrollo de resistencia, falta de toxicidad y genotoxicidad, farmacocinética y farmacodinámica favorables tales como un aumento de la concentración de análogos de mono- o tri-fosfato en el hígado, una absorción incrementada, en particular adsorción por células del hígado y la facilidad de formulación y administración.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona inhibidores de polimerasa del VHC, que se pueden representar por la fórmula I:



incluyendo cualesquiera estereoisómeros posibles de los mismos, en donde:

R¹ es hidrógeno, -C(=O)R⁶ o -C(=O)CHR⁷-NH₂;

R² es hidrógeno; o alquilo C₁-C₆ o fenilo, estando este último opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo y amino; o R² es naftilo; o R² es indolilo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo; o

R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C₃-C₇;

R⁵ es alquilo C₁-C₁₀, opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆; o R⁵ es cicloalquilo C₃-C₇; bencilo; o fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- y di-alquil C₁-C₆-amino;

R⁶ es alquilo C₁-C₆;

R⁷ es alquilo C₁-C₆;

R⁸ es hidrógeno o halógeno;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VHC. O se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VHC. Genotipos

del VHC representativos en el contexto del tratamiento o la profilaxis de acuerdo con la invención incluyen el genotipo 1b (predominante en Europa) o 1a (predominante en América del Norte). En otro aspecto, se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VHC, en particular del genotipo 1a o 1b, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz para tratar el VHC o para proporcionar profilaxis contra el VHC.

Descripción Adicional de la invención

Un subgrupo de compuestos comprende compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, en donde R^1 es hidrógeno. Otro subgrupo comprende compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en este documento, en donde R^1 es un grupo acilo C_2-C_6 tal como acetilo, pivaloilo o, preferiblemente, isobutirilo. Otro subgrupo comprende compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, en donde R^1 es un grupo α -aminoacilo, procedente de un L-aminoácido tal como L-alanina, L-leucina, L-isoleucina o L-valina.

Otro subgrupo de compuestos comprende los compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_6 y alquenilo C_2-C_4 , o en donde R^2 es naftilo. De interés son compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, en donde R^2 es fenilo, naftilo o fenilo sustituido con metilo, isopropilo y cloro, siendo este último, más en particular, 3-metil-4-cloro-6- isopropil-fenilo. Otro subgrupo de compuestos comprende compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, en donde R^2 es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula I, o en cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, el grupo $-NH-C(R^3)(R^4)-CO-$ forma un residuo aminoácido, que incluye residuos aminoácidos naturales y no naturales. De particular interés son aquellos residuos aminoácidos en donde R^3 es hidrógeno. Cuando en este último caso R^4 es distinto de hidrógeno, la configuración en el átomo de carbono asimétrico que porta R^3 y R^4 es preferiblemente la de un L-aminoácido. Ejemplos de $-NH-C(R^3)(R^4)-CO-$ son residuos glicina (Gly), alanina (Ala), 1,1-dimetilglicina, valina (Val), isoleucina (Ile) y fenilalanina (Phe), en particular, la forma L tal como L-Ala, L-Val, L-Ile y L-Phe. Un ejemplo de un residuo aminoácido en donde R^3 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C_3-C_7 , es el 1,1-ciclopropilaminoácido.

Un subgrupo de compuestos comprende compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; o en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y R^4 es hidrógeno. Un subgrupo particular entre el anterior es aquel en donde R^4 es hidrógeno y en donde carbono que porta R^3 y R^4 se encuentra en configuración L. En una realización, en los compuestos de fórmula I, o en cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I, R^3 es metilo o un alquilo C_1-C_6 ramificado tal como isopropilo o isobutilo, y R^4 es hidrógeno, o en donde R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno, o en donde R^3 es metilo y R^4 es metilo. También de interés son los compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos mencionados en esta memoria, en donde el grupo $-NH-C(R^3)(R^4)-CO-$ forma $-NH-CH_2-CO-(Gly)$, el isómero L de $NH-CH(CH_3)-CO-(L-Ala)$, o $-NH-C(CH_3)_2-CO-(\alpha,\alpha\text{-dimetilglicilo})$; en particular L-Ala o $\alpha,\alpha\text{-dimetilglicilo}$, más en particular L-Ala.

Una realización se refiere a los compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos I mencionados en esta memoria, en donde R^5 es alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 , o R^5 es cicloalquilo C_3-C_7 (en particular, cicloalquilo C_5-C_6), o bencilo, en particular, en donde R^5 es metilo, etilo, n-propilo, 2-butil-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo. De interés son grupos R^5 , en donde un resto alquilo C_1-C_6 tal como metilo o etilo está sustituido con un grupo alcoxi tal como metoxi o etoxi, por ejemplo R^5 es $CH_3-O-CH_2-CH_2-$.

Una realización se refiere a los compuestos de fórmula I, o cualquiera de los subgrupos de compuestos I mencionados en esta memoria, en donde R^6 es alquilo C_1-C_4 , o en donde R^6 es isopropilo.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I o a cualquiera de los subgrupos de compuestos I mencionados en esta memoria, en donde R^7 es alquilo C_1-C_4 , o en donde R^7 es metilo; un subgrupo adicional de compuestos se refiere a aquellos en donde R^7 es como se especifica en esta memoria y el grupo $-C(=O)CHR^7-NH_2$ tiene la configuración L.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de compuestos I mencionados en esta memoria, en donde R^8 es hidrógeno o yodo; o R^8 es hidrógeno.

Un subgrupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en donde:

R¹ es hidrógeno;

R² es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halo y alqueno C₂-C₄; -NH-C(R³)(R⁴)-CO- forma L-Ala o α,α-dimetilglicilo;

5 R⁵ es alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ o bencilo;

R⁸ es hidrógeno o yodo.

Otro subgrupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en donde:

R¹ es hidrógeno;

10 R² es fenilo, fenilo sustituido con dos alquilos C₁-C₄ y con halo, o naftilo; -NH-C(R³)(R⁴)-CO- forma L-Ala o α,α-dimetilglicilo;

R⁵ es alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₅-C₆ o bencilo;

R⁸ es hidrógeno.

Un subgrupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en donde:

15 R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno; -NH-C(R³)(R⁴)-CO- forma L-Ala o α,α-dimetilglicilo; R⁵ es alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄; ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo; R⁸ es hidrógeno.

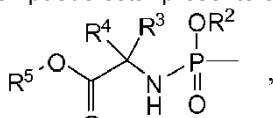
Un subgrupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en donde:

R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno; -NH-C(R³)(R⁴)-CO- forma L-Ala; R⁵ es alquilo C₁-C₈, ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo; R⁸ es hidrógeno.

20 Un subgrupo particular de compuestos de fórmula I son los compuestos I-1 a I-35 enumerados en la Tabla 1 que figura más adelante, incluyendo las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Los compuestos de fórmula I tienen varios centros quirales y se representan en esta memoria como un estereoisómero específico. Esto también se aplica a algunos de los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los compuestos de la fórmula I, compuestos intermedios que pueden contener uno o más centros quirales. Sin embargo, los compuestos de fórmula I, o cualquiera de los compuestos intermedios utilizados en su preparación que tienen al menos un centro quiral, pueden contener pequeñas cantidades de los otros estereoisómeros, es decir, estereoisómeros con diferente quiralidad en uno o más de los centros asimétricos. La cantidad total de los otros estereoisómeros, en particular, no excede de 25%, o 20%, o 10%, o 5%, o 2%, o 1%, o 0,5%, o 0,1% en peso.

