

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 448**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012 PCT/EP2012/075779**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092481**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012 E 12810206 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2794629**

54 Título: **Derivados de nucleósido 2',4'-difluoro-2'-metil sustituidos como inhibidores de la replicación del ARN del VHC**

30 Prioridad:

20.12.2011 US 201161577707 P

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

05.10.2017

73 Titular/es:

**RIBOSCIENCE LLC (100.0%)
3901 Laguna Avenue
Palo Alto, CA 94306, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JING y
ZHANG, ZHUMING**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 636 448 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de nucleósido 2',4'-difluoro-2'-metil sustituidos como inhibidores de la replicación del ARN del VHC

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a derivados de nucleósido como inhibidores de la replicación del ARN del replicón del VHC. En particular, la invención se refiere al uso de derivados de nucleósido de purina y pirimidina como inhibidores de la replicación subgenómica del ARN del Virus de la Hepatitis C (VHC) y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

El virus de la Hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Los pacientes infectados con VHC se encuentran en riesgo de desarrollar cirrosis del hígado y posteriormente carcinoma hepatocelular y por lo tanto el VHC es la indicación principal de trasplante hepático. En la actualidad solo se encuentran disponibles dos terapias aprobadas para el tratamiento de infección por VHC (R. G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999, 19, 35). Estas son monoterapia de interferón- α y, más recientemente, terapia de combinación de un análogo nucleósido, ribavirina (Virazole), con interferón- α . Además, el documento de Patente US 2010/0016251 A1 describe fosforamidatos de nucleósido específicos y su uso para tratar enfermedades virales, incluyendo infección por VHC.

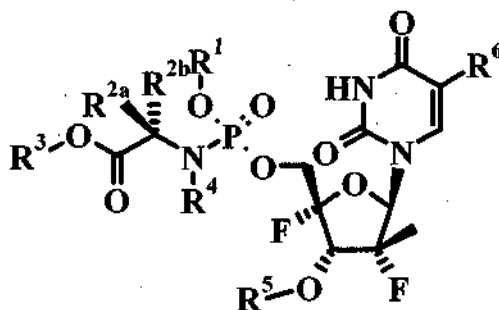
Muchos de los fármacos aprobados para el tratamiento de infecciones virales son nucleósidos o análogos de nucleósido y la mayoría de estos fármacos análogos de nucleósido inhiben la replicación viral, siguiendo la conversión en los correspondientes trifosfatos, a través de la inhibición de las enzimas polimerasas virales. Esta conversión en trifosfato está mediada habitualmente mediante quinasas celulares y por lo tanto la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC solo se lleva a cabo convenientemente usando un ensayo basado en células. Para el VHC se carece de la disponibilidad de un verdadero ensayo de replicación viral basado en células o modelo animal de infección.

El virus de la Hepatitis C pertenece a la familia *Flaviridae*. Es un virus ARN, codificando el genoma ARN una gran poliproteína que después de procesamiento produce la maquinaria de replicación necesaria para la asegurar la síntesis del ARN de la progenie. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma ARN del VHC están implicadas en la replicación del ARN. Lohmann *et al.* [V. Lohmann *et al.*, Science, 1999, 285, 110-113] han descrito la construcción de una línea celular de Hepatoma Humano (Huh7) en la que se han introducido moléculas subgenómicas de ARN del VHC y han mostrado que se replica con una alta eficacia. Se cree que el mecanismo de replicación del ARN en estas líneas celulares es idéntico a la replicación del genoma ARN del VHC de longitud completa de los hepatocitos infectados. Los clones subgenómicos de ADNc del VHC usados para el aislamiento de estas líneas celulares han formado la base para el desarrollo de un ensayo basado en células para identificar inhibidores análogos de nucleósido de la replicación del VHC.

