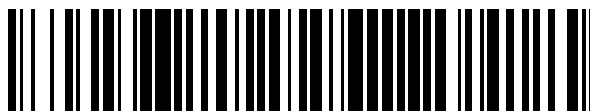


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 217**

51 Int. Cl.:

C07H 19/23 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/US2013/030196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13712043 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2834258**

54 Título: **Análogos de carba-nucleósido 2'-sustituídos para tratamiento antivírico**

30 Prioridad:

13.03.2012 US 201261610411 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CLARKE, MICHAEL O' NEIL HANRAHAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 621 217 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 carba-nucleósido 2'-sustituidos para tratamiento antivírico

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a compuestos con actividad antivírica, más particularmente nucleósidos activos contra infecciones por virus de *Orthomyxoviridae*, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

10

Antecedentes de la invención

Los virus de la influenza de la familia *Orthomyxoviridae* que pertenecen a los géneros A y B son responsables de las epidemias estacionales de gripe cada año, que causan infecciones respiratorias agudas contagiosas. Los niños, ancianos y personas con enfermedades crónicas corren un alto riesgo de desarrollar complicaciones graves que conducen a altas tasas de morbilidad y mortalidad (Memoli et al., *Drug Discovery Today* 2008, 13, 590- 595). Entre los tres géneros de influenza, los virus tipo A son los patógenos humanos más virulentos que causan la enfermedad más grave, pueden transmitirse a otras especies y dan lugar a pandemias de influenza humana. El reciente brote de influenza humana de la cepa porcina agresiva A/H1N1 en 2009 ha enfatizado la necesidad de nuevas terapias antivíricas. Aunque actualmente se utilizan programas de vacunación anuales para proteger a las poblaciones de la infección por influenza, estos programas deben anticipar las cepas del virus que prevalecerán durante los brotes estacionales para ser eficaces y no abordan el problema de las pandemias de influenza repentinas e imprevistas. Una vez más, el reciente brote de influenza humana de la cepa porcina agresiva A/H1N1 en 2009 es un ejemplo de este problema.

25

Actualmente están disponibles varios productos terapéuticos contra la influenza y otros están en desarrollo (Hedlund et al., *Viruses* 2010, 2, 1766-1781). Entre los productos terapéuticos contra la influenza actualmente disponibles están los bloqueadores de los canales iónicos M2 amantadina y rimantadina y los inhibidores de neuraminidasa oseltamivir y zanamivir. Sin embargo, se ha desarrollado resistencia a todos estos medicamentos. Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevos agentes terapéuticos contra la influenza.

30

Actualmente se están desarrollando prometedoros nuevos agentes contra la influenza con novedosos mecanismos de acción. Entre estos nuevos agentes está el favipiravir, que se dirige a la replicación génica vírica mediante la inhibición de la ARN polimerasa de la influenza. Sin embargo, todavía es incierto si este candidato farmacológico de investigación estará disponible para terapia. Por lo tanto, existe una necesidad continua de desarrollar compuestos adicionales que inhiban la influenza a través de este mecanismo de acción.

35

Ciertos ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina se han desvelado en *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* 1996, 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* 1994, 35(30), 5339-42; *Heterocycles* 1992, 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; documento WO 2000056734; *Organic Letters* 2001, 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; y *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Sin embargo, estos compuestos no se han desvelado como útiles para el tratamiento de infecciones por *Orthomyxoviridae*.

45

Los ribósidos de las nucleobases 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 antivírica, anti-VHC, y anti-RdRp se han desvelado por Babu, documentos WO2008/089105 y WO2008/141079, Cho et al., documento WO2009/132123, y Francom et al. documento WO2010/002877. Butler et al., documento WO2009/132135, desvelan los nucleósidos anti-víricos 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 nucleósido está sustituida con un grupo ciano o metilo. Sin embargo, no se ha desvelado la eficacia de estos compuestos para el tratamiento de infecciones por *Orthomyxoviridae*.

50

El documento WO 02/32920 A2 (Stuyver et al.) indica una gama de nucleósidos con núcleos mono y bicíclicos útiles en el tratamiento de infecciones víricas por *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae* y *Paramyxoviridae*.

55

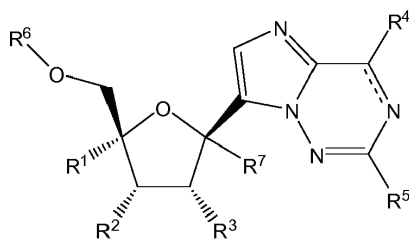
Sumario de la invención

Se proporcionan en el presente documento compuestos que inhiben los virus de la familia *Orthomyxoviridae*. La invención también comprende compuestos de Fórmula I que inhiben las polimerasas de ácido nucleico víricas, particularmente ARN polimerasa dependiente de ARN de *Orthomyxoviridae* (RdRp), en lugar de polimerasas de ácido nucleico celular. Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae* en seres humanos y otros animales.

60

La primera realización de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:

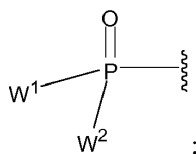
65



Fórmula I

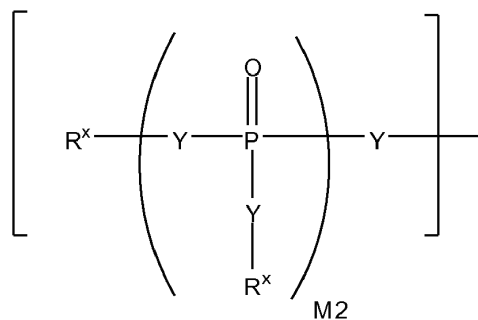
o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que:

- 5 cada uno de R¹ y R⁷ es independientemente H, halógeno, OR^a, haloalquilo (C₁-C₈), halocicloalquilo (C₃-C₈), CN, N₃, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) sustituido, alquenoilo (C₂-C₈), alquenoilo (C₂-C₈) sustituido, alquinoilo (C₂-C₈) o alquinoilo (C₂-C₈) sustituido, en la que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en -X, -R^b, -OH, =O, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^b₂, -N⁺R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b₂, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, o un heterociclo; R² es OR^a;
- 10 R³ es halógeno o N₃;
- 15 cada R^a es independientemente H, arilo, arilalquilo, alquilo (C₁-C₈), o cicloalquilo (C₃-C₈); cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H, =O, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, S(O)_nR^a, halógeno, o haloalquilo (C₁-C₈); n es 0, 1 o 2; y
- 20 R⁶ es H, arilo, arilalquilo, o



en la que cada uno de W¹ y W² es, independientemente, OR^a o un grupo de la Fórmula Ia:

25



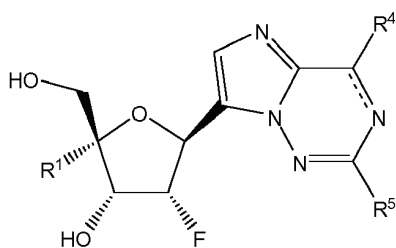
Fórmula Ia

en la que:

- 30 cada Y es independientemente un enlace u O;
M2 es 0, 1 o 2;
cada R^x es H, halógeno u OH.

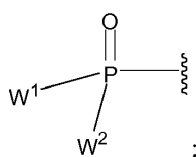
En una realización preferida, el compuesto de Fórmula I se representa por la Fórmula II:

35

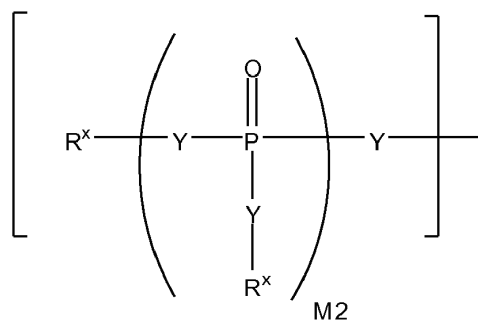


Fórmula II

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo. En otras realizaciones preferidas, R¹ es H, R² es OH u O-bencilo y/o R³ es F o N₃ y, más preferiblemente, R³ es F. En una cierta realización de la presente invención, R⁴ es NH₂ y R⁵ es H, F, Cl, Br, N₃, CN, CF₃, NH₂, SMe, o SO₂Me, y, en otra realización, R⁵ es NH₂ y R⁴ es =O, OH, OMe, Cl, Br, I, NH₂, NHMe, NHcPr o SMe. Aún en realizaciones preferidas adicionales, tanto R⁴ como R⁵ es NH₂ o SMe, R⁵ es H, o R⁴ es =O. En otras realizaciones preferidas, R⁶ es H,encilo, o



10 en la que W² es OH y W¹ es un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

15 en la que cada Y es O; M₂ es 2; y cada R^x es H. En otra realización, R⁷ es H u OH.

La segunda realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II o III, como se define en la primera realización de la invención, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una cierta realización de la misma, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

En el presente documento se describe un método para tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero que necesita el mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II o III o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, como se define en la primera realización de la invención. En algunas realizaciones, la infección por *Orthomyxoviridae* que se trata es una infección por el virus A de la Influenza, una infección por el virus B de la Influenza, o una infección por el virus C de la Influenza. En otra realización, el método comprende tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero que necesita el mismo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II o III, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

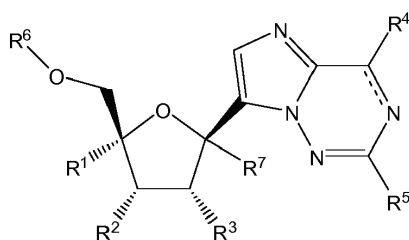
En el presente documento se describe un método para inhibir una ARN polimerasa dependiente de ARN de *Orthomyxoviridae*. En una realización más, este método comprende poner en contacto una célula infectada con un virus de *Orthomyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II o III o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento se describe un método para tratar una infección por el virus de *Orthomyxoviridae* y, en una cierta realización, comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional o composición del mismo seleccionado del grupo que consiste en un corticosteroide, un

- modulador de transducción de señal antiinflamatoria, un broncodilatador agonista del β 2-adrenorreceptor, un anticolinérgico, un agente mucolítico, una solución salina hipertónica, un agente que inhibe la migración de células proinflamatorias al sitio de infección, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la hemaglutinina vírica, un inhibidor de la neuramidasa vírica, un inhibidor del canal iónico M2, un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN de *Orthomyxoviridae* o una sialidasa. En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadina, rimantadina, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibidor de la alfa-1 proteasa y DAS 181.
- 10 En otra realización, el compuesto de Fórmula I, II o III, y/o al menos un agente terapéutico adicional, se administra por inhalación.

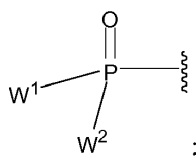
Descripción detallada de la invención

- 15 La primera realización de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:

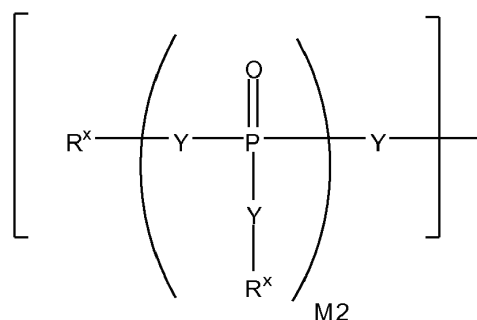


Fórmula I

- o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que:
- 20 cada uno de R^1 y R^7 es independientemente H, halógeno, OR^a , haloalquilo (C_1-C_8), halocicloalquilo (C_3-C_8), CN, N_3 , alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido,
- 25 en la que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en $-X$, $-R^b$, $-OH$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $-NR^{b_2}$, $-N^+R^{b_3}$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^{b_2}$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^{b_2}$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^{b_2}$, $-C(S)NR^{b_2}$, $-C(=NR^b)NR^{b_2}$, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, o un heterociclo;
- 30 R^2 es OR^a ;
 R^3 es halógeno o N_3 ;
 cada R^a es independientemente H, arilo, arilalquilo, alquilo (C_1-C_8), o cicloalquilo (C_3-C_8);
 cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H, $=O$, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, halógeno, o haloalquilo (C_1-C_8);
- 35 cada n es 0, 1 o 2; y
 R^6 es H, arilo, arilalquilo, o



- 40 en la que cada uno de W^1 y W^2 es, independientemente, OR^a o un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula la

en la que:

- 5 cada Y es independientemente un enlace u O;
 M2 es 0, 1 o 2; y
 cada R^x es H, halógeno u OH. Con respecto a la Fórmula la, cuando Y es O, R^x no es halógeno.

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

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

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

30 "Cicloalquilo" es hidrocarburo que contiene átomos de carbono cíclicos. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo puede tener de 3 a 20 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃-C₂₀), de 3 a 8 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃-C₈), o de 3 a 6 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃-C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo (c-propilo, cPr).

35 "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios 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). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

40 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios 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, alquino C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

50 "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular 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. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Arlalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza por un radical arilo. Los grupos arilalquilo

típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo, y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

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

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

"Heterociclo" o "heterocicilo", como se usa en el presente documento, incluye, a modo de ejemplo y no se limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of
25 Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Las expresiones "heterociclo" o "heterocicilo" incluye anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos
30 heteroaromáticos).

El término "sustituido" en referencia a alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "alqueno sustituido", "arilo sustituido", respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes
35 típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R^b, -OH, =O, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^b₂, -N⁺R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(O)(OR^b)₂, -P(=O)(O-)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O-), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O-, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b₂, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, o un heterociclo.

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 principio activo, como resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, una o más reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o
45 una o más reacciones químicas metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo.

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

60 Los compuestos protegidos también pueden presentar propiedades alteradas y, en algunos casos, propiedades optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o el secuestro. En esta función, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos deseados pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los
65 profármacos activos pueden ser absorbidos más eficazmente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer una mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan *in vitro*, en el caso de

intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

- 5 "Resto de profármaco" significa un grupo funcional inestable que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistemáticamente, en el interior de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco fosfonato de la
- 10 invención incluyen, pero sin limitación, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofilidad para optimizar la liberación, biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.
- 15 Los restos de profármaco a modo de ejemplo incluyen los aciloximetil ésteres hidrolíticamente sensibles o inestables $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y aciloximetil carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, donde R^{30} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. El aciloxialquil éster se usó como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y después se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al., (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también las Patentes de Estados Unidos n.º 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención,
- 20 un resto de profármaco es parte de un grupo fosfato. El aciloxialquil éster puede usarse para administrar ácidos fosfóricos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcocarboniloxialquil éster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetil éster a modo de ejemplo es pivaloiloximatoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco carbonato de aciloximetilo a modo
- 25 de ejemplo es carbonato de pivaloiloximetilo (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo fosfato puede ser un resto de profármaco fosfato. El resto de profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, pero sin limitación, aquellos que comprenden un carbonato de pivaloiloximetilo (POC) o un grupo POM. Como alternativa, el resto de profármaco puede ser sensible a la escisión potenciada enzimática, tal como un éster

30 de lactato o un grupo fosfonamido-éster.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los

35 compuestos de Fórmula I que tienen dicha estabilidad se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

Debe observarse que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de la Fórmula I y sales (así como complejos, co-cristales, etc.), solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos se incluyen en la presente invención. Todas las

40 mezclas de dichos enantiómeros y diastereoisómeros están dentro del alcance de la presente invención.