La quiralidad también puede estar presente en los sustituyentes tales como, por ejemplo, la quiralidad provocada por



30 los sustituyentes en p. ej., los R³ y R⁴ que portan carbono (en que R³ y R⁴ son diferentes), o el átomo de fósforo. El centro de fósforo puede estar presente como R_P o S_P, o una mezcla de tales estereoisómeros, incluyendo los racematos. Pueden existir también los diastereoisómeros resultantes del centro quiral de fósforo y un átomo de carbono quiral.

35 La configuración absoluta en cada uno de los centros quirales se puede determinar utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X o RMN y/o implicando a materiales de partida de estereoquímica conocida. Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

45 Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej., cromatografía en columna.

Las sales por adición farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal por adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas de los compuestos de fórmula I. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxilo-butanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse, por tratamiento con una base apropiada, en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula I que contienen un protón de carácter ácido también se pueden convertir en sus formas de sal por adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "solvatos" se refiere cualesquiera solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula I así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, p. ej., etanolatos, propanolatos, incluyendo *n*-propanolatos e isopropanolatos, y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en su forma tautomérica. La base de uridina es un ejemplo de una de estas formas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, formas de este tipo están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se usa en esta memoria, 'alquilo C₁-C₄' como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo. 'alquilo C₁-C₅' abarca radicales alquilo C₁-C₄ y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, y similares. 'Alquilo C₁-C₆' abarca radicales alquilo C₁-C₄ y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 ó 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo, y similares. De interés entre alquilo C₁-C₆ es alquilo C₁-C₄.

Alquilo C₁-C₁₀ abarca radicales alquilo C₁-C₆ y los homólogos superiores de los mismos que tienen 7-10 átomos de carbono, principalmente homólogos ramificados tales como 2-propilpentilo. De interés entre alquilo C₁-C₁₀ es alquilo C₁-C₈ (que abarca radicales alquilo C₁-C₆ y los homólogos superiores de los mismos que tienen 7-8 átomos de carbono) o alquilo C₁-C₆.

'Alquenilo C₂-C₆' como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y un doble enlace tales como, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 5-hexenilo, 4-hexenilo, 3-hexenilo, y similares. Un subgrupo de alquenilo C₂-C₆ incluye los radicales alquenilo C₂-C₆ en los que está saturado el carbono con el que el grupo está enlazado al resto de la molécula. Otro subgrupo son los alquenos C₂-C₄, que son radicales alquenilo con dos a cuatro átomos de carbono. Otros subgrupos de alquenilo C₂-C₆ incluyen el alquenilo C₂-C₆ o los grupos alquenilo C₂-C₄ en los que está saturado el carbono con el que el grupo está unido al resto de la molécula.

'Alcoxi C₁-C₄' se refiere a un radical -O-alquilo C₁-C₄, en donde alquilo C₁-C₄ es como se ha definido anteriormente. Radicales alcoxi C₁-C₄ de interés incluyen, pero no están limitados a metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi.

"Cicloalquilo C₃-C₇" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. De interés son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Acilo C₂-C₆" como un grupo o parte de un grupo define un grupo alquilo C₁-C₅ que está unido a un grupo carbonilo con un enlace sencillo, e incluye, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, hexanoilo, pivanoilo, y similares. La nomenclatura de los restos acilo C₂-C₆ mencionados anteriormente puede ser diferente tal como, por ejemplo, isobutanoilo también se puede designar como isobutirilo.

El término "halo" es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

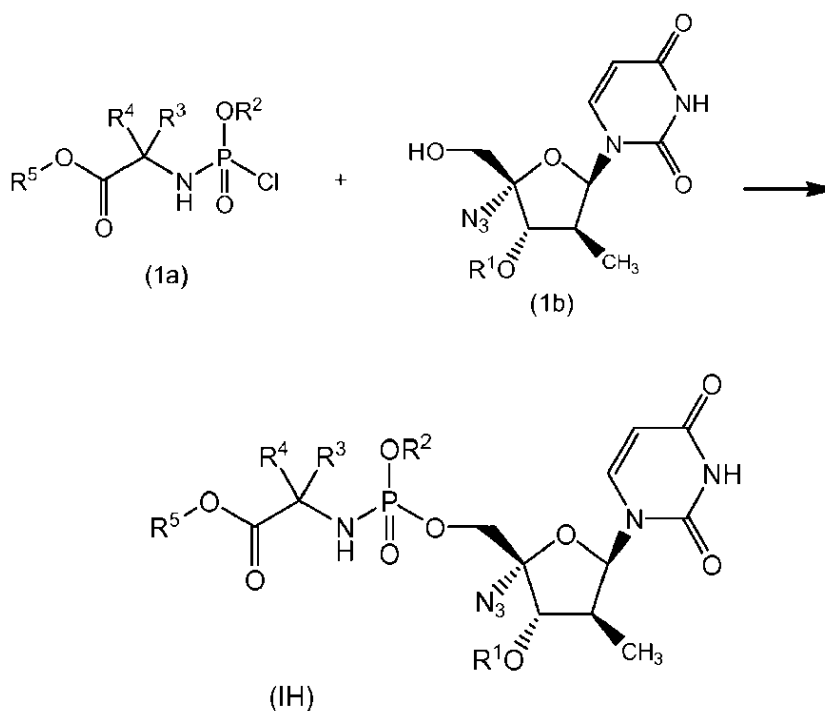
Tal como se utiliza en esta memoria, el término "(= O)" u "oxo" forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono. Cabe señalar que un átomo sólo puede estar sustituido con un grupo oxo cuando la valencia de ese átomo así lo permita.

- 5 Debe tenerse en cuenta que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de un resto siempre que sea químicamente estable. Cuando cualquier variable aparezca más de una vez en cualquier resto, cada una de las definiciones es independiente.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos de fórmula I o cualquier subgrupo de fórmula I, en donde uno o más de los átomos está reemplazado por un isótopo que difiere del o de los que normalmente se encuentran en la naturaleza. Ejemplos de isótopos de este tipo incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H ; de carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N ; oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; fósforo tales como ^{31}P y ^{32}P ; azufre, tales como ^{35}S ; flúor, tales como ^{18}F ; cloro, tales como ^{36}Cl ; bromo tales como ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br ; y yodo tales como ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden preparar por procedimientos análogos a los descritos en esta memoria utilizando los reactivos marcados con isótopos o materiales de partida apropiados, o por técnicas conocidas en la técnica. La elección del isótopo incluido en un compuesto marcado isotópicamente depende de la aplicación específica de ese compuesto. Por ejemplo, para ensayos de distribución tisular, se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C . Para las aplicaciones de formación de radio-imágenes, será útil un isótopo emisor de positrones tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N o ^{15}O . La incorporación de deuterio puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica, resultando, p. ej., en una semi-vida in vivo incrementada del compuesto o menores requisitos de dosificación.