40 **Sumario de la invención**

Los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el Virus de la Hepatitis C (VHC) y para composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. La invención proporciona un compuesto de Fórmula I

45



I

en la que:

50 R^1 es H, haloalquilo C_{1-7} , o arilo, en la que arilo es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-7} , alquenoilo C_{2-7} , alquinoilo C_{2-7} , alcoxi C_{1-7} , halo, haloalquilo C_{1-7} , $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, -

COR^{1b}, -SO₂(R^{1c}), -NHSO₂(R^{1c}), nitro o ciano;

cada R^{1a} es independientemente H o alquilo C₁₋₇;

cada R^{1b} es independientemente -OR^{1a} o -N(R^{1a})₂;

cada R^{1c} es alquilo C₁₋₇;

5 R^{2a} y R^{2b} son (i) independientemente H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_rN(R^{1a})₂, hidroxialquilo C₁₋₇, -CH₂SH, -(CH₂)S(O)_pMe, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-indol-4-il)metilo, -(CH₂)_mC(=O)R^{1b}, arilo y aril alquilo C₁₋₇, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo, nitro o ciano; (ii) R^{2a} es H y R^{2b} y R⁴ forman juntos (CH₂)₃; (iii) R^{2a} y R^{2b} forman juntos (CH₂)_n; o, (iv) R^{2a} y R^{2b} son ambos alquilo C₁₋₇;

10 R³ es H, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, fenilo o fenil alquilo C₁₋₇;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₇, o R^{2b} y R⁴ forman juntos (CH₂)₃;

R⁵ es H, C(=O)R^{1c}, C(=O)R^{1b}, P(=O)(OR¹)(OR^{1a}), o P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷);

R⁶ es H, metilo, o halo;

R⁷ es C(R^{2a}R^{2b})COOR³;

15 m es de 0 a 3;

n es 4 o 5;

p es de 0 a 2; y

r es de 1 a 6;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

20 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), comprendiendo dicho uso administrar a un paciente con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

25 La invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

30 Los compuestos de Fórmula I han mostrado ser inhibidores de la replicación del Virus de la Hepatitis C en una línea celular de hepatoma. Estos compuestos tienen el potencial de ser eficaces como fármacos antivirales para el tratamiento de infecciones por VHC en seres humanos.

35 El término "alquilo" como se usa en el presente documento representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. Preferentemente, el término "alquilo" representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono. Lo más preferentemente son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o pentilo. El alquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan entre uno o más de cicloalquilo, nitro, amino, alquil amino, dialquil amino, alquil carbonilo y cicloalquil carbonilo.

40 El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

45 El término "alcoxi" como se usa en el presente documento representa un grupo alquil-oxi de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido en el que la parte "alquilo" es como se ha definido anteriormente tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, terc-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi incluyendo sus isómeros.

50 El término "alcoxialquilo" como se usa en el presente documento representa un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que está unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos son metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, terc-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentil incluyendo sus isómeros.

55 El término "alquenilo" como se usa en el presente documento representa un radical de cadena de hidrocarburo sin sustituir o sustituido que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferentemente un doble enlace olefínico. Algunos ejemplos son vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

60 El término "alquinilo" como se usa en el presente documento representa un radical de cadena de hidrocarburo sin sustituir o sustituido que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene uno o cuando sea posible dos triples enlaces, preferentemente un triple enlace. Algunos ejemplos son etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

65 El término "hidroxialquilo" como se usa en el presente documento representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un

grupo hidroxilo. Algunos ejemplos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, hidroxisopropilo, hidroxibutilo y similares.

5 El término "haloalquilo" como se usa en el presente documento representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un halógeno. Algunos ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

10 El término "alquiltio" como se usa en el presente documento representa un grupo (alquil)S- de cadena lineal o ramificada en el que la parte "alquilo" es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos son metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio o terc-butiltio.

15 El término "arilo" como se usa en el presente documento representa un fenilo y naftilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo o 3-naftilo). Los sustituyentes adecuados para arilo se pueden seleccionar entre los enumerados para alquilo y además, no obstante, halógeno, hidroxilo y alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo y ariloxi son sustituyentes que se pueden añadir a la selección.

20 El término "heterociclilo" como se usa en el presente documento representa un sistema heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre que también puede estar condensado a un carbociclo o heterociclo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático opcionalmente sustituido.

25 Algunos ejemplos de heterociclos adecuados son oxazolilo, isoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, 1,3-dioxolanilo, dihidropirranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirazinilo, isotiazolilo, dihidrooxazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, pirrolidinonilo, (N-óxido)-piridinilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, triazolilo por ejemplo 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 4-pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo (por ejemplo 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo 4-tiomorfolinilo), tiazolilo, piridinilo, dihidrotiazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, tiadiazolilo por ejemplo 1,2,3-tiadiazolilo, 4-metilpiperazinilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

30 Los sustituyentes adecuados para el heterociclilo se pueden seleccionar entre los enumerados para alquilo y además, no obstante, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, un grupo oxo (=O) o aminosulfonilo son sustituyentes que se pueden añadir a la selección.