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

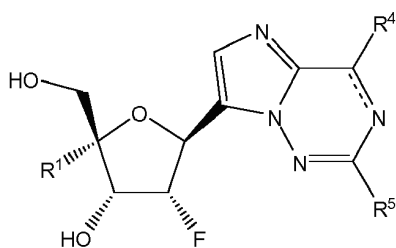
45 diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino se refiere a la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos cristalino pueden ser existir debido a diferencias en el empaquetamiento de cristales (pseudopolimorfismo de 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

50 pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

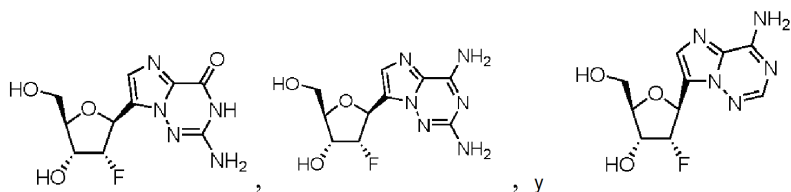
60 compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una cierta realización de la invención, el compuesto de Fórmula I se representa por la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo;
 en la que las variables son como se definen para la Fórmula 1. Preferiblemente, R¹ en la Fórmula II es H, R⁴ es NH₂
 5 u =O, y/o R⁵ es NH₂ o H. Más preferiblemente, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

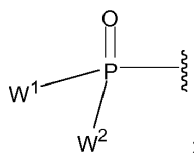
10 En una realización preferida de los compuestos de Fórmula I, R¹ es H, CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CH=CH₂, C≡CH, CN, CH₂CH=CH₂, N₃, CH₃ o CH₂CH₃, y, más preferiblemente, R¹ es H.

15 En una realización más de la invención, R² es OH u O-bencilo, y, más preferiblemente es OH.

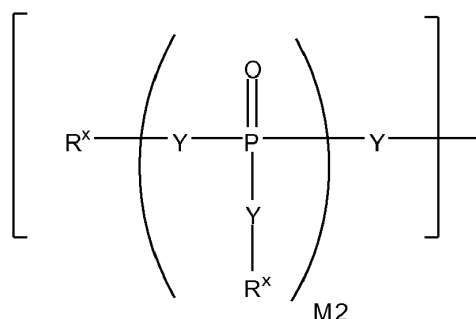
En una realización más de la invención, R³ es F o N₃, y, más preferiblemente R³ es F.

20 En una realización preferida adicional, R⁴ y R⁵ se seleccionan de entre H, NH₂, =O, NHMe, NHcPr, OH, OMe, Cl, Br, I, SMe, F, N₃, CN, CF₃, y SO₂Me, y más preferiblemente R⁴ es =O o NH₂, y/o R⁵ es H o NH₂.

En una realización más, R⁶ es H, bencilo, o



25 en la que W² es OH y W¹ es un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

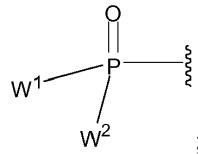
en la que:

30 Y es O;
 M2 es 2; y
 cada R^x es H, y, más preferiblemente, R⁶ es H.

En una realización más de la invención, R⁷ es H u OH, y, más preferiblemente, R⁷ es H.

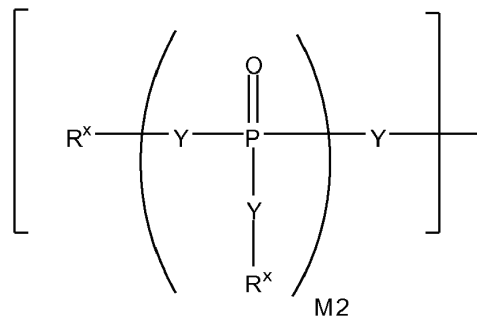
En otras realizaciones preferidas de la invención, R¹ es H, R² es OH y R³ es F. En otra realización preferida, R¹ es H, R² es OH, R³ es F, R⁴ y R⁵ son NH₂, H u =O, y R⁶ y R⁷ son hidrógeno.

5 Aún en otra realización preferida, R¹ es H, R² es O-bencilo u OH, R³ es F, R⁴ es SMe, NH₂ u =O, R⁵ es SMe, SO₂Me, H o NH₂, R⁶ esencilo
o



10

en la que W² es OH y W¹ es un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

15

en la que:

Y es O;
M2 es 2; y
20 cada R^x es H, y R⁷ es H u OH.

20

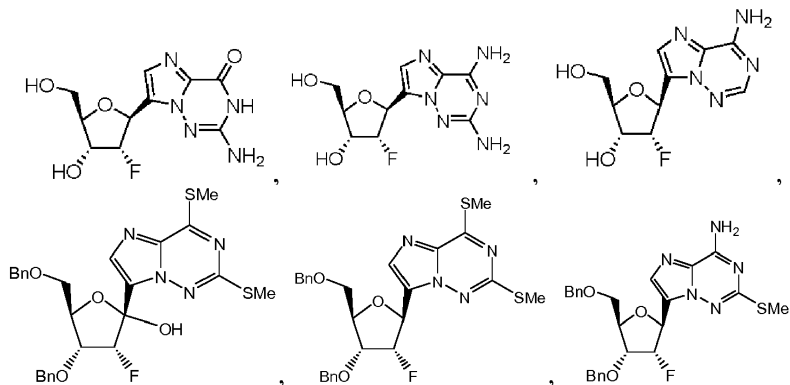
En otras ciertas realizaciones de la invención, R⁴ es NH₂ y R⁵ es H, F, Cl, Br, N₃, CN, CF₃, NH₂, SMe, o SO₂Me, o R⁵ es NH₂ y R⁴ es =O, OH, OMe, Cl, Br, I, NH₂, NHMe, NHcPr o SMe. En realizaciones preferidas de la misma, tanto R⁴ como R⁵ son NH₂ o SMe, R⁵ es H, o R⁴ es =O.

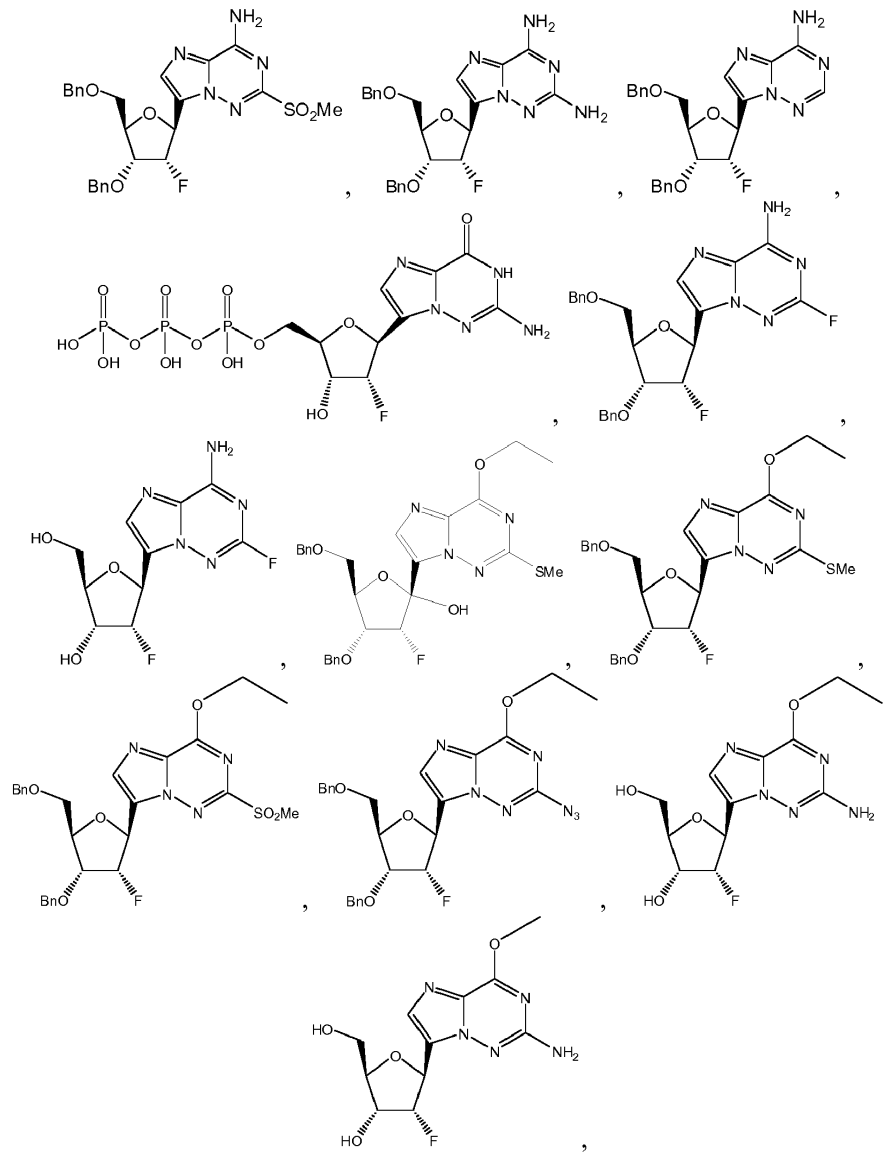
25

En otra realización de la invención, R¹ es H, R² es O-bencilo, R³ es F, R⁴ es SMe, NH₂, OMe u OCH₂CH₃, R⁵ es H, SMe, SO₂Me, NH₂, N₃ o F, R⁶ esencilo, y R⁷ es H u OH.

En una realización preferida de la invención, el compuesto de Fórmula I es:

30



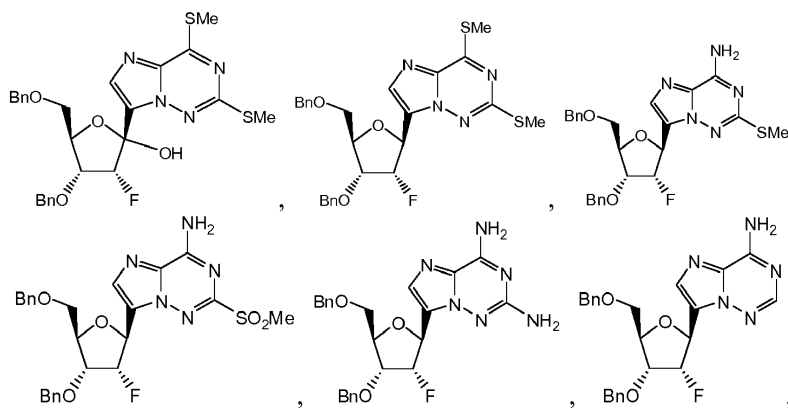


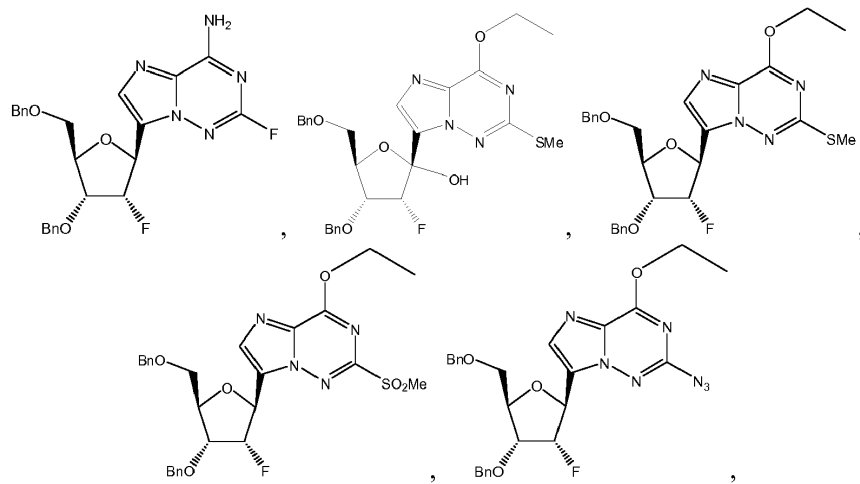
5

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula I es:

10

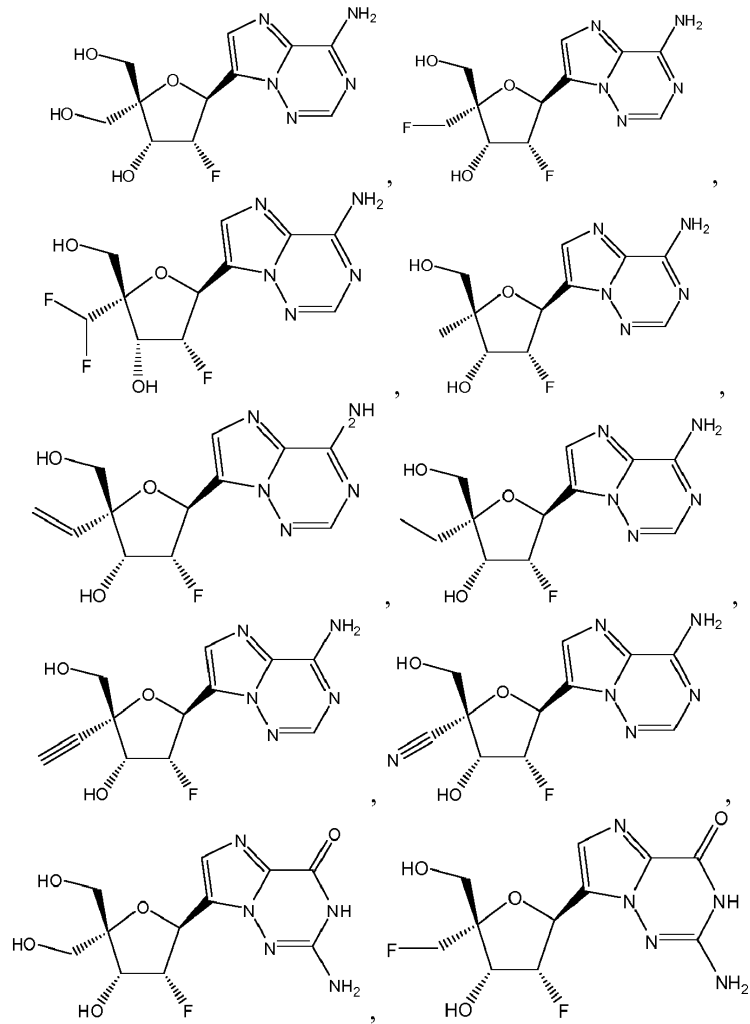


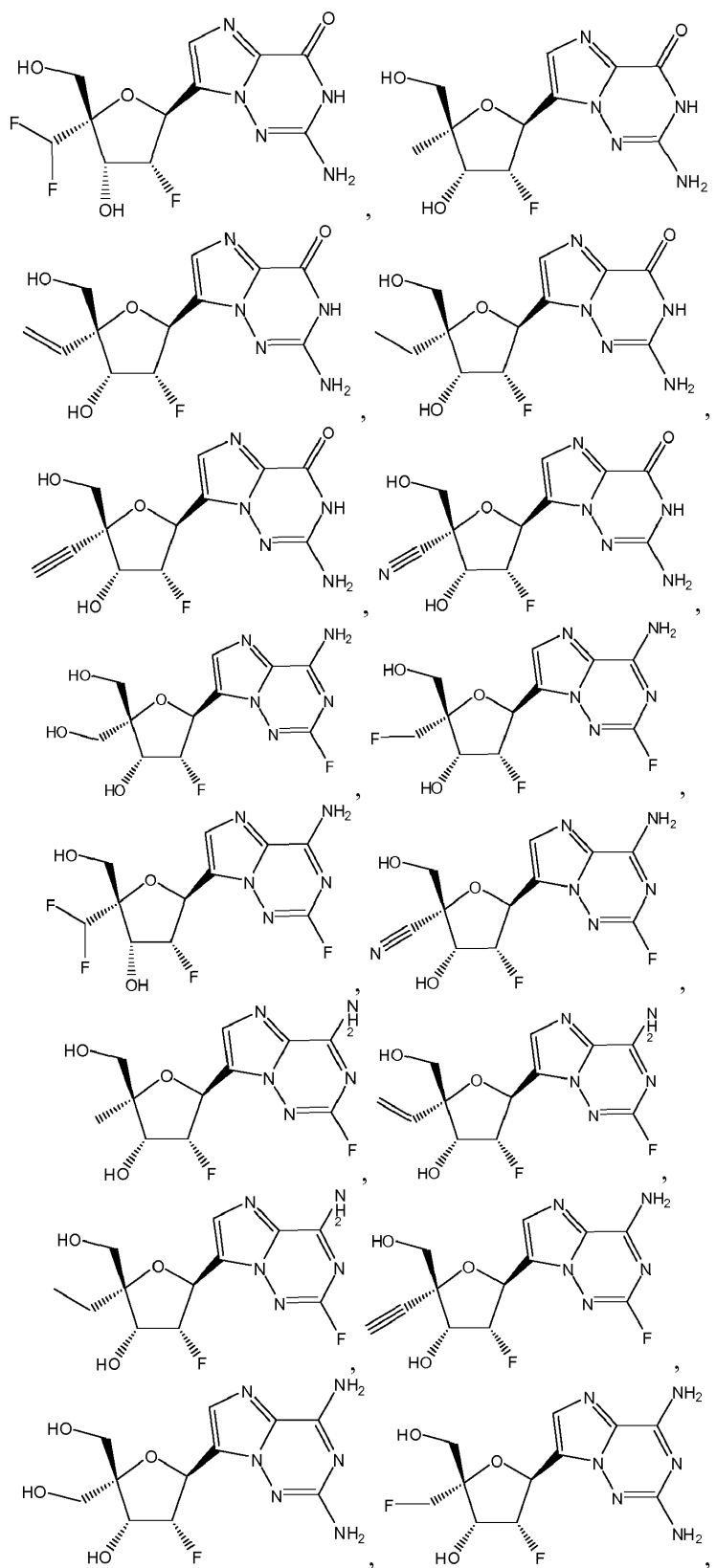


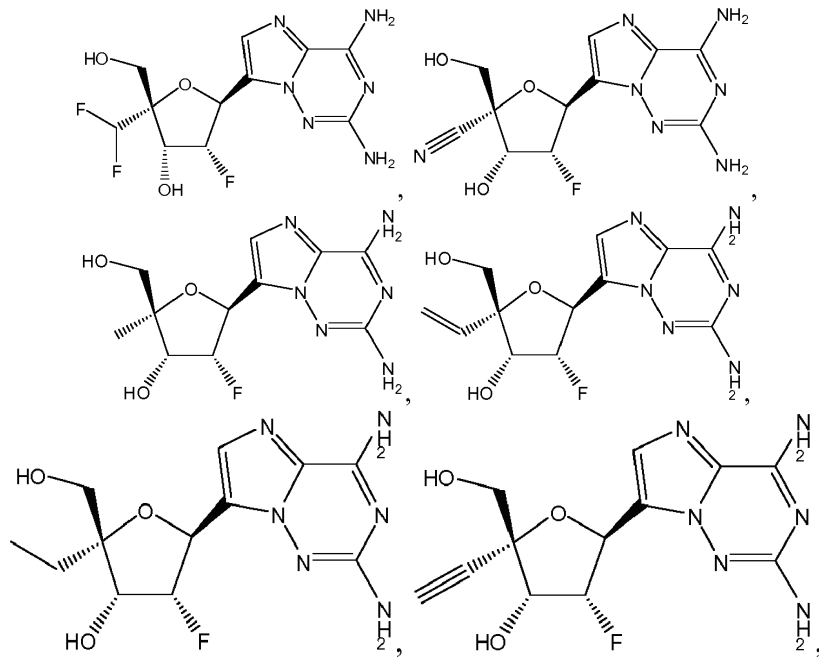
o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

Aún en una realización preferida adicional de la invención, el compuesto de Fórmula I es:

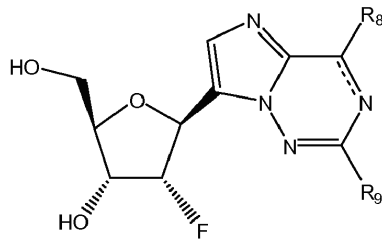






5 o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una cierta realización de la invención, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula III:



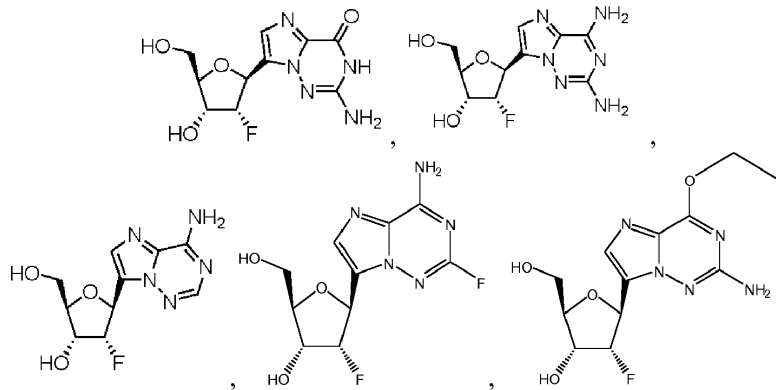
Fórmula III

10 en la que

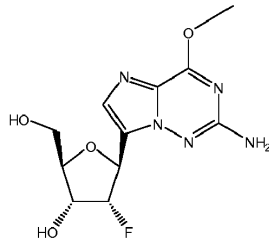
R^8 es NH_2 , OMe, OCH_2CH_3 u $=O$ y
 R^9 es NH_2 , H o F,

15 o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

Preferiblemente, el compuesto de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en

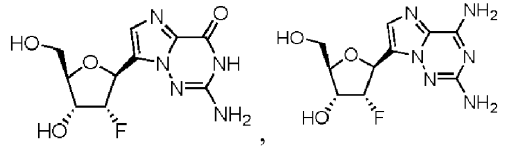


y

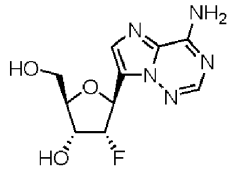


o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo. Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en

5



y

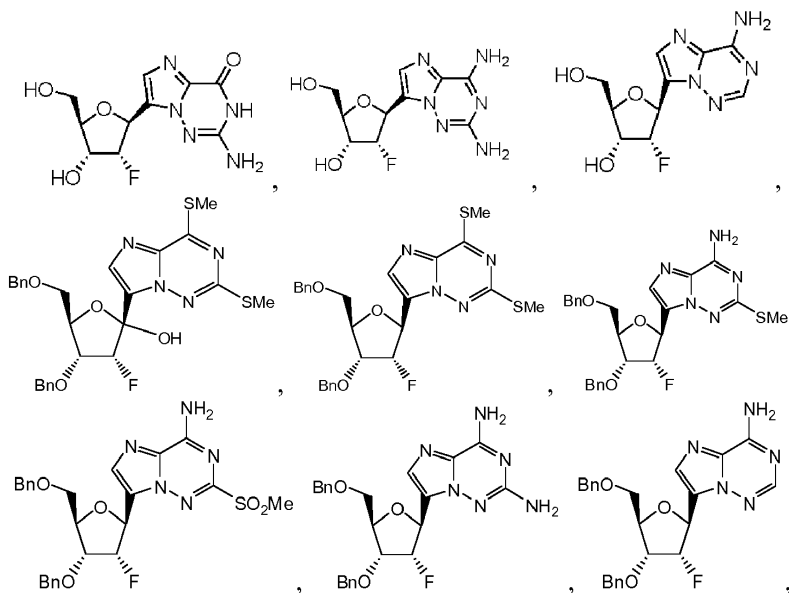


10 o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

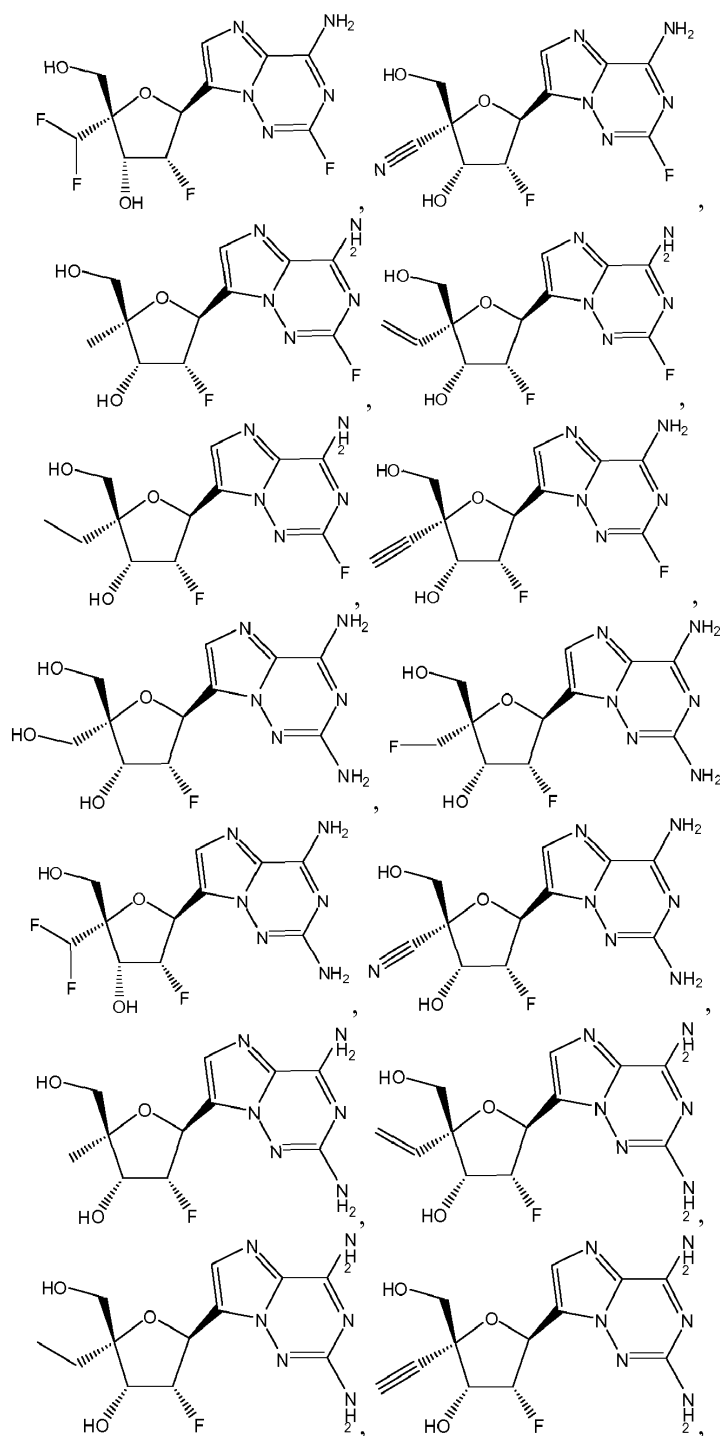
La segunda realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, como se ha definido anteriormente con respecto a la primera realización de la invención, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una cierta realización de la misma, el compuesto de Fórmula I se representa por la Fórmula II o la Fórmula III, como se ha definido anteriormente con respecto a la primera realización de la invención. Los términos en la segunda realización de la invención se definen como anteriormente con respecto a la primera realización de la invención. Las realizaciones preferidas de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ en la segunda realización de la invención son iguales que para la primera realización de la invención.

15

En una realización preferida de la segunda realización de la invención, el compuesto de Fórmula I es:



25



5

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

Las expresiones "composición farmacéutica" y "formulación farmacéutica" se usan de forma intercambiable en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen compuestos de esta invención y pueden formularse usando cualquier vehículo y excipiente convencional, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones farmacéuticas acuosas se preparan de forma estéril y, cuando están destinadas para su administración por otra administración que no sea la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones farmacéuticas contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes, tal como EDTA, carbohidratos, tal como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones farmacéuticas puede variar preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, y más preferiblemente de aproximadamente 7 a

15

20

aproximadamente 10.

Aunque es posible que los principios activos se administren en solitario, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones farmacéuticas, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos o excipientes y opcionalmente agentes terapéuticos adicionales.

Una cantidad terapéuticamente eficaz o una dosis efectiva se usan indistintamente en el presente documento y se entiende que se refieren a la cantidad de principio activo requerida para producir el resultado deseado. La dosis eficaz de principio activo depende, al menos, de la naturaleza de la afección que se esté tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas) o contra una infección vírica activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, y puede determinarse fácilmente por el médico usando estudios convencionales de aumento de dosis. La cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; y mucho más preferiblemente, 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 puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, y puede adoptar la forma de dosis individuales o múltiples.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional puede ser otro compuesto de Fórmula I o cualquier agente terapéutico adecuado para su uso con el compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional puede seleccionarse del grupo que consiste en un corticosteroide, un modulador de la transducción de señal antiinflamatoria, un broncodilatador agonista de β_2 -adrenorreceptor, un anticolinérgico, un agente mucolítico, una solución salina hipertónica, un agente que inhibe la migración de células proinflamatorias al sitio de infección, y mezclas de los mismos. El agente terapéutico adicional puede incluir también otros fármacos para tratar infecciones por virus de *Orthomyxoviridae*. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser inhibidores de la hemaglutinina vírica, inhibidores de la neuramidasa vírica, bloqueadores de los canales iónicos M2, inhibidores de ARN polimerasas dependientes de ARN de *Orthomyxoviridae*, sialidasas, y otros fármacos para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae*. En otra realización más, el agente terapéutico adicional es un interferón, ribavirina, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadina, rimantadina, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibidor de alfa-1 proteasa o DAS 181.

En otras ciertas realizaciones de la invención, la infección por *Orthomyxoviridae* que se trata por la composición farmacéutica está causada por un virus A de Influenza, un virus B de Influenza o un virus C de Influenza.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para cualquier vía de administración apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, inhalación, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Las técnicas y composiciones farmacéuticas generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

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

Un comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo, humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y opcionalmente se formulan para que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo del mismo.

Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las composiciones farmacéuticas se aplican preferiblemente como una pomada tópica o crema que contiene el principio o principios activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20 % p/p (incluyendo el principio o principios activos en un intervalo entre el

0,1 % y el 20 % en aumentos del 0,1 % p/p, tal como el 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferiblemente del 0,2 al 15 % p/p y mucho más preferiblemente del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base parafínica o una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

5 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que 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 composiciones farmacéuticas tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

15 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el uno o más emulsionantes con o sin o uno o más estabilizantes, constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las composiciones farmacéuticas de crema.

20 Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la composición farmacéutica de la invención incluyen, pero sin limitación, Tween[®] 60, Span[®] 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

25 La elección de aceites o grasas adecuados para la composición farmacéutica se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, no teñido y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo estos tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse en solitario o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

35 Las composiciones 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 agentes terapéuticos adicionales. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden ser de cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con un excipiente no tóxico y farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de sodio o de calcio, lactosa, fosfato de sodio o de calcio; 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 ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, en solitario o con una cera.

55 Las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

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

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, agentes saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábica y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno-sorbitán. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y saporíferos. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas composiciones farmacéuticas también pueden contener un demulcente, un conservante, un saporífero 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 dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol, o puede prepararse a partir de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, una solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos, tal como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con un vehículo, por ejemplo, para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una composición farmacéutica de liberación con el tiempo destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg de principio activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 500 µg del principio activo por mililitro de solución, con el fin de conseguir una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferiblemente en dichas composiciones farmacéuticas en una concentración de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 20 % p/p.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 micrómetros, tal como aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 30, aproximadamente 35, etc., que se administran

mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca de forma que llegue a los sacos alveolares. Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con agentes terapéuticos adicionales tales como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones por *Orthomyxoviridae* como se describe a continuación.

En otro aspecto, la invención es una composición inhalable novedosa, eficaz, segura, no irritante y fisiológicamente compatible que comprende un compuesto de Fórmula I, II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuada para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae* y bronquiolitis potencialmente asociada. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son sales de ácidos inorgánicos incluyendo sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato, ya que pueden causar menos irritación pulmonar. Preferiblemente, la composición farmacéutica inhalable se administra al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 μm . Preferiblemente, el compuesto de Fórmula I se formula para administración en aerosol usando un nebulizador, un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI), o un inhalador de polvo seco (DPI).

Los ejemplos no limitantes de nebulizadores incluyen nebulizadores de pulverización, chorro, ultrasonidos, presurizados, placas porosas vibrantes o nebulizadores equivalentes, incluyendo los nebulizadores que utilizan tecnología de administración en aerosol adaptativa (Denyer, J. Aerosol Medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Supp 1, S1-S10). Un nebulizador de chorro utiliza presión de aire para descomponer una solución líquida en gotitas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico funciona con un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza la solución a presión a través de pequeños poros para generar gotitas de aerosol. Un dispositivo de placa porosa vibrante utiliza una vibración rápida para romper una corriente de líquido en tamaños de gotitas apropiados.

En una realización preferida, la composición farmacéutica para nebulización se administra al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un MMAD predominantemente entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm usando un nebulizador capaz de aerosolizar la composición farmacéutica del compuesto de Fórmula I en partículas del MMAD requerido. Para ser óptimamente terapéuticamente eficaz y evitar efectos secundarios en el tracto respiratorio superior y sistémicos, la mayoría de las partículas en aerosol no deben tener un MMAD mayor de aproximadamente 5 μm . Si un aerosol contiene un gran número de partículas con un MMAD mayor de 5 μm , las partículas se depositan en las vías aéreas superiores disminuyendo la cantidad de fármaco administrado al sitio de inflamación y broncoconstricción en el tracto respiratorio inferior. Si el MMAD del aerosol es menor de aproximadamente 1 μm , entonces las partículas tienen una tendencia a permanecer suspendidas en el aire inhalado y son posteriormente exhaladas durante la espiración.

Cuando se formula y se administra de acuerdo con el método de la invención, la composición farmacéutica en aerosol para nebulización proporciona una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I al sitio de infección por *Orthomyxoviridae* suficiente para tratar la infección por *Orthomyxoviridae*. La cantidad de fármaco administrada debe ajustarse para reflejar la eficacia de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I. En una realización preferida, una combinación de la composición farmacéutica acuosa de aerosol con el nebulizador de pulverización, chorro, presurizado, placa porosa vibrante o ultrasónico permite, dependiendo del nebulizador, aproximadamente, al menos, el 20 a aproximadamente el 90 %, normalmente el aproximadamente 70 % de suministro de la dosis administrada del compuesto de Fórmula I, II o III en las vías respiratorias. En una realización preferida, se administra al menos aproximadamente el 30 a aproximadamente el 50 % del principio activo. Más preferiblemente, se administra de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 90 % del principio activo.

En otra realización de la presente invención, se administra un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un polvo inhalable seco. Los compuestos de la invención se administran por vía endobronquial como una composición farmacéutica de polvo seco para administrar eficazmente partículas finas de compuesto en el espacio endobronquial usando inhaladores de polvo seco o de dosis medida. Para el suministro por DPI, el compuesto de Fórmula I se procesa en partículas con, predominantemente, MMAD entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm mediante molienda por secado por pulverización, procesamiento de fluido crítico, o precipitación en solución. Se conocen bien en la técnica los procedimientos de molienda por chorro y secado por pulverización y procedimientos capaces de producir los tamaños de partícula con un MMAD entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm . En una realización, los excipientes se añaden al compuesto de Fórmula I antes del procesamiento en partículas de los tamaños requeridos. En otra realización, los excipientes se mezclan con las partículas del tamaño requerido para ayudar en la dispersión de las partículas de fármaco, por ejemplo usando lactosa como excipiente.

Las determinaciones de tamaño de partícula se hacen usando dispositivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un impactador en cascada Anderson de múltiples etapas u otro método adecuado tal como los citados específicamente en el Capítulo 601 de la Farmacopea de Estados Unidos como dispositivos caracterizadores para aerosoles en inhaladores de dosis medidas y de polvo seco.

En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula I se administra como un polvo seco utilizando un dispositivo tal como un inhalador de polvo seco u otros dispositivos de dispersión en polvo seco. Los ejemplos no limitantes de inhaladores de polvo seco y dispositivos incluyen los desvelados en los documentos US5.458.135; US5.740.794; US5775320; US5.785.049; US3.906.950; US4.013.075; US4.069.819; US4.995.385; US5.522.385; US4.668.218; 5 US4.667.668; US4.805.811 y US5.388.572. Existen dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo dosificador en el que se coloca un depósito para el fármaco dentro del dispositivo y el paciente añade una dosis del fármaco a la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido en fábrica en el que cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente separado. Ambos sistemas dependen de la composición farmacéutica del fármaco en pequeñas partículas de MMAD de 1 μm y aproximadamente 5 μm , y a menudo implican la co-formulación con partículas de excipiente más grandes tal como, pero sin limitarse a, lactosa. El polvo de fármaco se coloca en la cámara de inhalación (por medición del dispositivo o por descomposición de una dosificación medida en fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera el polvo fuera del dispositivo y en la cavidad oral. Las características de flujo no laminar de la trayectoria del polvo hacen que los agregados del excipiente-fármaco se descompongan, y la masa de las partículas grandes del excipiente causa su impacto en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas de fármaco más pequeñas se depositan profundamente en los pulmones. En realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando cualquier tipo de inhalador de polvo seco como se describe en el presente documento, en el que el MMAD del polvo seco, excluyendo cualquier excipiente, está predominantemente en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .

En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula I se administra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Los ejemplos no limitantes de inhaladores de dosis medida y dispositivos incluyen los desvelados en los documentos US5.261.538; US5.544.647; US5.622.163; US4.955.371; US3.565.070; US3.361.306 y US6.116.234. En realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida en el que el MMAD del polvo seco, exclusivo de cualquier excipiente, está predominantemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 μm .

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o composiciones farmacéuticas en aerosol que contienen, además del principio activo, vehículos como los que se conocen como apropiados en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen la composición farmacéutica isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las composiciones farmacéuticas se presentan en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se ha mencionado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saboríferos.

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

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, por lo demás, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral, o por cualquier otra vía deseada.

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

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

Para el tratamiento de infecciones por virus de *Orthomyxoviridae*, preferiblemente, el agente terapéutico adicional es activo contra infecciones por virus de *Orthomyxoviridae*, particularmente infecciones por virus de Influenza. Los ejemplos no limitantes de estos agentes terapéuticos activos son inhibidores de la hemaglutinina vírica, inhibidores de la neuramidasa vírica, bloqueadores del canal iónico M2, inhibidores de ARN polimerasas dependientes de ARN de *Orthomyxoviridae* y sialidasas. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de neuramidasa incluyen oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir y CS-8958. Los ejemplos no limitantes de inhibidores del canal M2 vírico incluyen amantadina y rimantadina. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ARN polimerasas dependientes de ARN de *Orthomyxoviridae* son ribavirina y favipiravir. Un ejemplo no limitante de sialidasas es DAS 181. En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadina, rimantadina, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibidor de la alfa-1 proteasa y DAS 181.

Muchas de las infecciones de los virus de *Orthomyxoviridae* son infecciones respiratorias. Por lo tanto, se pueden usar agentes terapéuticos activos adicionales usados para tratar síntomas respiratorios y secuelas de infección junto con los compuestos de Fórmula I, II o III. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos junto con los compuestos de Fórmula I, II o III para el tratamiento de infecciones respiratorias virales incluyen, pero sin limitación, broncodilatadores y corticosteroides.

Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como terapia del asma en 1950 (Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción aún no se entiende completamente (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias orales de glucocorticoides están asociadas a efectos secundarios indeseables profundos tales como obesidad truncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida mineral ósea y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar fármacos esteroideos directamente al sitio de la inflamación. Se han desarrollado corticoides inhalados (ICS) para mitigar los graves efectos adversos de los esteroideos orales. Los ejemplos no limitantes de corticosteroides que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I son dexametasona, fosfato de dexametasona sódica, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, acetonida de fluocinolona, flunisolida, 21-butilato de fluocortina, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros agentes antiinflamatorios que trabajan a través de mecanismos en cascada antiinflamatorios son también útiles como agentes terapéuticos adicionales junto con los compuestos de Fórmula I para el tratamiento de infecciones respiratorias víricas. La aplicación de "moduladores de la transducción de señal antiinflamatoria" (denominados en este texto como AISTM), como inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, específicos de PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores del factor de transcripción (por ejemplo, bloqueo de NFκB a través de inhibición de IKK), o inhibidores de cinasa (por ejemplo, bloqueo de P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un procedimiento lógico para desactivar la inflamación ya que estas pequeñas moléculas se dirigen a un número limitado de vías intracelulares comunes - las vías de transducción de señal que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (véase la revisión de P.J. Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no limitantes incluyen: (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de Map cinasa P38 ARRY-797); 3-Ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfoni)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor de PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de PDE-4 AWD 12-281); (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida del ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolina-5-carboxílico (inhibidor de PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-Fluorofenil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); 2-dietilamino-etil éster del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico (profármaco 2-dietil-etil éster de Cilomilast, inhibidor de PDE-4); (3-Cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor del EGFR); y 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor del EGFR).

Los agentes que inhiben la migración de células proinflamatorias al sitio de infección son también útiles como agentes terapéuticos adicionales junto con los compuestos de Fórmula I para el tratamiento de infecciones respiratorias víricas. Los ejemplos no limitantes de dichos agentes que actúan a través de este mecanismo y que han demostrado utilidad en animales, por ejemplo, reduciendo la mortalidad eventual causada por la influenza son EV-077 (un inhibidor dual de tromboxano sintasa/antagonista del receptor de tromboxano) y Fingolimod® (un antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato).

Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas de β2-adrenorreceptor inhalados tales como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de Fórmula I son también combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones víricas respiratorias.

Las combinaciones de broncodilatadores agonistas de β_2 -adrenorreceptor inhalados, tales como formoterol o salmeterol, con ICS también se usan para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden estas combinaciones de agonistas de ICS y β_2 -adrenorreceptor junto con los compuestos de Fórmula I son también combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones víricas respiratorias.

Para el tratamiento o profilaxis de la bronco-constricción pulmonar, los anticolinérgicos son de uso potencial y, por lo tanto, útiles como agentes terapéuticos adicionales junto con los compuestos de Fórmula I para el tratamiento de infecciones víricas respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, pero sin limitación, antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en EPOC (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluorofenil)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-pirrolidina-2-carboxílico; 3-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propionilo]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano (Ipratropio-N,N-dietilglicinato); 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (Solifenacina); 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfonil-2-fenil-butírico (Revatropato); 2-{1-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (Darifenacina); 4-Azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepida); 7-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propionilo]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3,1,0,2,4]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3,1,0,2,4]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato); 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metil-fenil éster del ácido dimetilamino-acético (Tolterodin-N,N-dietilglicinato); 3-[4,4-Bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-Fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-Ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano (N,N-dietilglicinato de aclidinio); o 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il éster del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético.

Los compuestos de Fórmula I también pueden combinarse con agentes mucolíticos para tratar tanto la infección como los síntomas de infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un agente mucolítico es el ambroxol. De forma similar, los compuestos de Fórmula I pueden combinarse con expectorantes para tratar tanto la infección como los síntomas de infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un expectorante es la guaifenesina.

Se utiliza una solución salina hipertónica nebulizada para mejorar la depuración inmediata y a largo plazo de las vías aéreas pequeñas en pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Los compuestos de Fórmula I también pueden combinarse con una solución salina hipertónica nebulizada particularmente cuando la infección por virus de *Orthomyxoviridae* se complica con bronquiolitis. La combinación de los compuestos de Fórmula I con una solución salina hipertónica puede comprender también cualquiera de los agentes adicionales descritos anteriormente. En un aspecto preferido, se utiliza una solución salina hipertónica nebulizada aproximadamente al 3 %.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos diferentes 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 secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos diferentes se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos diferentes, de tal forma que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos diferentes están presentes en el cuerpo del paciente.