- 20 Siempre que se utilice en esta memoria, las expresiones "compuestos de fórmula I", o "los presentes compuestos" o "subgrupos de compuestos de fórmula I", o términos similares, pretenden incluir los compuestos de fórmula I, o subgrupos de los mismos, así como sus sales y solvatos.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de nucleósido (1b) con un clorofosforoamidato (1a) tal como se indica en el Esquema 1.



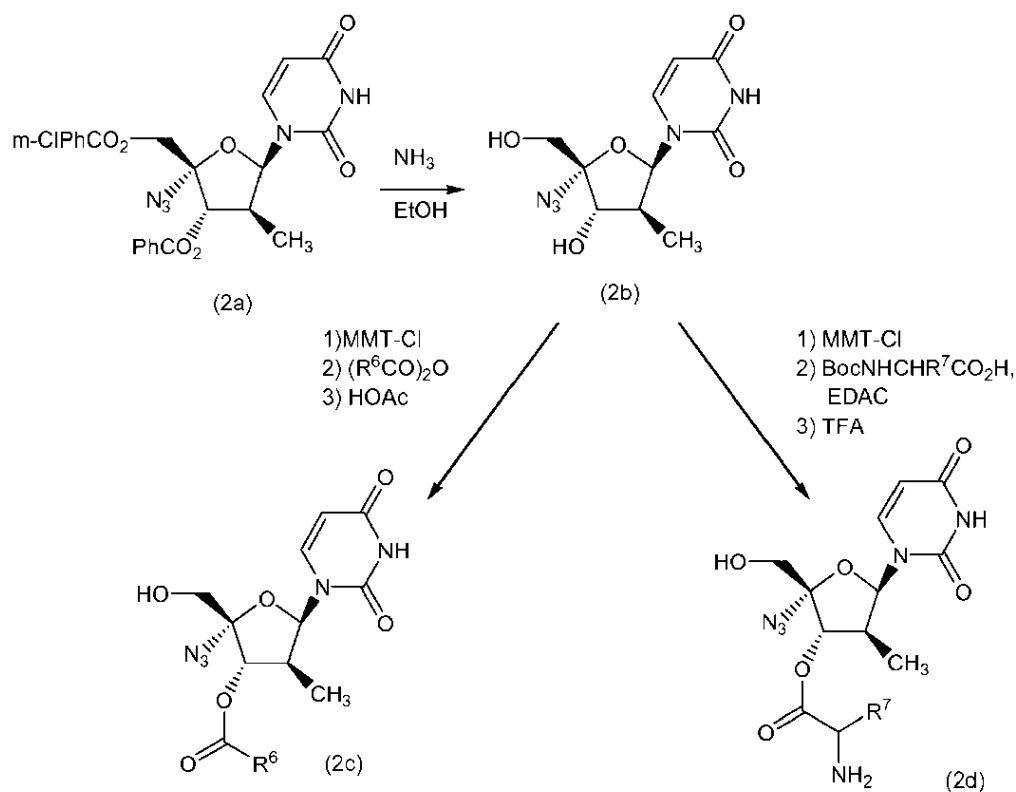
Esquema 1

25

La condensación del derivado de nucleósido (1b) con un clorofosforoamidato (1a), llevada a cabo en un disolvente inerte en la reacción tal como un éter, p. ej., dietil-éter, THF o MeTHF, o un hidrocarburo halogenado, p. ej., diclorometano, en presencia de una base tal como *N*-metilimidazol o similares, proporciona un fosforoamidato de la

fórmula (I). Alternativamente, un reactivo de Grignard, p. ej., *t*-BuMgCl se puede utilizar como la base, en este caso la reacción se realiza convenientemente en un disolvente éter, p. ej., THF o MeTHF.

Derivados de nucleósidos 1b, en donde R¹ es distinto de hidrógeno, se pueden preparar tal como se ilustra en el esquema 2.

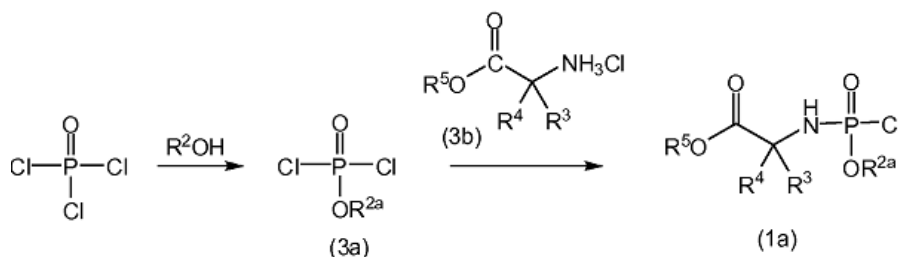


Esquema 2

5
10
15
20
25

Los derivados de nucleósidos (1b), en donde R¹ es H, se pueden obtener por hidrólisis de los grupos 3' y 5' éster en el diéster de (2a) (preparado, p. ej., tal como se describe en el documento WO 2008/043704) utilizando un método de hidrólisis del éster, por ejemplo por tratamiento con amoníaco en etanol. Derivados de nucleósidos (1b) que portan un sustituyente en la posición 3' es decir, en donde R¹ es -C(=O)R⁶ o -C(=O)CR⁷-NH₂, en donde R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente, pueden prepararse a partir del nucleósido diol (2b) mediante una secuencia de protección-acilación-desprotección. Por ejemplo, la protección selectiva del grupo hidroxilo primario con un grupo tritilo o monometoxi-tritilo (MMT), o similar, mediante tratamiento con un agente de introducción de tritilo, por ejemplo el haluro tal como el cloruro, en presencia de una base tal como piridina, seguido de la acilación del grupo 3'-hidroxilo utilizando las condiciones de acilación apropiadas proporciona los derivados 3'-acilados. Nucleósidos (2c) que llevan un grupo éster en la posición 3', es decir, R¹ en la fórmula (1a) es -C(=O)R⁶, se obtienen convenientemente por reacción del nucleósido protegido en 5' con un anhídrido de fórmula (R⁶CO)₂O en presencia de una base tal como piridina o similares. Nucleósidos (2d) que llevan un aminoácido en la posición 3', es decir, R¹ en la fórmula (1a) es -C(=O)CR⁷-NH₂, se pueden obtener por reacción del nucleósido protegido en 5' con un aminoácido alifático N-protector en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos adecuado tal como EDAC o similares. La separación finalmente del grupo protector 5'-O, y en caso de que R¹ se introduzca como un aminoácido N-protector, el grupo protector de N, utilizando las condiciones apropiadas de acuerdo con el grupo protector utilizado tal como tratamiento de carácter ácido en el caso de un grupo protector de tritilo o monometoxi-tritilo, proporciona entonces los derivados 3'-acilados (2c) y (2d). Los compuestos de fórmula I, en donde R¹ es -C(=O)R⁶ o -C(=O)CR⁷-NH₂ se pueden preparar, alternativamente, condensando primero el clorofosforamidato (1a) con el compuesto dihidroxilo (2b) e introduciendo después el deseado sustituyente 3'.