35 El término "acilo" ("alquilcarbonilo") como se usa en el presente documento representa un grupo de fórmula C(=O)R en la que R es hidrógeno, un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido que contiene de 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilo. Los grupos acilo más preferentes son aquellos en los que R es hidrógeno, un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada sin sustituir que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

40 El término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro, bromo.

45 En la representación gráfica de los compuestos que se dan en la presente memoria descriptiva, una línea cónica gruesa (—) indica un sustituyente que está por encima del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico y una línea discontinua (.....) indica un sustituyente que está por debajo del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico.

50 Los compuestos de fórmula I exhiben estereoisomería. Estos compuestos pueden ser cualquier isómero del compuesto de fórmula I o las mezclas de estos isómeros. Los compuestos y los compuestos intermedios de la presente invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos se pueden obtener en forma de mezclas racémicas de estereoisómeros que se pueden resolver.

55 Los compuestos de fórmula I exhiben tautomería que significa que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de dos o más compuestos químicos que son capaces de interconversión fácil. En numerosos casos significa meramente el intercambio de un átomo de hidrógeno entre otros dos átomos, con cualquiera de los cuales forma un enlace covalente. Los compuestos tautoméricos existen en un equilibrio móvil entre sí, de un modo tal que los intentos de preparar las sustancias separadas da como resultado habitualmente la formación de una mezcla que muestra todas las propiedades químicas y físicas que se esperan basándose en las estructuras de los componentes.

60 El tipo más común de tautomería es la que implica compuestos de carbonilo, o ceto, y compuestos de hidroxilo insaturado, o enoles. El cambio estructural es el desplazamiento de un átomo de hidrógeno entre átomos de carbono y oxígeno, con redistribución de enlaces. Por ejemplo, en numerosos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como acetaldehído, la forma ceto es la predominante; en los fenoles, la forma enol es el componente mayoritario.

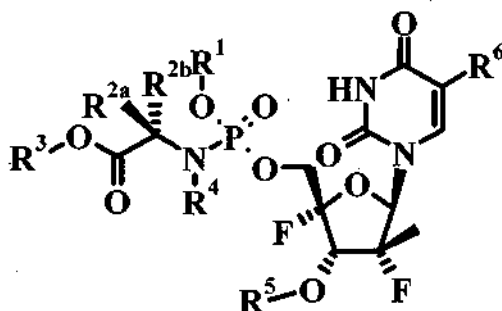
65 Los compuestos de fórmula I que son básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, tales como ácidos hidrácidos (por ejemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido

nítrico y ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos (por ejemplo, con ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-tolueno sulfónico, y similares). La formación y el aislamiento de tales sales se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

5

Inhibidores de VHC

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I



10

en la que:

R^1 es H, haloalquilo C_{1-7} , o arilo, en la que arilo es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , alcoxi C_{1-7} , halo, haloalquilo C_{1-7} , $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro o ciano;

15

cada R^{1a} es independientemente H o alquilo C_{1-7} ;

cada R^{1b} es independientemente $-OR^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$;

cada R^{1c} es alquilo C_{1-7} ;

20

R^{2a} y R^{2b} son (i) independientemente H, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo C_{1-7} , $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-indol-4-il)metilo, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, arilo y aril alquilo C_{1-7} , en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halo, nitro o ciano; (ii) R^{2a} es H y R^{2b} y R^4 forman juntos $(CH_2)_3$; (iii) R^{2a} y R^{2b} forman juntos $(CH_2)_n$; o, (iv) R^{2a} y R^{2b} son ambos alquilo C_{1-7} ;

25

R^3 es H, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , fenilo o fenil alquilo C_{1-7} ;

R^4 es H, alquilo C_{1-7} , o R^{2b} y R^4 forman juntos $(CH_2)_3$;

R^5 es H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$, o $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$;

R^6 es H, metilo, o halo;

R^7 es $C(R^{2a}R^{2b})COOR^3$;

30

m es de 0 a 3;

n es 4 o 5;

p es de 0 a 2; y

r es de 1 a 6;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

35

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^4 es H.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^6 es H o Br.