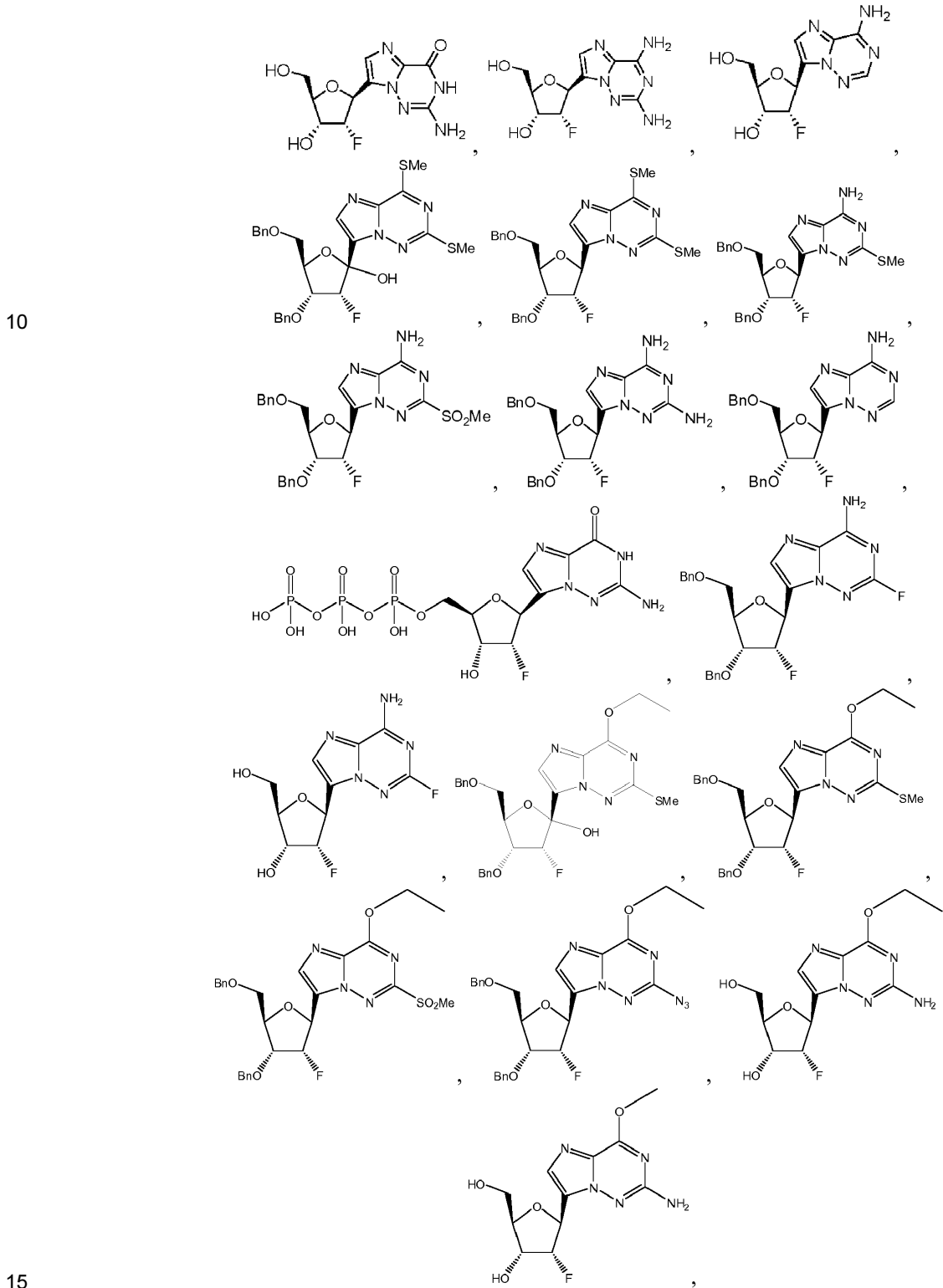
La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes, por ejemplo, administración de los compuestos de la invención en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes. Por ejemplo, se puede administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida en cuestión de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes.

Como alternativa, se puede administrar primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en cuestión de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención en primer lugar, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

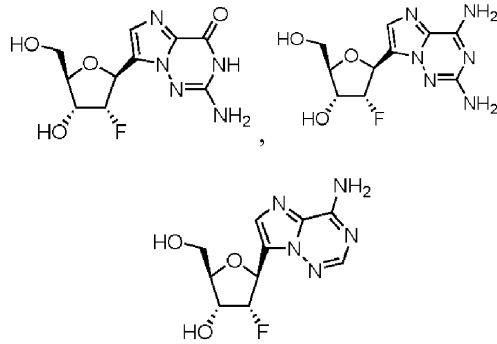
En el presente documento se describe un método para tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero que necesita el mismo. El método comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, como se ha definido anteriormente con respecto a la primera realización de la invención.

En una cierta realización de la misma, el compuesto de Fórmula I se representa por la Fórmula II o la Fórmula III, como se ha definido anteriormente con respecto a la primera realización de la invención. Los términos en el método descrito en el presente documento se definen como anteriormente con respecto a la primera y segunda realizaciones de la invención. Las realizaciones preferidas de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ en el método descrito en el presente documento son iguales que para la primera realización de la invención.

Preferiblemente, el compuesto de Fórmula I es:



o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y más preferiblemente es

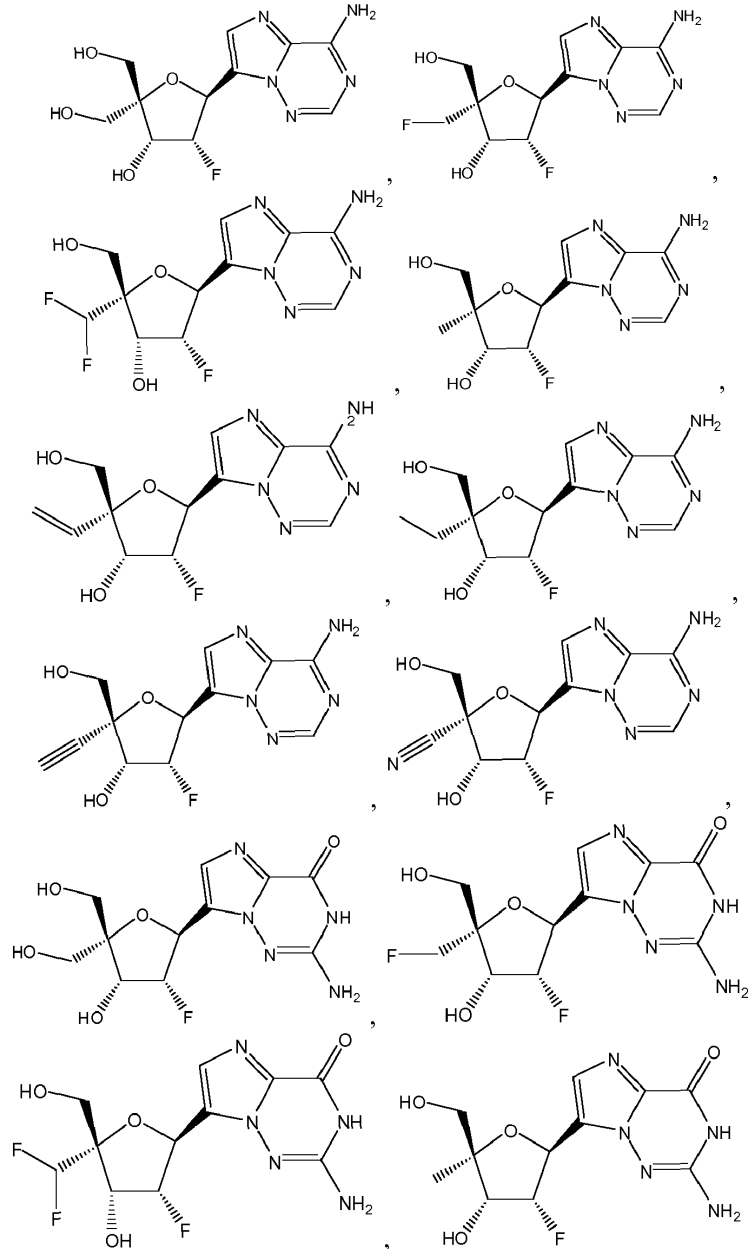


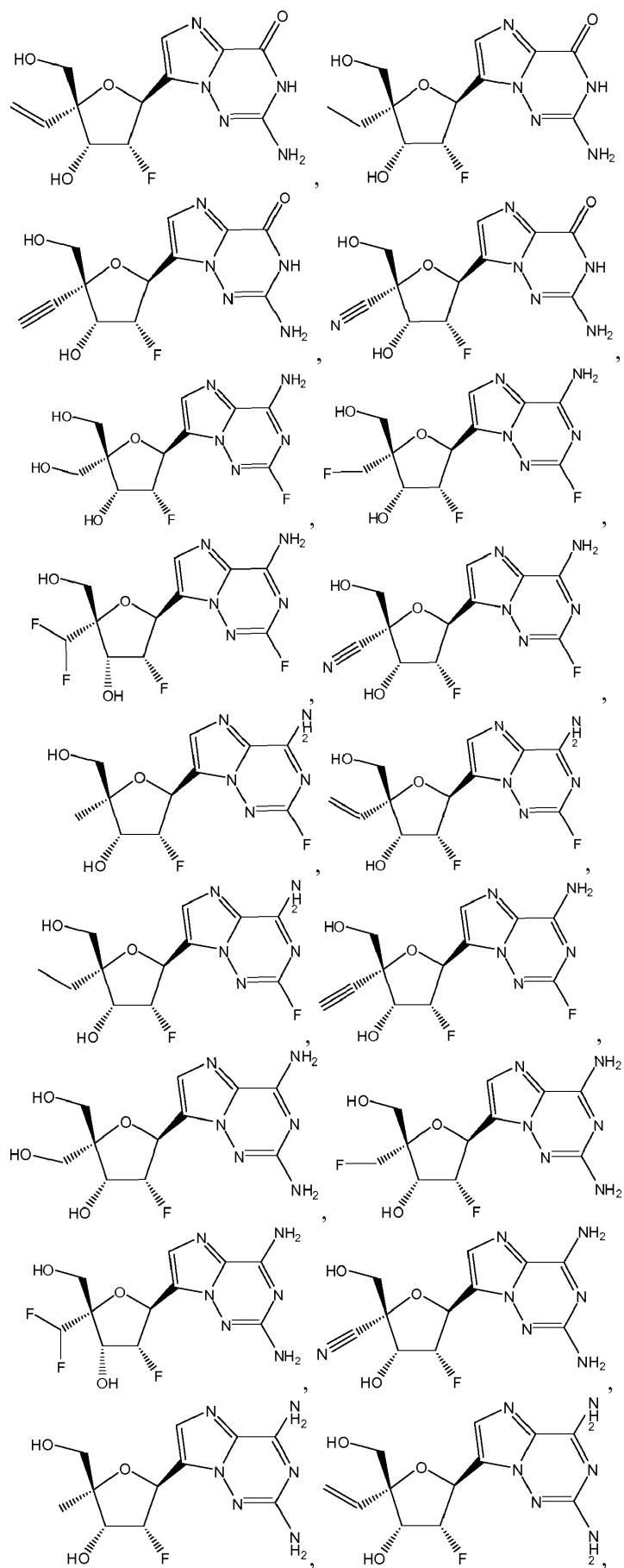
o

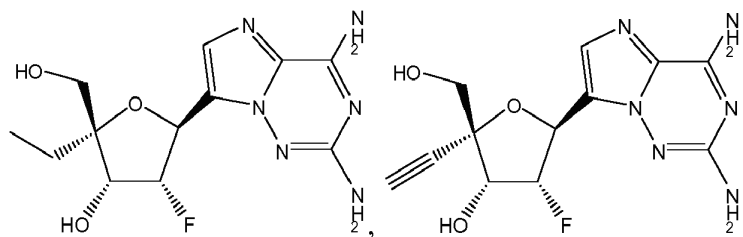
5

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización preferida del método descrito en el presente documento, el compuesto de Fórmula I es:







o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 En otra realización del método descrito en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, o hidrato de un compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a un mamífero que necesita el mismo.

10 En otra realización, se describe en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para tratar una infección vírica causada por un virus de *Orthomyxoviridae*.

15 En otro aspecto de este método descrito, la infección por *Orthomyxoviridae* que se trata es una infección por el virus A de Influenza. En otro aspecto de este método descrito, la infección por *Orthomyxoviridae* es una infección por el virus B de Influenza. En otro aspecto de este método descrito, la infección por *Orthomyxoviridae* es una infección por el virus C de Influenza.

20 En una realización preferida, el método descrito en el presente documento comprende tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero que necesita el mismo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, el método descrito en el presente documento comprende tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero que necesita el mismo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Puede usarse cualquier vehículo o diluyente conocido en la técnica para su uso en composiciones farmacéuticas, que es también compatible con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor del mismo. Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico.

35 En otra realización, el método descrito en el presente documento comprende tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero que necesita el mismo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente terapéutico adecuado para su uso con el compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, el agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en inhibidores de la hemaglutinina vírica, inhibidores de la neuramidasa vírica, bloqueadores de los canales iónicos M2, inhibidores de ARN polimerasas dependientes de ARN de *Orthomyxoviridae*, sialidasas, y otros fármacos para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae*.

45 En otra realización más, se describen en el presente documento métodos para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae* en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 En otra realización más, se describen en el presente documento métodos para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae* en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, por lo que se inhibe la polimerasa de *Orthomyxoviridae*.

55 En otra realización más, se describen en el presente documento métodos para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae* en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavarina, un inhibidor de hemaglutinina vírica, un inhibidor de neuramidasa vírica, un bloqueador del canal iónico M2, un inhibidor de ARN polimerasas dependientes de ARN de *Orthomyxoviridae*, una sialidasa, y otros fármacos para el tratamiento de infecciones por *Orthomyxoviridae*.

En otra realización más, se describe en el presente documento el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae* en un paciente.

5 A continuación se desvelan procesos, que pueden usarse para preparar los compuestos de Fórmula I de la invención.

Se describen en el presente documento métodos para inhibir la actividad de polimerasa de *Orthomyxoviridae* que comprenden la etapa de tratar una muestra sospechosa de contener el virus de *Orthomyxoviridae* con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de polimerasa de *Orthomyxoviridae*, como intermedios para dichos inhibidores, o tener otras utilidades como se describe a continuación. Los inhibidores se unirán a ubicaciones sobre la superficie o en una cavidad de polimerasa de *Orthomyxoviridae* con una geometría única con respecto a la polimerasa de *Orthomyxoviridae*. Las composiciones que se unen a polimerasa de *Orthomyxoviridae* pueden unirse con grados variables de reversibilidad. Estos compuestos que se unen sustancialmente de forma irreversible son candidatos ideales para su uso en este método de la invención. Una vez etiquetados, las composiciones de unión sustancialmente irreversibles son útiles como sondas para la detección de polimerasa de *Orthomyxoviridae*. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos para detectar polimerasa de *Orthomyxoviridae* en una muestra que se sospecha que contiene polimerasa de *Orthomyxoviridae* que comprende las etapas de: tratar una muestra sospechosa de contener polimerasa de *Orthomyxoviridae* con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a una etiqueta; y observar el efecto de la muestra en la actividad de la etiqueta. Las etiquetas adecuadas se conocen bien en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos en el presente documento se etiquetan de manera convencional usando grupos funcionales, tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

Dentro del contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener polimerasa de *Orthomyxoviridae* incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas, tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras tisulares, y similares); muestras de laboratorio; comida, agua, o muestras de aire; muestras de bioproductos, tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que produce polimerasa de *Orthomyxoviridae*, con frecuencia un organismo patógeno, tal como un virus de *Orthomyxoviridae*. 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 hechos por el hombre, tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento comprende añadir la composición de la invención a la muestra o añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración como se describe en el presente documento.

Si se desea, la actividad de la polimerasa de *Orthomyxoviridae* después de la aplicación de la composición puede observarse por cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detección de la actividad de polimerasa de *Orthomyxoviridae*. Se contemplan métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para la determinación de la actividad de polimerasa de *Orthomyxoviridae*. Normalmente, se aplica uno de los métodos de selección descrito anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método, tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

50 Los organismos que contienen polimerasa de *Orthomyxoviridae* incluyen el virus de *Orthomyxoviridae*. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones por *Orthomyxoviridae* en animales o en el hombre.