Los clorofosforamidatos (1a) se pueden preparar mediante una secuencia de dos etapas a partir de oxiclورو de fósforo, tal como se ilustra en el Esquema 3, en donde R^{2a} tiene el mismo significado que R², pero es distinto de hidrógeno, y R³, R⁴ y R⁵ son como se definido anteriormente.



Esquema 3

La condensación de POCl_3 con un alcohol R^{2a}OH en un disolvente inerte en la reacción tal como Et_2O proporciona el alquilo- o arilo- fosforodichloridato (3a). La subsiguiente reacción con un derivado de aminoácido (3b), en donde R^5 es como se define anteriormente, o R^5 puede ser un grupo protector de ácido carboxílico que se separa y reemplaza por el grupo R^5 deseado, proporciona el clorofosforoamidato (1a). Estas reacciones se llevan a cabo en un disolvente inerte en la reacción tal como los disolventes mencionados anteriormente en relación con la preparación de los compuestos de fórmula I.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, tal como se especifica en esta memoria, y un soporte farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar de una manera profiláctica contra, para estabilizar o para reducir una infección viral y, en particular, en la infección viral del VHC en sujetos infectados o sujetos en riesgo de ser infectados. En todavía un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica tal como se especifica en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un soporte farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, tal como se especifica en esta memoria.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de la sal por adición o complejo metálico tal como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente para la administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el soporte comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en donde el soporte comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una disolución. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o insuflación es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal

como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. Los compuestos de fórmula I muestran propiedades antivirales. Las infecciones virales y sus enfermedades asociadas que pueden tratarse utilizando los compuestos descritos en esta memoria incluyen aquellas infecciones provocadas por el VHC y otros flavivirus patógenos tales como la fiebre amarilla, la fiebre del dengue (tipos 1-4), encefalitis de St. Louis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle del Murray, el virus del oeste del Nilo y el virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con el VHC incluyen fibrosis progresiva del hígado, inflamación y necrosis que conduce a cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal y HCC; y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, fiebre del dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Además, se cree que un número de los compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas del VHC.

Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semi-vida, AUC (área bajo la curva) y valores pico aceptables y que carecen de fenómenos desfavorables tales como un comienzo rápido insuficiente y retención de tejido.

La actividad antiviral *in vitro* contra el VHC de los compuestos de fórmula I se puede someter a ensayo en un sistema de replicón del VHC celular basado en Lohmann et al. (1999) Science 285:110-113, con las modificaciones adicionales descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, que se ejemplifica adicionalmente en la sección de ejemplos. Este modelo, aunque no es un modelo de infección completa para el VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más robusto y eficiente de la replicación autónoma del ARN del VHC actualmente disponible. Los compuestos que exhiben actividad anti-HCV en este modelo celular se consideran candidatos para desarrollo ulterior en el tratamiento de infecciones por el HCV en los mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC de los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicón del VHC y, como consecuencia, provocan una disminución en la concentración de ARN del VHC o de la enzima informadora enlazada. Los ensayos son conocidos en el campo para la evaluación de la citotoxicidad celular basados, por ejemplo, en la actividad de enzimas mitocondriales utilizando colorantes redox fluorógenos tales como resazurina. Además, existen rastreos de contador celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen informador enlazado tales como luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados pueden equiparse mediante transfección estable con un gen informador de luciferasa, cuya expresión es dependiente de un promotor del gen constitutivamente activo, y tales células pueden utilizarse como un contra-rastreo para eliminar inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-HCV, los compuestos de fórmula I y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento de individuos infectados con un virus, particularmente un virus que es el VHC, y para la profilaxis de las infecciones virales, en particular infecciones por el VHC. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de homeotermos infectados con virus, en particular flavivirus tales como el VHC.

Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como una medicina. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección viral, en particular la infección por el VHC.

Se describe, además de ello, un método de tratamiento de un animal homeotermo infectado por un virus o que está en riesgo de ser infectado por un virus, en particular por el VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad anti-viralmente eficaz de un compuesto de fórmula I, tal como se especifica en esta memoria. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados por virus o a sujetos susceptibles a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección por el VHC.

En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz antiviral sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, o de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, o de 0,5 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg y, en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La invención también se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro compuesto antiviral, en particular, otro compuesto anti-VHC. El término "combinación" puede referirse a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula I tal como se especifica anteriormente y (b), opcionalmente, otro compuesto anti-VHC tal como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por el VHC.

Compuestos anti-VHC que se pueden utilizar en este tipo de combinaciones incluyen inhibidores nucleósido o no nucleósidos de la polimerasa del VHC, inhibidores de proteasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC o inhibidores de la fusión del VHC. Otros agentes que se pueden utilizar en tales combinaciones incluyen interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y ribavirina.

Cualquiera de las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden formular en forma de una composición farmacéutica que incluye los ingredientes activos descritos anteriormente y un soporte tal como se describe anteriormente. Cada uno de los ingredientes activos se puede formular por separado y las formulaciones pueden administrarse conjuntamente, o puede proporcionarse una formulación que contiene ambos y, si se desea, ingredientes activos adicionales. En el primer caso, las combinaciones se pueden formular también como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia del VHC. Dicha composición puede adoptar cualquiera de las formas descritas anteriormente. En una realización, ambos ingredientes se formulan en una forma de dosificación tal como una combinación de dosis fija.

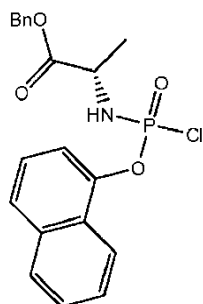
Los componentes individuales de las combinaciones anteriores se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Preferiblemente, las formas de dosificación separadas se administran simultáneamente.

Los compuestos de fórmula I, o las combinaciones descritas en esta memoria, incluyendo aquellos con otros agentes anti-VHC, también se pueden combinar con un agente que tiene un efecto positivo sobre el metabolismo del fármaco y/o la farmacocinética que mejoran la biodisponibilidad, p. ej., ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El ritonavir se puede utilizar como formulación separada, o se puede co-formular con uno o más de los agentes activos de las combinaciones de la presente invención. La relación ponderal del compuesto de fórmula I de ritonavir puede estar en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, o de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no limitar su alcance a los mismos. El símbolo Bn representa bencilo.