40

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^6 es H.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^6 es Br.

45

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^4 es H y R^6 es H o Br.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^4 es H y R^6 es Br.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^1 es naftilo o fenilo.

50

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^1 es naftilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^1 es fenilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^1 es fenilo y R^4 es H.

ES 2 636 448 T3

- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es fenilo, R⁶ es H, y R⁴ es H.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo y R⁶ es H.
- 5 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H y R⁶ es H.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo y R³ es isopropilo.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, y R³ es isopropilo.
- 10 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, y R³ es isopropilo.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, y R³ es isopropilo.
- 15 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, y R³ es isopropilo.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R⁵ es H.
- 20 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo y R⁵ es H.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, y R⁵ es H.
- 25 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, y R⁵ es H.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, y R⁵ es H.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, y R⁵ es H.
- 30 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, y R⁵ es H.
- 35 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R⁵ es C(=O)R^{1c}.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, y R⁵ es C(=O)R^{1c}.
- 40 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^{1c} es etilo.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, y R⁵ es C(=O)CH₂CH₃.
- 45 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷).
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, y R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷).
- 50 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷), y R¹ es naftilo.
- 55 La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R⁴ es H y R⁷ es CH(CH₃)C(=O)OCH(CH₃)₂.
- La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷), R¹ es naftilo, R⁴ es H y es R⁷ es CH(CH₃)C(=O)OCH(CH₃)₂.
- 60 La invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[2S,3S,4R,5R]-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;

Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-[(S)-1-isopropoxicarbonil-etilamino]-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico; y
Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento una infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), comprendiendo dicho uso administrar a un paciente con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

5 La invención proporciona el compuesto anterior para uso, en el que dicho uso comprende además administrar un modulador del sistema inmune o un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC, o una combinación de los mismos.

10 La invención proporciona el compuesto anterior para uso, en el que el modulador del sistema inmune es un interferón o un interferón derivatizado químicamente.

15 La invención proporciona el compuesto anterior para uso, en el que el agente antiviral se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de la VHC proteasa, un inhibidor de la VHC polimerasa, un inhibidor de la VHC helicasa, un inhibidor de la VHC primasa, un inhibidor de la fusión del VHC, y una combinación de los mismos.

La invención proporciona compuesto de Fórmula I para su uso en la inhibición de la replicación del VHC en una célula, comprendiendo dicho uso administrar el compuesto de Fórmula I.

20 La invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de VHC.

25 La invención proporciona un compuesto, composición, o compuesto para uso como se describe en el presente

documento.

Compuestos

5 Algunos ejemplos de compuestos representativos incluidos en la presente invención y dentro del alcance de la invención se proporcionan en la siguiente Tabla. Estos ejemplos y preparaciones que siguen a continuación se proporcionan para permitir que los expertos en la materia comprendan y pongan en práctica con mayor claridad la presente invención. No se deberían considerar como limitantes del alcance de la invención, sino como meramente

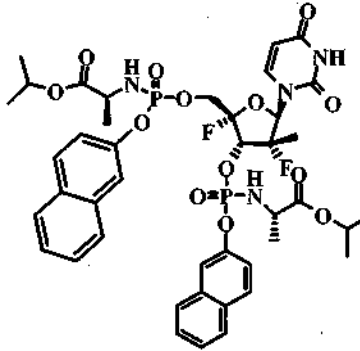
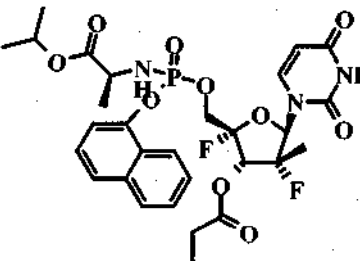
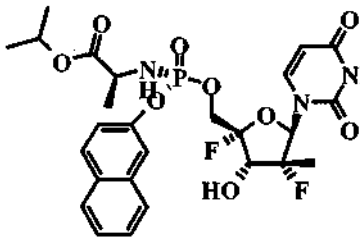
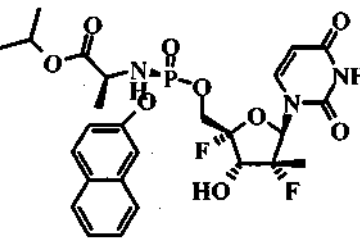
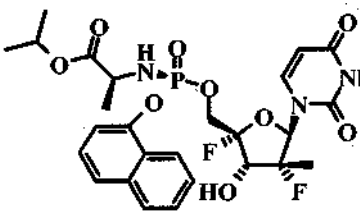
10