En otra realización más, se describen en el presente documento métodos para inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN de *Orthomyxoviridae* en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con un virus de *Orthomyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, por lo que se inhibe la polimerasa de *Orthomyxoviridae*. En un aspecto de esta realización, la célula también se pone en contacto por al menos un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones del método descrito en el presente documento, la ARN polimerasa dependiente de ARN de *Orthomyxoviridae* puede ser una ARN polimerasa dependiente de ARN del virus A de Influenza, una ARN polimerasa dependiente de ARN del virus B de Influenza, una ARN polimerasa dependiente de ARN del virus C de Influenza, o mezclas de las mismas.

En otra realización más, se describen en el presente documento método para inhibir polimerasa de *Orthomyxoviridae* en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con un virus de *Orthomyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, o una sal, un solvato o un éster

farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de neuramidasa vírica, inhibidores de neuramidasa vírica, bloqueadores del canal iónico M2, inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN de *Orthomyxoviridae*, sialidasas y otros fármacos usados para tratar infecciones por un virus de *Orthomyxoviridae*.

5 En otro aspecto, se describen en el presente documento procesos e intermedios novedosos desvelados en el presente documento que son útiles para preparar compuestos de Fórmula I de la invención.

10 En otros aspectos, se describen en el presente documento aspectos, métodos novedosos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y ensayo de los compuestos de esta invención.

También se describen en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento, en la medida en que dichos productos son novedosos y no obvios respecto a la técnica anterior. Dichos productos pueden ser resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, se describen en el presente documento compuestos novedosos y no obvios producidos por un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican normalmente mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (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 una rata, ratón, cobaya, mono, o al hombre, permitiendo tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros están aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de 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 convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen ninguna actividad inhibitoria de la polimerasa de *Orthomyxoviridae* propia.

Se conocen recetas y métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutivas. Los compuestos se definen en el presente documento como estables en el tracto gastrointestinal cuando menos de aproximadamente el 50 por ciento en moles de los grupos protegidos se desprotegen en zumo intestinal o gástrico sustituto tras la incubación durante 1 hora a 37 °C. Simplemente que los compuestos sean estables para el tracto gastrointestinal no significa que no puedan ser hidrolizados *in vivo*. Los profármacos normalmente serán estables en el sistema digestivo pero pueden hidrolizarse sustancialmente en el fármaco parental en el lumen digestivo, hígado u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

40 Ejemplos

Ciertas abreviaturas y acrónimos se usan en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayor parte de estos se entenderán por un experto en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

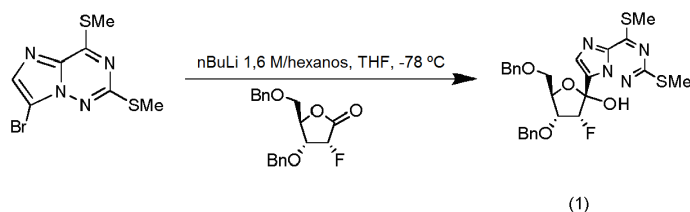
45

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Bn	Bencilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
m/z	relación masa-carga
MS o ms	Espectro de masas
THF	tetrahidrofurano
δ	partes por millón en referencia a pico de disolvente no deuterado residual

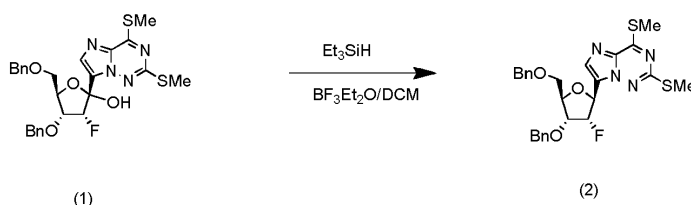
Preparación de compuestos

50 **Compuesto 1:** (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofurano-2-ol



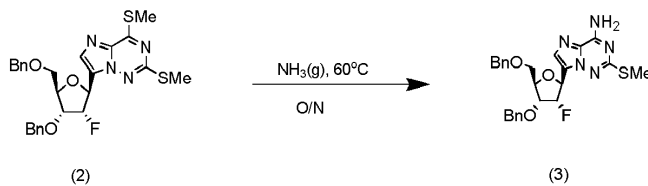
5 A una mezcla de 7-bromo-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (2,5 g, 7,57 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota nBuLi (1,6 M en hexano, 6,15 ml, 9,84 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, se le añadió gota a gota (3R, 4R, 5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (2,43 g, 8,33 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar a -78 °C durante 3 horas, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se inactivó con NH₄Cl saturado. La reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (**1**) (2 g, 48 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (m/z): 543,2 [M+H]⁺.

15 **Compuesto 2:** 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina



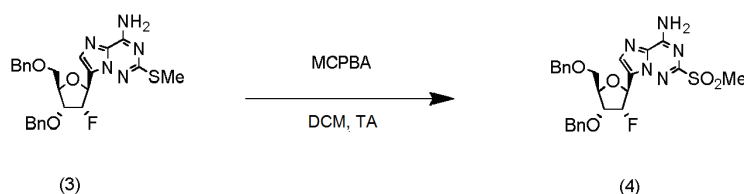
20 A una solución de (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (**1**) (300 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (3 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota BF₃·OEt₂ (1,20 ml, 8,81 mmol) seguido de la adición de Et₃SiH (1,52 ml, 8,81 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, después se inactivó con NaHCO₃ saturado y después se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (**2**) (218 mg, 75 %). MS (m/z): 527,2 [M+H]⁺.

30 **Compuesto 3:** 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



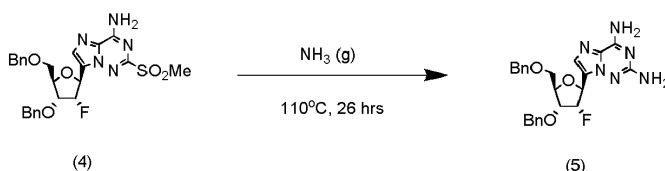
35 Se calentó 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (**2**) (390 mg, 0,74 mmol) en amoníaco líquido (120 ml) a 60 °C en una bomba de acero durante 18 horas. La bomba se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**3**) (330 mg, 89 %). MS (m/z): 496,2 [M+H]⁺.

40 **Compuesto 4:** 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



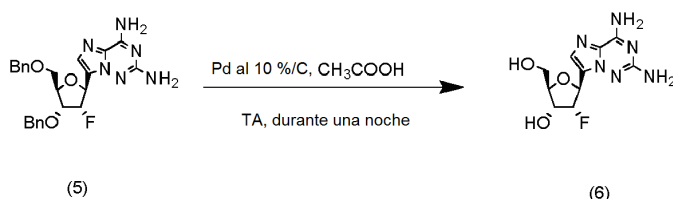
A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-2-(metiltilio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**3**) (300 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió en una porción ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 77 %) (627 mg, 3,42 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución al 20 % de NaS₂O₃ en H₂O (15 ml) y se dejó en agitación durante 20 minutos. Las capas se separaron, y la solución acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar una mezcla en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el producto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-2-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**4**) (276 mg, 87 %) en forma de un aceite transparente. MS (m/z): 528,1 [M+H]⁺.

Compuesto 5: 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina



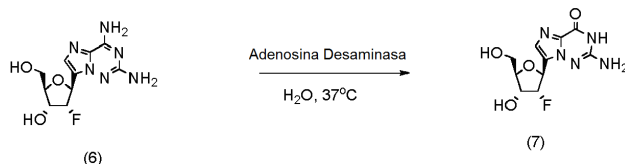
Se calentó 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-2-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**4**) (276 mg, 0,52 mmol) en amoníaco líquido (100 ml) a 110 °C durante 26 horas en una bomba de acero. La bomba se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina (**5**) (185 mg, 78 %). MS (m/z): 465,3 [M+H]⁺

Compuesto 6: (2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol



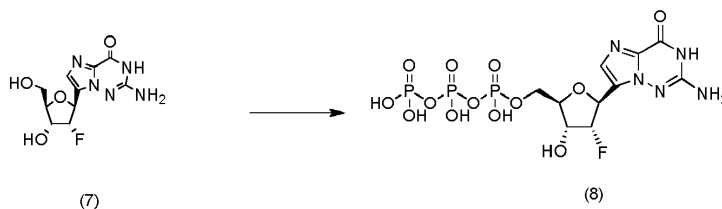
A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina (**5**) (145 mg, 0,31 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C tipo Degussa E101 NE/W (290 mg). La atmósfera de reacción se intercambió por H₂ (g) y la reacción se agitó durante 18 horas. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se secó para proporcionar el producto deseado (2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol (**6**) (85 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 285,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,45 (s, 1H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,24-5,11 (d, J = , 1H), 4,38-4,33(m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 - 3,70 (m 2H). ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ (-199,86)-(-200,13) (m)

Compuesto 7: 2-amino-7-(2S,3S,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



A una solución de ((2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol) (**6**) (310 mg, 1,09 mmol) en 800 ml de agua se le añadió adenosina desaminasa de bazo bovino tipo IX (Cas n.º 9026-93-1, 205 µl). La solución se puso en un baño de agua a 37 °C durante 16 horas. La solución se concentró y el compuesto final se cristalizó separado de las impurezas usando agua como el disolvente de cristalización. Los sólidos se recogieron y se secaron para proporcionar 2-amino-7-(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**7**) (246 mg, 80 %) en forma de un sólido puro de color blanquecino. MS (m/z): 286,2 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,43-5,42 (m, 1H), 5,26-5,20 (d, *J* = 22,8 Hz, 1H), 5,09-4,85 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 2H).
¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ (-196,68)-(-196,94) (m)

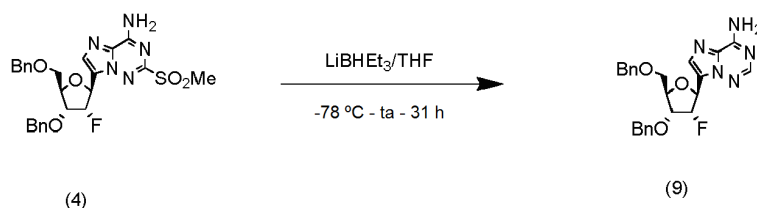
Compuesto 8: Tetrahidrogenotrifosfato de ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo



Se disolvió 2-amino-7-(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**7**) (12 mg, 0,042 mmol) en trimetilfosfato (1 ml) en una atmósfera inerte (N₂). Se añadió oxiclورو de fósforo (58 mg, 0,378 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La supervisión por columna de intercambio iónico analítica determinó el momento en el que se formó >80 % de monofosfato. La solución se enfrió a 0 °C, y se añadió una solución de tributilamina (0,15 ml, 0,63 mmol) y pirofosfato de trietilamonio (0,25 g, 0,55 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 horas y después se inactivó mediante la adición de una solución 1 N de bicarbonato de trietilamonio en H₂O (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en H₂O. La solución se sometió a cromatografía de intercambio iónico para producir el producto deseado tetrahidrogenotrifosfato de ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo (**8**) (como la sal tetratrietilamonio) (11 mg, rendimiento del 28 %). MS (m/z): 526,0 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,53 (s, 1H), 5,43-5,37 (d, *J* = 24,8 Hz, 1H), 5,29-5,15 (d, *J* = 55,2, 1H), 4,52 -3,47 (m, 4H).
¹⁹F (376 MHz, D₂O): δ (-197,33)-(-197,60) (m, 1F)
³¹P (162 MHz, D₂O) δ (-10,66)-(-10,78) (d, *J* = 48,4 Hz, 1P), (-11,070)-(-11,193) (d, *J* = 49,2 Hz, 1P), (-22,990)-(-23,236) (m, 1P).

Intercambio iónico por HPLC: Disolvente A: Agua; Disolvente B: Bicarbonato de trietilamonio 1 M.
 0-50 % durante 12 minutos, después el 100 % durante 5 minutos, después de nuevo al 0 % en 5 minutos.
 Columna: Dionex, DNAPac PA-100, 4 x 250 mm.
 T_R = 12,04 min

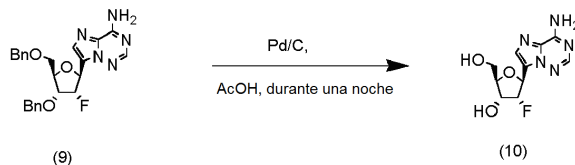
Compuesto 9: 7-((2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-4-amina



A una solución de 7-((2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-2-

(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**4**) (63 mg, 0,12 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota LiBHEt₃ (1,0 M en THF, 4,78 ml, 4,78 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 31 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar una mezcla en bruto que se disolvió en CH₃OH y se concentró al vacío (3 x). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el producto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-4-amina (**9**) (50 mg, rendimiento del 95 %). MS (m/z): [M+H]⁺ 450,3.

10 **Compuesto 10:** (2S,3S,4R,5R)-5-(4-aminoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol

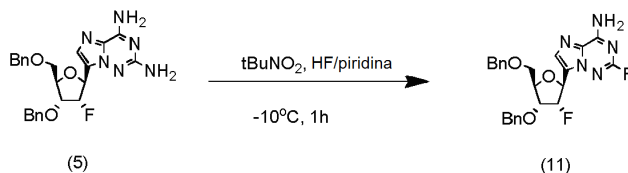


15 A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-4-amina (**9**) (50 mg, 0,11 mmol) en ácido acético (5 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (100 mg). La atmósfera del recipiente de reacción se intercambió por hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró a través de celite y lavado con CH₃OH. El filtrado se concentró para dar una mezcla en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₃OH/diclorometano para proporcionar el producto deseado (2S,3S,4R,5R)-5-(4-aminoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol (**10**) en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento del 77 %). MS (m/z): 270,2 [M+H]⁺.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, J = 26 Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 5,50 - 5,48 (d, J = 6,4, 1 H), 5,42 - 5,36 (m, 1 H), 5,19 - 5,03 (m, 1 H), 4,88 - 4,85 (m, 1 H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,83 - 3,81 (m, 1 H), 3,72 - 3,67 (m, 1 H), 3,54 - 3,50 (m, 1 H).

25 ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ (-196,69)-(-196,95) (m)

30 **Compuesto 11:** 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-2-fluoroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina

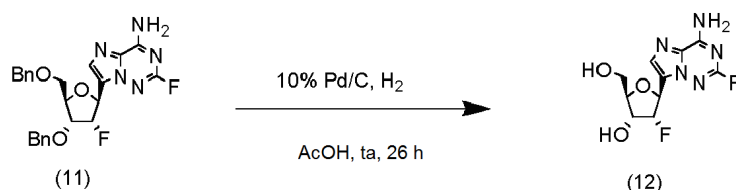


35 Se agitó 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina (**5**) (140 mg, 0,30 mmol) en 4 ml de HF al 50 %/piridina se agitó en un baño a -10 °C, y se añadieron 45 µl (0,38 mmol) de nitrito de t-butilo. La reacción se agitó a baja temperatura durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de H₂O y la capa acuosa se extrajo 2 x 50 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre 6 g de gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-2-fluoroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**11**) (50 mg, 36 %). MS (m/z): 468,2 [M+H]⁺.