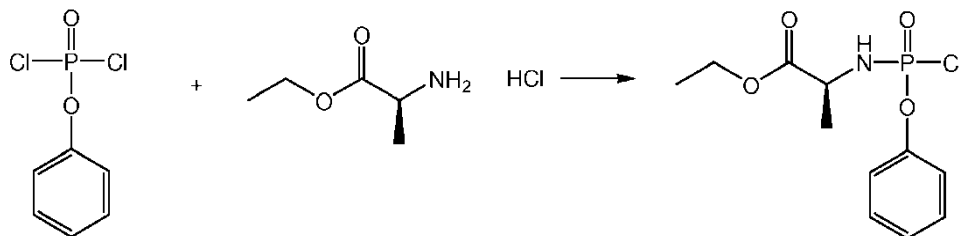
Ejemplo 1



3 g de 1-naftol se cargaron en un matraz de 3 bocas y se disolvieron en Et₂O (60 mL) bajo N₂. A la disolución se añadió POCl₃ (1 eq.) y la disolución resultante se enfrió a -78°C. A la disolución fría se añadió gota a gota (a lo largo de aprox. 15 min.) Et₃N (1 eq.). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche y luego el sólido blanco se separó por filtración, se lavó con Et₂O, evitando el contacto con la humedad. Las fases en éter reunidas se concentraron en vacío y el residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (120 mL) bajo N₂. A esta disolución se añadió hidrocloreuro de éster bencilico de L-alanina (1 eq.) y la mezcla se enfrió a -78°C. A esto se añadió gota a gota a continuación (a lo largo de aprox. 45 min) Et₃N (1 eq.). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura

ambiente durante la noche. El disolvente se separó en vacío, evitando el contacto con la humedad y el residuo se hizo pasar a través de gel de sílice seco eluyendo con EtOAc/heptano: 7/3. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en vacío evitando el contacto con la humedad y el residuo se disolvió en THF seco para obtener una disolución estándar de concentración aproximada utilizada como tal en la siguiente reacción.

5 Ejemplo 2: Preparación de fosforocloridatos

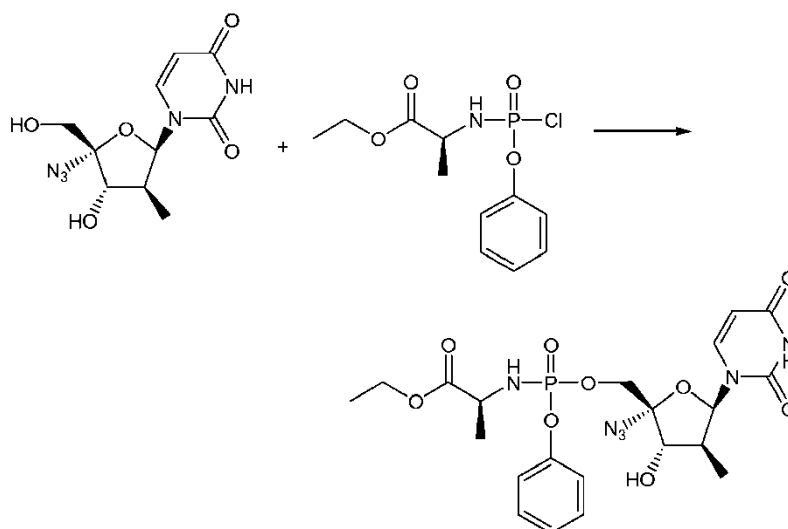


A una disolución agitada de sal hidrocloreto de éster etílico de L-alanina (5 g, 32,5 mmol, secada en vacío durante 48 h) en diclorometano (50 mL) a aprox -78°C, se añadió gota a gota una disolución de diclorofosfato de fenilo (5,7 g, 27 mmol, 4,05 ml) en diclorometano (20 ml) a lo largo de 5 minutos. A la disolución resultante se añadió una disolución de trietilamina (8,2 g, 81 mmol, 11,3 mL) en diclorometano (20 mL) durante 30 min. Se dejó que el sólido obtenido alcanzara lentamente la temperatura a lo largo de 2 h y después la mezcla de reacción se aplicó directamente en la columna. La cromatografía en columna (diám: 7 cm, SiO₂: 100 g, eluyente de empaquetamiento: acetato de etilo en *i*-hexano 20%) del residuo utilizando acetato de etilo en *i*-hexano (gradiente escalonado 20-30%) dio la separación de subproductos tales como fosforodiamidatos. Las fracciones apropiadas (seguimiento por TLC: *i*-Hex-EtOAc 3:2, el producto entra primero como puntos de referencia, seguido de diamidatos que migran en la placa de TLC) se concentraron dando 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-etilo, un aceite incoloro (2,16 g, 7,4 mmol, 27%). El producto se diluyó con diclorometano en una disolución madre 0,25 M y se pudo mantener en el congelador durante hasta un mes. Datos de RMN (400 MHz, 298 K, CDCl₃): ¹H, δ 1,23-1,37 (m, 3 H), 1,52 (2 d, 3 H), 4,08-4,37 (m, 4 H), 7,21-7,29 (m, 3 H), 7,37 (m, 2 H). ³¹P, δ 7,60 y 7,96 (2 s, sin patrón P utilizado).

Los compuestos intermedios de fosfocloroamidato de los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 3

Los compuestos I-1 a I-35 (véase la Tabla 1) se sintetizaron utilizando un método como el descrito más adelante. En la mayoría de los casos, después de la purificación, los compuestos se obtuvieron como mezclas de diastereómeros con una configuración racémica en el átomo de fósforo. En caso de que se pudieran separar los diastereómeros, no se realizó asignación alguna de la configuración absoluta.



A una disolución de 1-(5-azido-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona (0,88 g, 3,1 mmol) en diclorometano (17 mL) y N-metil-imidazol (0,76 g, 9,3 mmol, 0,74 mL) a aprox -70°C se añadió gota a gota 2-(cloro(fenoxi)-fosforilamino)-propanoato de (2S)-etilo (16 mL de una disolución 0.25 M en diclorometano) a lo largo de 35 min mientras se mantenía la temperatura entre -70 y -60°C. Después, se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a 5-10°C y se controló mediante TLC (9:1 y 95:5 de diclorometano-metanol, detección UV). Después de un total de 130 min, la mezcla de reacción se concentró sobre sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diám: 4 cm, SiO₂: 70 g, eluyente de empaquetamiento: diclorometano) utilizando un gradiente escalonado de metanol en diclorometano (0-10%). En este caso, primero se eluyó una mezcla de 3'-, 3',5'- y un único isómero de 5'-fosforamidato, a continuación una mezcla diastereomérica de 5'-fosforamidatos, seguido de un único isómero de 5'-fosforamidato y, finalmente, nucleósido sin reaccionar (0,3 g, 1,06 mmol). La purificación adicional del material utilizando prep-LC (Columna: Phenomex Synergi 10 u, MAX-RP, 80A, tamaño: 100 x 30 mm, Caudal: 25 ml/min, Gradiente: 30-60% de acetonitrilo en agua a lo largo de 20 min) dio la separación de los nucleósidos disustituídos no deseados y 3'-regioisómeros de los deseados 5'-fosforamidatos. Las fracciones apropiadas se concentraron y se liofilizaron a partir de dioxano y luego se dividieron en los siguientes residuos: primera elución, el diastereómero 5' en forma de un polvo blanco (27 mg, 0,05 mmol, 2%), la mezcla 5'-diastereomérica en forma de un sólido blanco (0,35 g, 21%) y segunda elución, el diastereómero en forma de un sólido blanco (33 mg, 2%).

Datos de RMN del diastereómero que eluye primero (400 MHz, 298 K, CDCl₃): ¹H, δ 0,94 (d, 3 H), 1,26 (t, 3 H), 1,38 (d, 3 H), 2,74 (m, 1 H), 3,75 (d, 1 H, NH), 3,84-4,25 (m, 4 H, H-3', α-H, CH₃CH₂O), 4,37 (dd, 1 H, H-5'), 4,48 (dd, 1 H, H-5'), 5,59 (d, 1 H), 6,40 (s ancho, 1 H, H-1'), 7,17-7,39 (m, 6 H), 9,15 (s, 1 H, NH). ³¹P, δ 3,44 (s, ningún patrón interno P utilizado) LR-MS: Calc. para C₂₁H₂₇N₆O₉P: 539,16 encontrado: 539,12 [M + H]

Datos de RMN del diastereómero que eluye en segundo lugar (400 MHz, 298 K, CDCl₃): ¹H, δ 1,01 (d, 3 H), 1,26 (t, 3 H), 1,38 (d, 3 H), 2,77 (m, 1 H), 3,92-4,24 (m, 5 H, NH, H-3', α-H, CH₃CH₂O), 4,42 (d, 2 H, H-5' y H-5"), 5,67 (d, 1 H), 6,41 (s ancho, 1 H, H-1'), 7,16-7,43 (m, 6 H). LR-MS: Calc. para C₂₁H₂₇N₆O₉P: 539,16. Encontrado: 539,12 [M + H].

El diastereómero que eluye primero se designa diastereómero 1 y el diastereómero que eluye en segundo lugar se designa diastereómero 2.

Datos de RMN de otros ejemplos seleccionados:

Compuesto I-2

Compuesto enantioméricamente puro

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3 H) 1,18-1,22 (m, 6 H) 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,68-2,81 (m, 1 H) 3,17 (spt, J = 6,9 Hz, 1 H) 3,69 (s ancho, 1 H) 3,97-4,09 (m, 2 H) 4,14 (t, J = 10,8 Hz, 1 H) 4,39 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 12,3 Hz, 1 H) 5,17 (d, J = 12,3 Hz, 1 H) 5,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 6,38 (s ancho, 1 H) 7,21-7,39 (m, 8 H) 8,99 (s ancho, 1 H)

Compuesto I-6

Mezcla diastereoisomérica

¹H-RMN (500 MHz, 298 K, DMSO-d₆): ¹H, δ 0,85 (m, 3 H, 2'β-CH₃), 1,21 (d, 3 H, CH₃CH-), 1,47-1,75 (m, 8 H, 4 x CH₂), 2,63 (m, 1 H, H-2'), 3,79 (m, 1 H, CH₃CH-), 3,98 (s ancho, 1 H, H-3'), 4,38 (m, 2 H, H-5', 5"), 5,02 (m, 1 H, (-CH₂)₂-CH-O), 5,55 (m, 1 H, H-5), 5,92 (m, 1 H, OH-3'), 6,13 (m, 1 H, -NH-P), 6,29 (s ancho, 1 H, H-1'), 7,20 (m, 3 H, Ar-H), 7,36 (m, 2 H, Ar-H), 7,52 (dd, 1 H, H-6), 11,46 (s, 1 H, O = C-NH-C = O)

Compuesto I-13

Mezcla diastereoisomérica (6:4)

¹H-RMN (500 MHz, 298 K, CDCl₃): δ 0,93 (m, 3 H, CH₃CH₂-), 1,03 (d, 3 H, 2'β-CH₃), 1,37 (m, 2 H, CH₃CH₂-), 1,51-1,69 (m, 8 H, (CH₃)₂C y -CH₂CH₂CH₂O-), 2,75 (m, 1 H, H-2'), 3,61 (d, -NH-P principal), 3,74 (d, -NH-P secundario), 3,88-4,20 (m, 3 H, H-3' y -CH₂CH₂O-), 4,30-4,51 (m, 2 H, H-5', 5"), 5,54 (d, H-5 secundario), 5,66 (d, H-5 principal), 6,39 (s ancho, 1 H, H-1'), 7,10-7,47 (m, 6 H, Ar-H y H-6), 8,67 (s ancho, 1 H, O=C-NH-C=O).

Compuesto I-19

Compuesto enantioméricamente puro

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3 H) 1,16 – 1,22 (m, 6 H) 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,69-2,81 (m, 1 H) 3,15 (spt, J = 6,9 Hz, 1 H) 3,63 (s ancho, 1 H) 3,87 (t, J = 10,4 Hz, 1 H) 3,97-4,07 (m, 1 H) 4,08 –

4,18 (m, 1 H) 4,33-4,40 (m, 1 H) 4,43-4,49 (m, 1 H) 5,14 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H) 5,19 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H) 5,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H) 6,39 (s ancho, 1 H) 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,30-7,40 (m, 5 H) 8,75 (s ancho, 1 H).

Compuesto I-24

5 Mezcla diastereoisomérica (6:4)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,2 H) 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8 H) 1,20 – 1,24 (m, 6 H) 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H) 1,40-1,44 (m, 3 H) 2,30 (s, 1,2 H) 2,31 (s, 1,8 H) 2,71-2,83 (m, 1 H) 3,18 (dq, $J = 13,7,7,0$ Hz, 1 H) 3,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,6 H) 3,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,4 H) 3,79 (t, $J = 10,5$ Hz, 0,4 H) 3,89-4,11 (m, 2,6 H) 4,13-4,27 (m, 2 H) 4,35-4,52 (m, 2 H) 5,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,4 H) 5,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H) 6,40 (s ancho, 1 H) 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H) 7,24 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,4 H) 8,60 (s ancho, 1 H)

Compuesto I-25

Mezcla diastereoisomérica

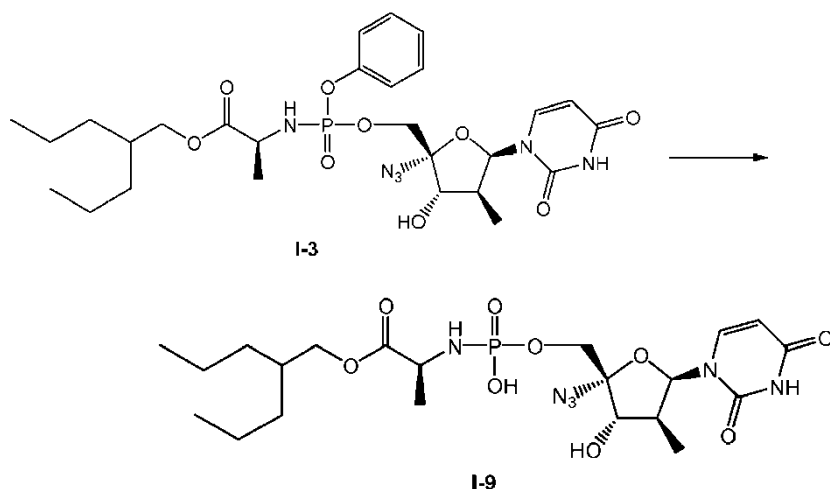
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,86 (s ancho, 3 H) 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H) 2,55-2,63 (m, 1 H) 3,85-4,19 (m, 4 H) 4,33-4,51 (m, 2 H) 5,02-5,13 (m, 2 H) 6,13 – 6,28 (m, 1 H) 7,13-7,37 (m, 10 H) 7,91 (s ancho, 1 H) 8,40 (s ancho, 1 H)

Compuesto I-35

Mezcla diastereoisomérica

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-0,96 (m, 6 H), 1,21-1,34 (m, 2 H), 1,39 (d, $J = 15,41$ Hz, 6 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 2,54 - 2,66 (m, 1 H), 3,91 - 4,05 (m, 2 H), 4,15 (s ancho, 1 H), 4,27 - 4,62 (m, 2 H), 5,66-6,04 (m, 2 H), 6,18 (s ancho, 1 H), 7,08 – 7,27 (m, 3 H), 7,35 (m, $J = 7,00, 7,00, 7,00$ Hz, 2 H), 7,95 (s ancho, 1H), 11,84 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 4: Preparación de compuestos, en donde $\text{R}^2 = \text{H}$.