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,60 (s, 1 H), 7,3-7,2 (m a, 10H), 7,14 (s a, 1H), 6,37 (s a, 1H), 5,46 - 5,48 (dd, J = 23,2, 2,4 Hz, 1 H), 5,29 - 5,15 (m, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 4,56 - 4,52 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,83 - 3,81 (m, 1 H), 3,65 - 3,63 (m, 1 H).

¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -69,1 (s), (-197,7)-(-198,0) (m).

45 **Compuesto 12:** (2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol

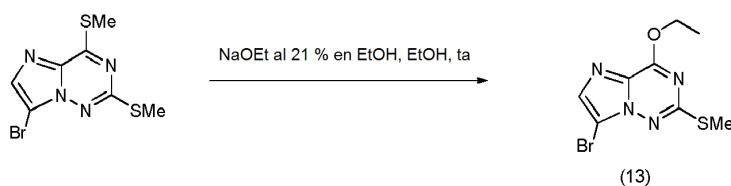


A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-4-amina (11) (50 mg, 0,11 mmol) en ácido acético (8 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (100 mg). La atmósfera del recipiente de reacción se intercambió por hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con ácido acético y después CH₃OH. El filtrado se concentró para dar una mezcla en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol (12) en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 84 %). MS (m/z): 288,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,66 (s, 1 H), 5,47 - 5,41(dd, J = 23,6, 2,4 Hz, 1 H), 5,21 - 5,06 (m, 1 H), 4,35 - 4,27 (m, 1 H), 3,93 (m a, 1 H), 3,88 (m, 1H), 3,68 (m, 1 H).

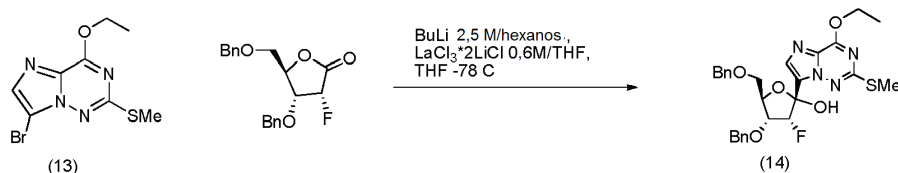
¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ -72,15(s), (-199,39)-(-196,69) (m)

Compuesto 13: 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina



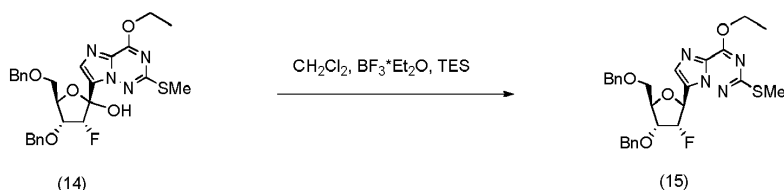
A una mezcla de 7-bromo-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (1,0 g, 3,45 mmol) en EtOH (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOEt (21 % en EtOH, 1,28 ml, 3,45 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se interrumpió con AcOH (1 ml). Los disolventes se retiraron a presión reducida, y la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y 1/2 de salmuera saturada. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (13) (791 mg, 79 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (m/z): 288,9/290,8 [M+H]⁺.

Compuesto 14: (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofurano-2-ol



A una mezcla de 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (13) (917 mg, 3,17 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se le añadió LaCl₃*2LiCl (0,6 M en THF, 5,28 ml, 3,17 mmol) seguido de la adición gota a gota de nBuLi (2,5 M en hexano, 1,27 ml, 3,17 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, se añadió gota a gota (3R, 4R, 5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (805 mg, 2,44 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a -78 °C durante 30 min y dejar calentar la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se inactivó con AcOH. La reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos, para proporcionar el compuesto deseado (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofurano-2-ol (14) (244 mg, 19 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (m/z): 541,1 [M+H]⁺.

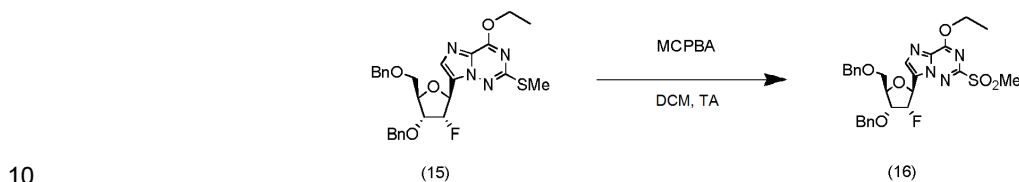
Compuesto 15: 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina



A una solución de (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofurano-2-ol (X) (244 mg, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota BF₃·OEt₂ (900 µl, 3,5 mmol) seguido de la adición de Et₃SiH (600 µl, 3,5 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura

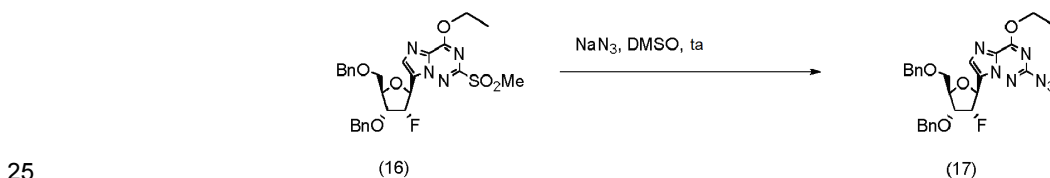
ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos, para proporcionar el compuesto deseado 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (15) (107 mg, 46 %). MS (m/z): 525,1 [M+H]⁺.

Compuesto 16: 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina



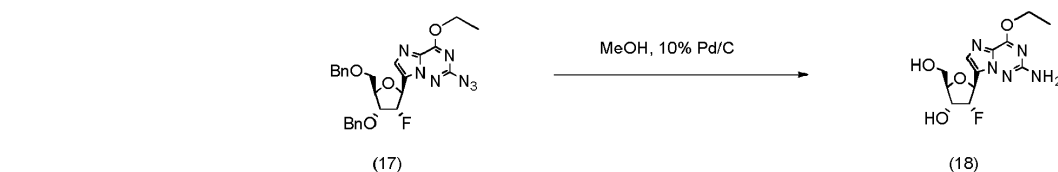
15 A una solución de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo [1,2-*f*][1,2,4]triazina (15) (107 mg, 0,204 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 77 %) (100 mg, 0,443 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió con una solución al 20 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en H_2O (5 ml) y se dejó en agitación durante 20 minutos. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (16) en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z): 557,1 [M+H]⁺.

Compuesto 17: 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxiidimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina



30 A una solución de NaN_3 (66 mg, 1,01 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió en una porción 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo [1,2-*f*][1,2,4]triazina (16) (113 mg, 0,203 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc/ H_2O . Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxiidimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (17) (93 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (m/z): 520,05 [M+H]⁺.

Compuesto 18: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-etoxiidimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol

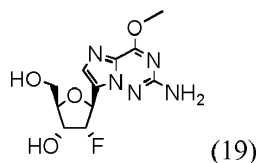


40 Una solución de 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofurano-2-il)-4-etoxiidimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (17) (93 mg, 0,18 mmol) en CH_3OH (5 ml) se purgó con argón, y se añadió Pd al 10 %/C (100 mg). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con H_2 . Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Los sólidos se retiraron por filtración, y los productos orgánicos se retiraron a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por HPLC para dar (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-etoxiidimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol (18) (27 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 314,10 [M+H]⁺.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,526 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 5,43- 5,41 (d, *J* = 6,46 Hz, 1 H), 5,33 - 5,27 (dd, *J* = 2,25 y 22,69 Hz, 1 H), 5,11 - 4,96 (m, 1 H), 4,84 (t, *J* = 5,58 Hz, 1 H), 4,52 - 4,47 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,511-3,45 (m, 1H), 1,37 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H).

50 ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d_6): δ (-196,79)-(-197,05) (m)

Compuesto 19: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-metoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol



5 Se preparó (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-metoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol (**19**) de una manera directamente análoga a la usada para la preparación de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-etoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol, excepto que se usó NaOMe en MeOH en lugar de NaOEt en EtOH en la primera etapa de la síntesis. MS (*m/z*): 300,18 [*M*+*H*]⁺.
 10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,56 (s, 1H), 5,46 (dd, *J* = 24, 2,4 Hz, 1H), 5,15 (ddd, *J* = 54,8, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 4,34 (ddd, *J* = 4,4, 8, 20,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 2,4, 12,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 4,4, 12 Hz, 1H).
 15 ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ (-198,98)-(-199,25) (m).

Ensayos anti-influenza

Ensayo de inhibición de ARN polimerasa de Influenza (CI₅₀)

20 El virus purificado de Influenza A/PR/8/34 (H1N1) se obtuvo a partir de Advanced Biotechnologies Inc. (Columbia, MD) como una suspensión en tampón PBS. Los viriones se interrumpieron por exposición a un volumen igual de Triton X-100 al 2 % durante 30 minutos a temperatura ambiente en un tampón que contenía Tris-HCl 100 mM, pH 8, KCl 200 mM, ditiotreitolo [DTT] 3 mM, glicerol al 10 %, MgCl₂ 10 mM, 2 U/ml de inhibidor de ribonucleasa RNasin, y 2 mg/ml de lisolecitina tipo V (Sigma, Saint Louis, MO). El lisado del virus se almacenó a -80 °C en alícuotas.

25 Las concentraciones se refieren a concentraciones finales a menos que se mencione otra cosa. Los inhibidores de análogos de nucleótidos se diluyeron en serie 3 veces en agua y se añadieron a una mezcla de reacción que contenía lisado del virus al 10 % (v/v), Tris-HCl 100 mM (pH 8,0), KCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10 %, Triton-101 al 0,25 % (reducido), MgCl₂ 5 mM, 0,4 U/ml de RNasin, y 200 μM de cebador dinucleotídico ApG (TriLink, San Diego CA). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de una mezcla de sustrato de ribonucleótido trifosfato (NTP) que contenía un NTP marcado con α-³³P y 100 μM de los otros tres NTP naturales (PerkinElmer, Shelton, CT). La radioetiqueta utilizada para cada ensayo coincidía con la clase de análogo nucleotídico examinada. Las concentraciones para el NTP natural limitante son 20, 10, 2 y 1 μM para ATP, CTP, UTP y GTP respectivamente. La relación molar de NTP no radiomarcado:radiomarcado estaba en el intervalo de 100-400:1.

35 Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 90 minutos y colocaron sobre papel de filtro DE81. Los filtros se secaron al aire, se lavaron con Na₂HPO₄ 0,125 M (3 x), agua (1 x), y EtOH (1 x), y se secaron al aire antes de exponerse un diagnóstico por imágenes de fósforo Typhoon y la radioactividad se cuantificó en un Typhoon Trio (GE Healthcare, Piscataway NJ). Los valores de CI₅₀ se calcularon para los inhibidores ajustando los datos en un GraphPad Prism con una respuesta de dosis sigmoidal con una ecuación de pendiente variable, fijando los valores de Y_{máx} e Y_{mín} al 100 % y el 0 %. La CI₅₀ para tetrahidrogenotriofosfato de ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo (Compuesto 8) se determinó que era 2,8 μM.

45 Ensayo de infección por Influenza de células epiteliales bronquiales/traqueales normales humanas (CE₅₀)

Las células epiteliales bronquiales/traqueales normales humanas (Lonza, Basel Suiza) se siembran en placas de 384 pocillos a una densidad de 4000 células por pocillo en medio BEGM complementado con factores de crecimiento (Lonza, Basel Suiza). El medio se retira al día siguiente, y las células se lavan tres veces con 100 μl de RPMI+ BSA al 1 % (RPMI-BSA). Posteriormente, a las células se les añaden 30 μl de RPMI-BSA. Los compuestos se diluyen en serie 3 veces en DMSO, y se presnan 0,4 μl de diluciones de compuestos en placas. A las células se les añaden el virus A de Influenza HK/8/68 (Advanced Biotechnology Inc, Columbia, MD, 13,5 MOI), PC/1/73 (ATCC Manassas, VA, 0,3 MOI) y el virus B de Influenza B/Lee/40 ((ATCC Manassas, VA, 10 MOI) en 10 μl de medio RPMI-BSA complementado con 8 ug/ml de tripsina (Worthington Lakewood, NJ). Después de cinco días de incubación, a las células se les añadieron 40 μl de tampón que contenía Mes 66 mM pH 6,5, CaCl₂ 8 mM, NP-40 al 0,5 % y sustrato de neuramidasa 100 μM (sal sódica del ácido 2'-(4-Metilumbelliferil)-α-D-N-acetilneuramínico hidrato, Sigma Aldrich, St. Luis, MO). La fluorescencia del producto de hidrólisis se lee usando excitación a 360 nm y emisión a 450 nm después de 1 hora de incubación a 37 °C. Los valores de CE₅₀ se calculan por regresión no lineal de múltiples conjuntos de datos.

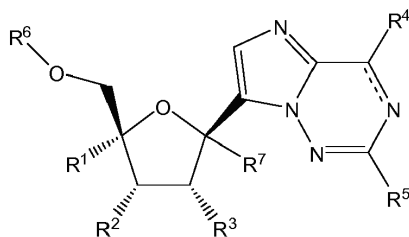
60 La siguiente tabla resume las CE₅₀ determinadas por este ensayo:

ES 2 621 217 T3

Compuesto	CE₅₀ Infl A PC/1/73	CE₅₀ Infl B Lee/40
19	30 µM	36 µM
18	>200 µM	>200 µM
12	>100 µM	>100 µM
10	0,9 µM	0,9 µM
7	27 µM	37 µM
6	21 µM	51 µM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

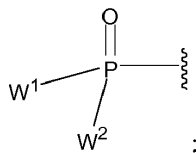


Fórmula I

5

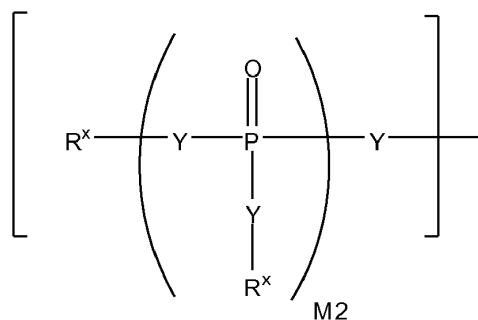
o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que:

- 10 cada uno de R^1 y R^7 es independientemente H, halógeno, OR^a , haloalquilo (C_1-C_8), halocicloalquilo (C_3-C_8), CN, N_3 , alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido,
- 15 en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en $-X$, $-R^b$, $-OH$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^{b_2}$, $-N^+R^{b_3}$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^{b_2}$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^{b_2}$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^{b_2}$, $-C(S)NR^{b_2}$, $-C(=NR^b)NR^{b_2}$, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o un heterociclo;
- 20 R^2 es OR^a ;
- R^3 es halógeno o N_3 ;
- cada R^a es independientemente H, arilo, arilalquilo, alquilo (C_1-C_8), o cicloalquilo (C_3-C_8);
- cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H, $=O$, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, halógeno o haloalquilo (C_1-C_8);
- 25 cada n es 0, 1 o 2;
- R^6 es H, arilo, arilalquilo o



en la que cada uno de W^1 y W^2 es, independientemente, OR^a o un grupo de la Fórmula Ia:

30

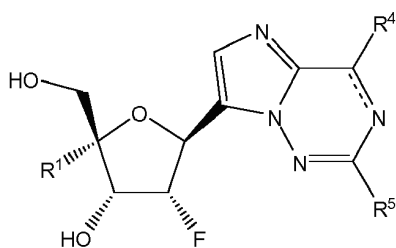


Fórmula Ia

en la que:

- 35 cada Y es independientemente un enlace u O;
- M2 es 0, 1 o 2;
- cada R^x es H, halógeno u OH.

2. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula II:

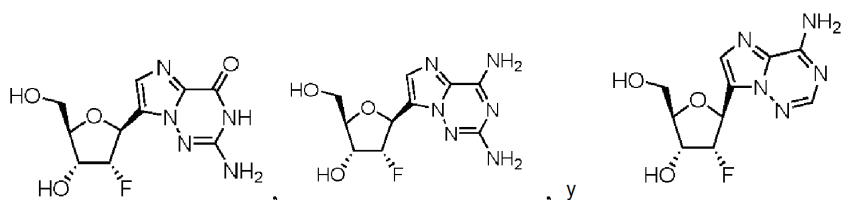


Fórmula II

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es H.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



10

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es H, CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CH=CH₂, C≡CH, CN, CH₂CH=CH₂, N₃, CH₃ o CH₂CH₃.

15

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R¹ es H.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es OH u O-bencilo.

20

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R² es OH.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es F o N₃.

25

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R³ es F.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es NH₂ y R⁵ es H, F, Cl, Br, N₃, CN, CF₃, NH₂, SMe, o SO₂Me.

30

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es NH₂ y R⁴ es =O, OH, OMe, Cl, Br, I, NH₂, NHMe, NHcPr o SMe.

35

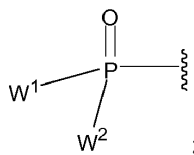
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, NH₂, =O, NHMe, NHcPr, OH, OMe, Cl, Br, I, SMe, F, N₃, CN, CF₃ y SO₂Me.

40

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R⁵ es H o NH₂.

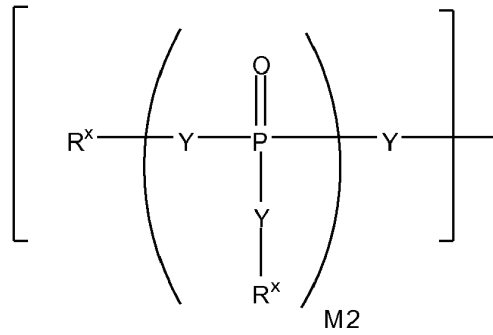
15. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R⁴ es =O o NH₂.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ es H, bencilo o



40

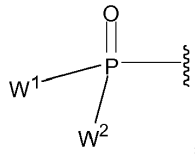
en la que W² es OH y W¹ es un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula la

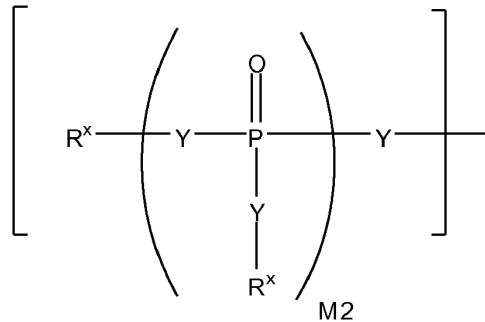
en la que:

- 5 Y es O;
M2 es 2; y
cada R^x es H.
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R⁶ es H.
- 10 18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁷ es H u OH.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que R⁷ es H.
- 15 20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es H, R² es OH y R³ es F.
21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R⁴ y R⁵ son NH₂, H u =O, y R⁶ y R⁷ son hidrógeno.
22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es H, R² es O-bencilo u OH, R³ es F, R⁴ es SMe, NH₂ u =O, R⁵ es SMe, SO₂Me, H o NH₂, R⁶ esencilo o
- 20



en la que W² es OH y W¹ es un grupo de la Fórmula la:

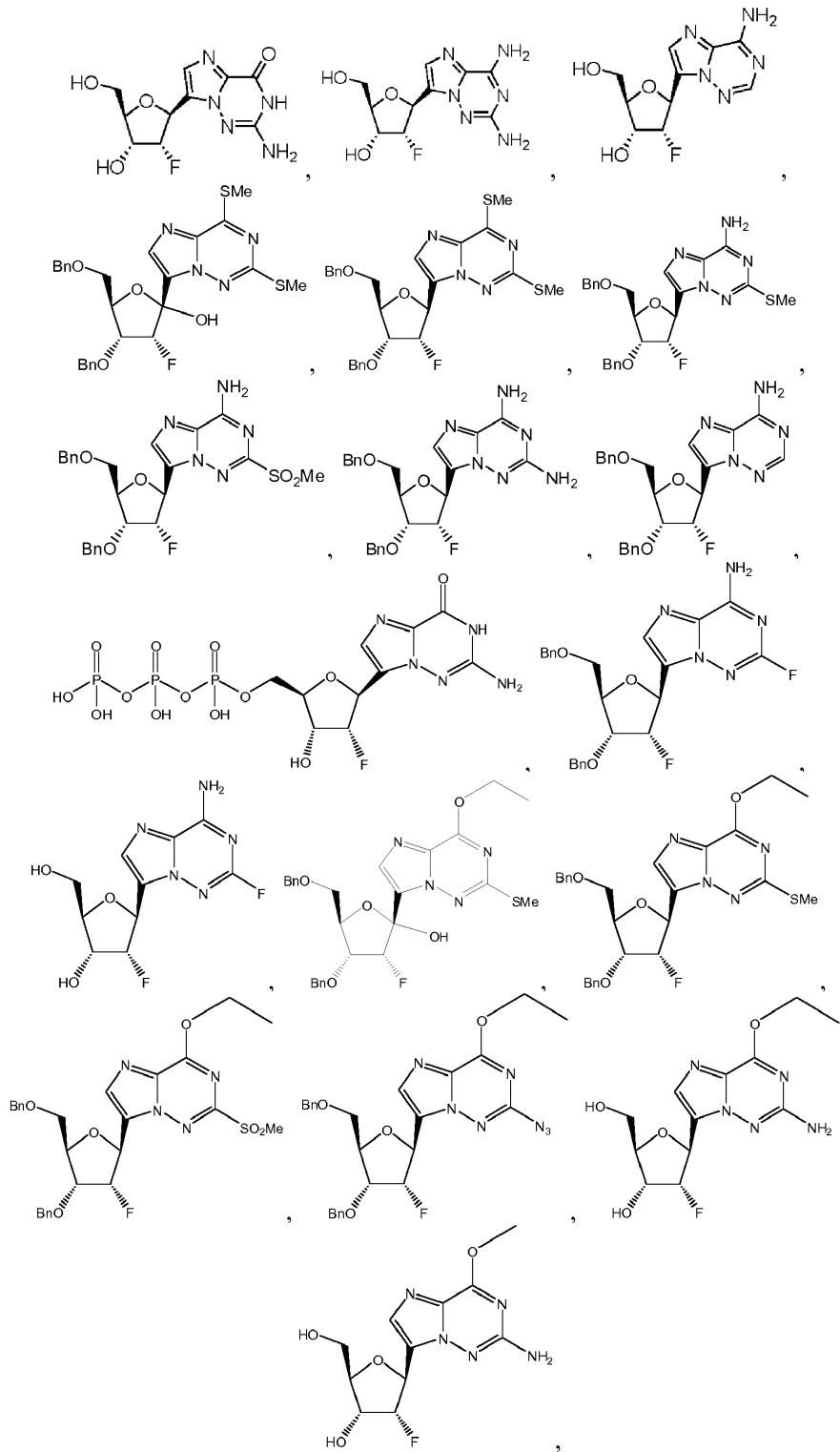
25



Fórmula la

en la que:

- 30 Y es O;
M2 es 2; y
cada R^x es H y R⁷ es H u OH.
23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es
- 35

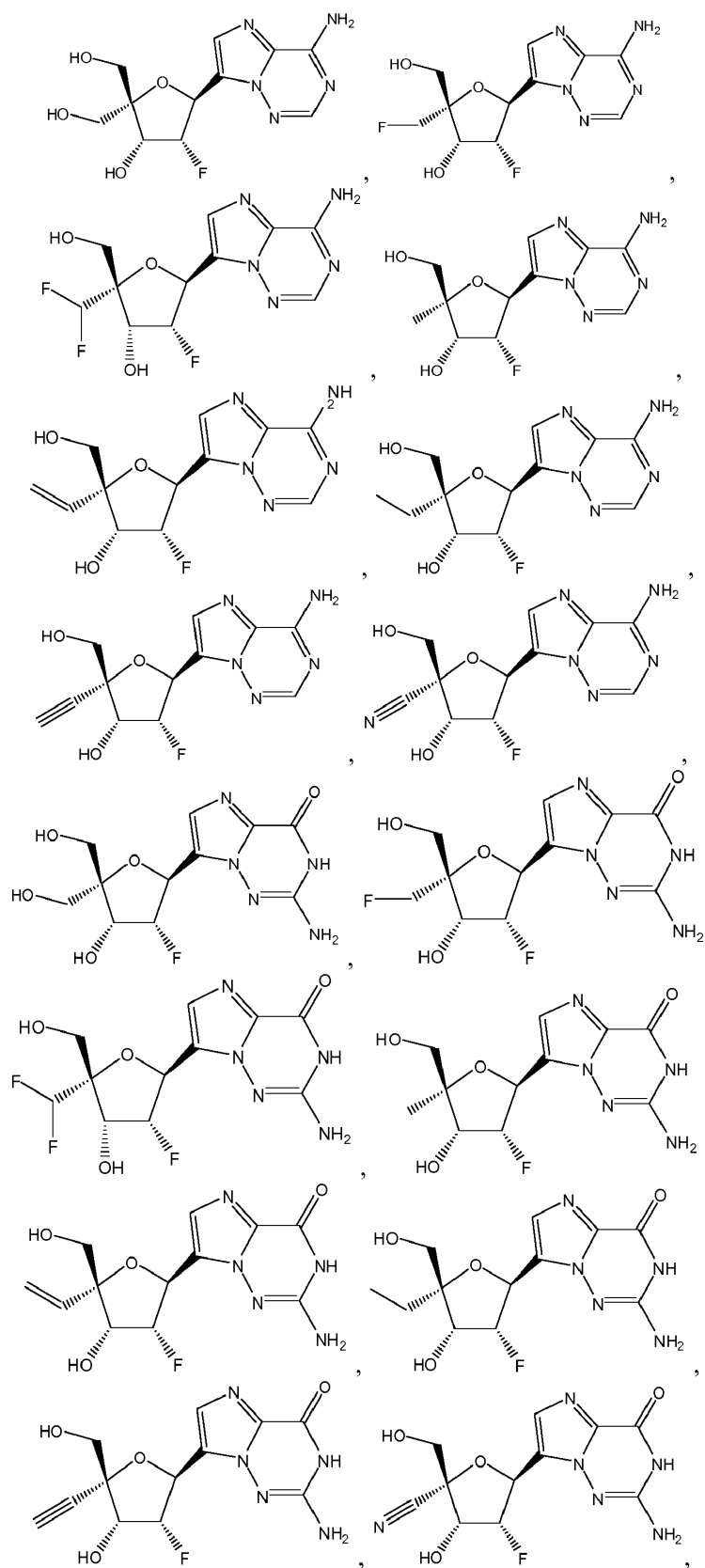


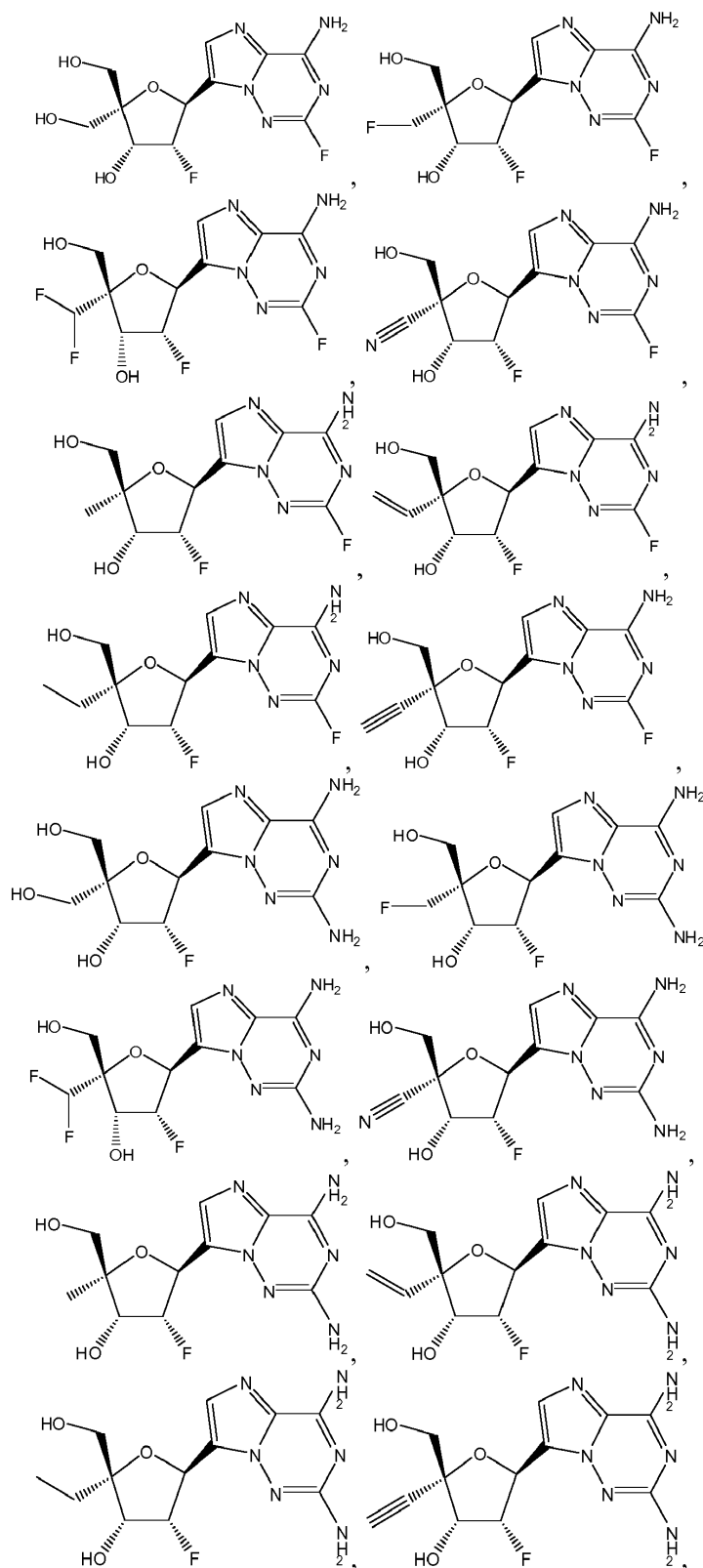
5

10

o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es





5

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

25. Una composición farmacéutica que comprende:

15 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.