Una disolución de I-3 (234 mg, 0,38 mmol) y NH_4F (235 mg, 6,46 mmol) en isopropanol (9 ml) y agua (9 ml) se calentó a 95°C . La HPLC mostró la finalización de la reacción después de aprox. 1 h. Después de la evaporación, el material bruto se purificó con LC-MS preparativa, obteniéndose 129 mg (59%) de I-9. Condiciones de LC prep.: Columna: Gemini-NX, 5 μ , C18, 110A Fase móvil: MeOH / H_2O (10 mmol de NH_4Ac): 60/40 a 80/20 en 8 min. Datos de ^1H -RMN (500 MHz, 298 K, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,84 (m, 9 H, 2°-CH_3 y 2 x CH_3), 1,18-1,30 (m, 11 H, $-\text{CHCH}_3$ y 4 x CH_2), 1,61 (m, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 2,60 (m, 1 H, H-2'), 3,23 ($-\text{NH}-\text{P}$), 3,71 (m, 1H, $-\text{CHCH}_3$), 3,85-4,06 (m, 5 H, H-5', 5'', H-3', $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 5,60 (d, 1 H, H-5), 6,18 (s ancho, 1 H, H-1'), 7,68 (d, 1 H, H-6).

Ejemplos Biológicos

Ensayo de replicón

Los compuestos de fórmula I son examinados en cuanto a la actividad en la inhibición de la replicación del ARN del VHC en un ensayo celular. El ensayo demuestra que los compuestos de fórmula I exhiben actividad contra replicones del VHC funcionales en un cultivo celular. El ensayo celular puede estar basado en una construcción de expresión bicistrónica tal como se describe por Lohmann et al. (1999), Science vol. 285 págs. 110-113 con las modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75:4614-4624, en una estrategia de rastreo de múltiples dianas. Los ensayos de replicón de Bartenschlager están disponibles comercialmente de ReBLikon GmbH en Mainz, Alemania.

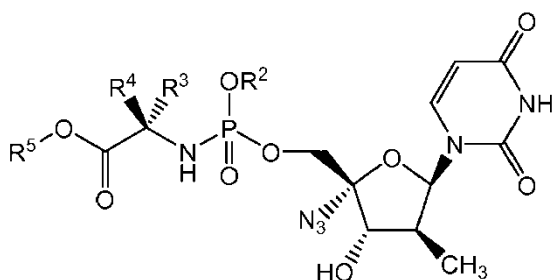
En esencia, el método es como sigue.

El ensayo utilizó la línea celular transfectada de manera estable Huh-7 luc/neo (a la que se alude en lo que sigue como Huh-Luc). Esta línea celular alberga un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones NS3-NS5B tipo salvaje del VHC tipo 1b traducidas desde un sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una porción de informador (FFL-luciferasa) y una porción de marcador seleccionable (neo^R , neomicina fosfotransferasa). La construcción está rodeada por NTRs (regiones no traducidas) 5' y 3' del VHC tipo 1b. El cultivo continuado de las células replicón en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN del VHC. Las células de replicón transfectadas de manera estable que expresan el ARN del VHC, que se replica autónomamente y a niveles altos, que codifican *inter alia* luciferasa, se utilizan para el rastreo de los compuestos antivirales.

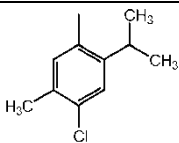
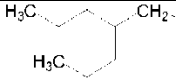
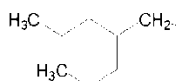
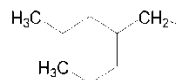
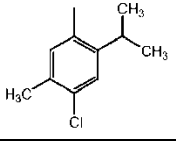
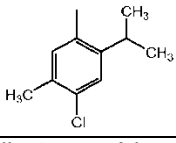
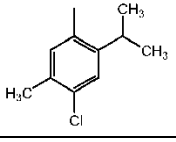
Las células de replicón se sembraron en placas con pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y de control, que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de tres días, la replicación del VHC se midió por ensayo de la actividad de luciferasa (utilizando sustratos y reactivos estándares de ensayo de luciferasa y un generador de imágenes de microplacas Perkin Elmer Viewlux™ ultraHTS). Células de replicón en los cultivos de control tienen una alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibitoria del compuesto sobre la actividad de luciferasa se controló en las células Huh-Luc, permitiendo una curva de dosis-respuesta para cada uno de los compuestos de ensayo. Se calcularon entonces los valores CE_{50} , valor que representa la cantidad de compuesto requerida para disminuir en un 50% el nivel de actividad de luciferasa detectada o, más específicamente, la capacidad de replicarse del ARN del replicón del VHC ligado genéticamente. Cuando un compuesto de fórmula (I) se ensayó más de una vez en el ensayo de replicón, la media de todos los resultados del ensayo se da en la Tabla 1.

Tabla 1

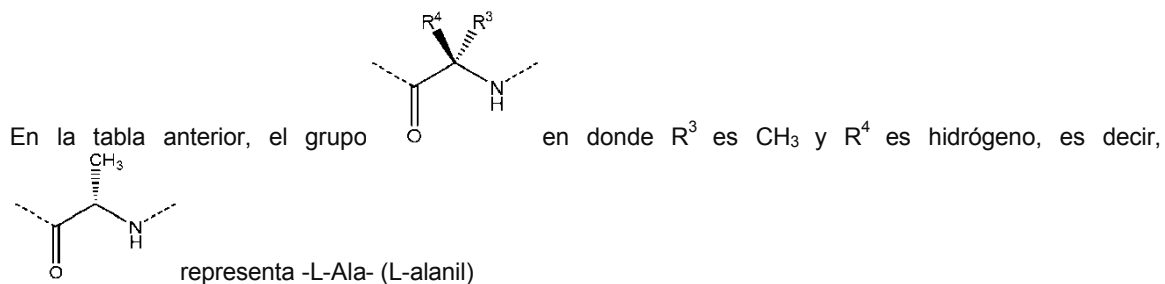
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla son mezclas racémicas de los enantiómeros de fósforo (a los que también se puede aludir como "mezcla diastereoisomérica"). En un cierto número de casos estos enantiómeros se separaron sin determinar la estereoquímica exacta de los sustituyentes en el átomo de fósforo. A este tipo de compuestos se les indica como diastereómero 1 (para el diastereómero que eluye en primer lugar) o 2 (para el diastereómero que eluye en segundo lugar). En algunos casos se obtuvieron mezclas diastereoisoméricas que están enriquecidas con uno de sus diastereoisómeros.

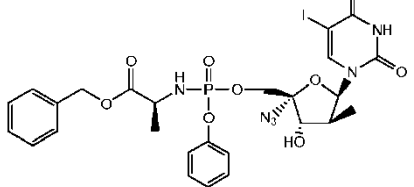


Co. nº.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	CE ₅₀ 1b ET (µM)	CC ₅₀ Huh-7 (µM)	LC-MS resultado [M+H] ⁺
I-1	fenilo	CH ₃	H	bencilo	5,95	> 100	601,1

I-2		CH ₃	H	bencilo	6,10	29,5	691 + 693
Diastereómero 1							
I-3	fenilo	CH ₃	H		8,06	30,7	623,1
I-4	fenilo	CH ₃	H	butilo	9,33	> 98,3	567,1
I-5	fenilo	CH ₃	H	pentilo	9,48	> 98,3	581,3
I-6	fenilo	CH ₃	H	ciclopentilo	10,47	> 98,3	579,3
I-7	fenilo	CH ₃	H	ciclohexilo	11,21	> 98,3	593,1
I-8	fenilo	CH ₃	H	etilo	11,95	> 98,3	539,1
Diastereómero 1							
I-9	H	CH ₃	H		15,81		547,2
I-10	fenilo	CH ₃	H	propilo	12,87	> 98,3	553,1
I-11	naftilo	CH ₃	H	bencilo	13,83	> 100	649 (MH) ⁺
I-12	fenilo	CH ₃	CH ₃	bencilo	13,92	> 100	615,1
I-13	fenilo	CH ₃	CH ₃	butilo	13,13	88,5	581,1
I-14	fenilo	CH ₃	H	i-propilo	14,86	> 100	553,1
I-15	4-clorofenil	CH ₃	H		15,33	> 100	657 + 65,9
I-16	fenilo	CH ₃	H	etilo	16,38	> 98,3	539,1
Mezcla diastereomérica							
I-17	fenilo	CH ₃	H	etilo	17,30	> 98,3	539,1
Diastereómero 2							
I-18	fenilo	CH ₃	H	metilo	26,96	> 98,3	525,1
I-19		CH ₃	H	bencilo	27,63	47,2	691-693
Diastereómero 2							
I-20	fenilo	etilo	H	butilo	28,01	> 73,9	581,1
I-21	fenilo	etilo	H	bencilo	29,15	81,8	615,1
I-22		CH ₃	H	bencilo	31,73	60,5	691-693
Mezcla diastereomérica							
I-23	fenilo	CH ₃	H	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	32,10	> 98,3	567,1 [M-H]
I-24		CH ₃	H	etilo	37,67	55,0	629-631
I-26	fenilo	etilo	H	metilo	74,67	> 98,3	539,0
I-27	H	etilo	H	i-propilo	> 98,36		491,0
I-28	fenilo	CH ₃	CH ₃	i-propilo	> 98,36	> 98,36	567,1
I-29	H	etilo	H	metilo	> 98,36	> 98,36	463,1
I-30	H	CH ₃	H	propilo	> 98,36	> 98,36	477,1
I-31	fenilo	CH ₃	H	t-butilo	> 98,36	> 98,36	567,2
I-32	H	CH ₃	CH ₃	butilo	> 98,36		505,1

I-33	H	etilo	H	bencilo	> 98,36		539,1
I-34	fenilo	etilo	H	i-propilo	> 98,36	> 98,36	567,1
I-35	Fenilo	H	CH ₃	butilo	49,89	> 98,3	707



Co. n°.	Estructura	CE ₅₀ 1b ET (μM)	CC ₅₀ Huh-7 (μM)	LC-MS resultado [M + H] ⁺
1-25		57,32	> 98,3	725,1 [M-H] ⁻

5 Ensayo de inhibición

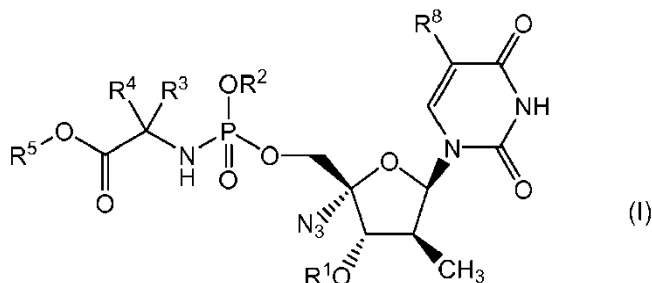
Los ensayos enzimáticos con diversas construcciones de NS5 del VHC se describen en los documentos EP 842276, EP 858833 y EP1037974. Ensayos de polimerasa típicamente emplean la polimerasa, una agrupación de nucleótido trifosfatos y un cebador/molde. Los compuestos de ensayo de nucleósidos generalmente deben ser sintéticamente fosforilados al trifosfato, que es un procedimiento arduo. El documento EP1350276 describe un ensayo de gen informador destinado a evitar que esa desventaja de los ensayos de enzimas aisladas.

Acumulación de trifosfato

Los compuestos se pueden ensayar en cuanto a la acumulación intracelular de las especies trifosfato con actividad antiviral, por ejemplo mediante la administración del compuesto a células humanas apropiadas tales como los hepatocitos, la incubación para permitir que las quinasas celulares intracelulares se trifosforilen en el grupo fosfato y la lisis celular y la extracción.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una forma estereoisomérica del mismo, en donde:

- 5 R^1 es hidrógeno, $-C(=O)R^6$ o $-C(=O)CHR^7-NH_2$;
 R^2 es hidrógeno; o alquilo C_1-C_6 o fenilo, estando este último opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo y amino; o R^2 es naftilo; o R^2 es indolilo;
 R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo;
 10 R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo; o
 R^3 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C_3-C_7 ;
 R^5 es alquilo C_1-C_{10} , opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 ; o R^5 es cicloalquilo C_3-C_7 ; bencilo; o fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y di-alquil C_1-C_6 -amino;
 15 R^6 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^7 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^8 es hidrógeno o halógeno;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno.

- 20 3. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_4 , o en donde R^2 es naftilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo, o en donde R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno, o en donde R^3 es y R^4 son ambos metilo.

- 25 5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^5 es alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 ; o bencilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^8 es hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

- 30 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; $-NH-C(R^3)(R^4)-CO-$ forma L-Ala o α,α -dimetilglicilo; R^5 es alquilo C_1-C_8 , alquilo C_1-C_4 sustituido con alcoxi C_1-C_4 , ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo; R^8 es hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; $-NH-C(R^3)(R^4)-CO-$ forma L-Ala; R^5 es alquilo C_1-C_8 , ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo; R^8 es hidrógeno.

- 35 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^5 es ciclopentilo o ciclohexilo.

11. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y otro compuesto anti-VHC en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por el VHC.
- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende, además, al menos un antiviral del VHC adicional.
14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección por el VHC.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como una medicina.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección por el VHC.