En general, la nomenclatura que se usa en la presente memoria descriptiva se basa en AUTONOMTM v.4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existiera alguna discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se tiene que dar más peso a la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, se ha de interpretar que la estructura o la parte de la estructura incluye todos los estereoisómeros de la misma.

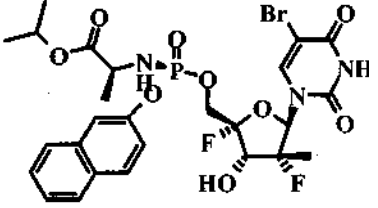
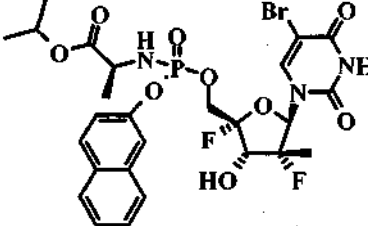
15

La TABLA I representa ejemplos de compuestos de acuerdo con la Fórmula I genérica.

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
I-1		Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico
I-2		Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-3		Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
I-4		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-[[[(S)-1-isopropoxicarbonil-etilamino)-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>
I-5		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>
I-6		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>
I-7		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>
I-8		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
I-9		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>
I-10		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico</p>
I-11		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico</p>
I-12		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>
I-13		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>
I-14		<p>Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico</p>

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
I-15		Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fosforilamino]-propiónico
I-16		Éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fosforilamino]-propiónico

Síntesis

Esquemas generales

5

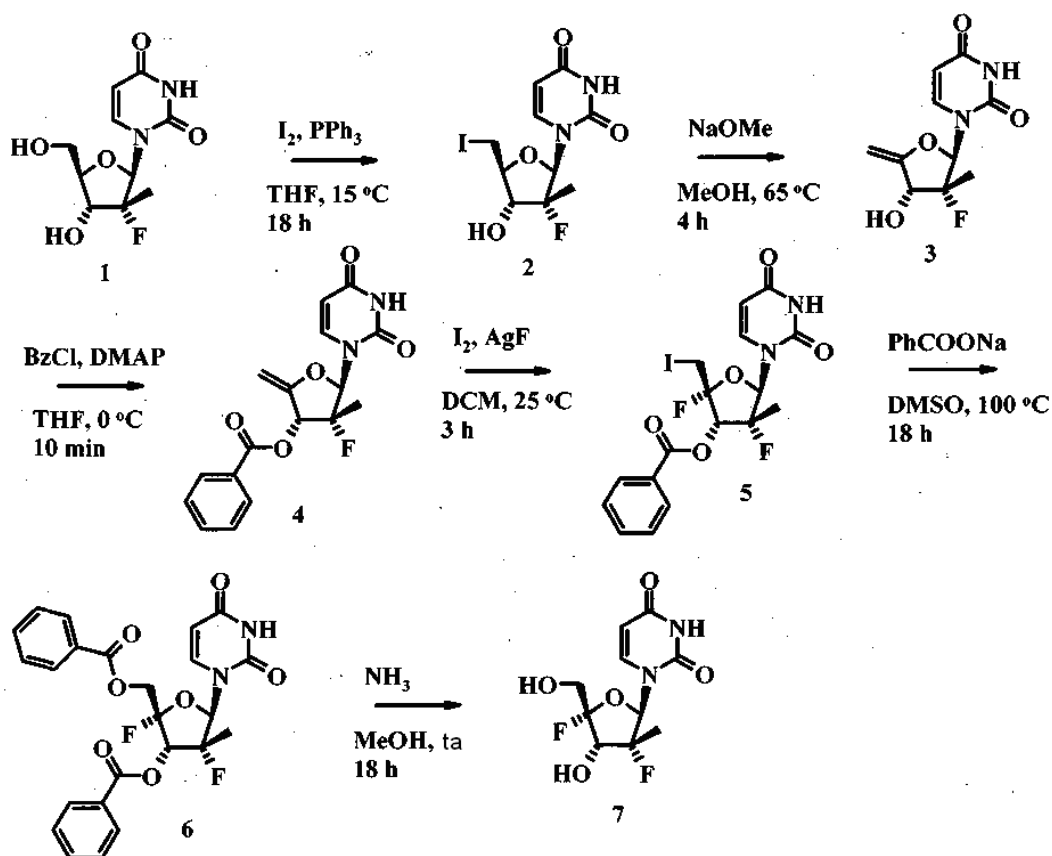
Los métodos discutidos anteriormente se describen con mayor detalle a continuación:

El material de partida **1** se puede preparar de acuerdo con los procedimientos que se describen en Sofia, M. J. *et al.*, *J. Med. Chem.* (2010), 53(19),7202-7218 y Clark, J. L. *et al.*, *J. Med. Chem.* (2005), 48(17),5504-5508. La yodación seguida de eliminación de yoduro en condiciones básicas puede conducir al compuesto intermedio **3**, en el que protección de 3'-hidroxi con un grupo benzoilo conduce al compuesto intermedio **4**. La reacción estereoespecífica de conversión de compuesto intermedio **4** en **5** es la etapa clave. La transformación similar para instalar un fluoruro en la posición 4' α se ha descrito anteriormente por Ajmera, S. *et al.*, *J. Med. Chem.* (1988), 31(6),1094-1098 y Moffatt, J.G. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (1971), 93(17), 4323-4324. El desplazamiento de yoduro en 5' con benzoato sódico proporciona el compuesto intermedio **6**. Finalmente, la desprotección de los grupos benzoilo en 3', 5' en el compuesto intermedio **6** da el compuesto intermedio nucleósido **7** (**Esquema 1**).

En los siguientes Esquemas Generales, R^1 puede ser H, haloalquilo C_{1-7} , o arilo, en la que arilo es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , alcoxi C_{1-7} , halo, haloalquilo C_{1-7} , $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro o ciano, cada R^{1a} puede ser independientemente H o alquilo C_{1-7} , cada R^{1b} puede ser independientemente $-OR^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$, cada R^{1c} puede ser alquilo C_{1-7} , R^{2a} y R^{2b} son (i) independientemente H, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo C_{1-7} , $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-indol-4-il)metilo, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, arilo y aril alquilo C_{1-7} , en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halo, nitro o ciano; (ii) R^{2a} puede ser H y R^{2b} y R^4 forman juntos $(CH_2)_3$; (iii) R^{2a} y R^{2b} forman juntos $(CH_2)_n$; o, (iv) R^{2a} y R^{2b} son ambos alquilo C_{1-7} , R^3 puede ser H, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , fenilo o fenil alquilo C_{1-7} , R^4 puede ser H, alquilo C_{1-7} , o R^{2b} y R^4 forman juntos $(CH_2)_3$, R^5 puede ser H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$, o $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$, R^6 puede ser H, metilo, o halo, R^7 puede ser $C(R^{2a}R^{2b})COOR^3$, m ser de 0 a 3, n puede ser 4 o 5, p puede ser de 0 a 2, y r puede ser de 1 a 6.

30

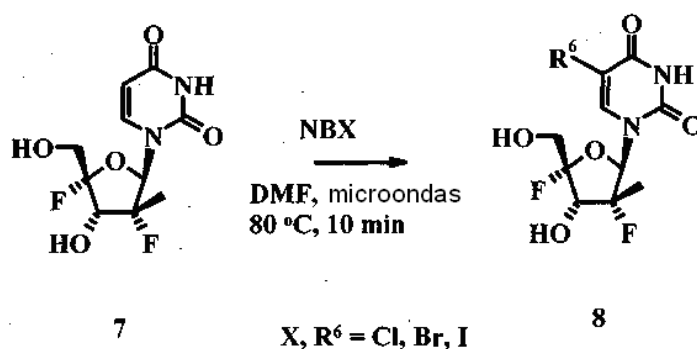
Esquema 1.



El nucleósido 7 se puede convertir sin problemas en el compuesto intermedio de 5'-halógeno 8 por reacción con NCS, NBS o NIS en las condiciones apropiadas (**Esquema 2**).

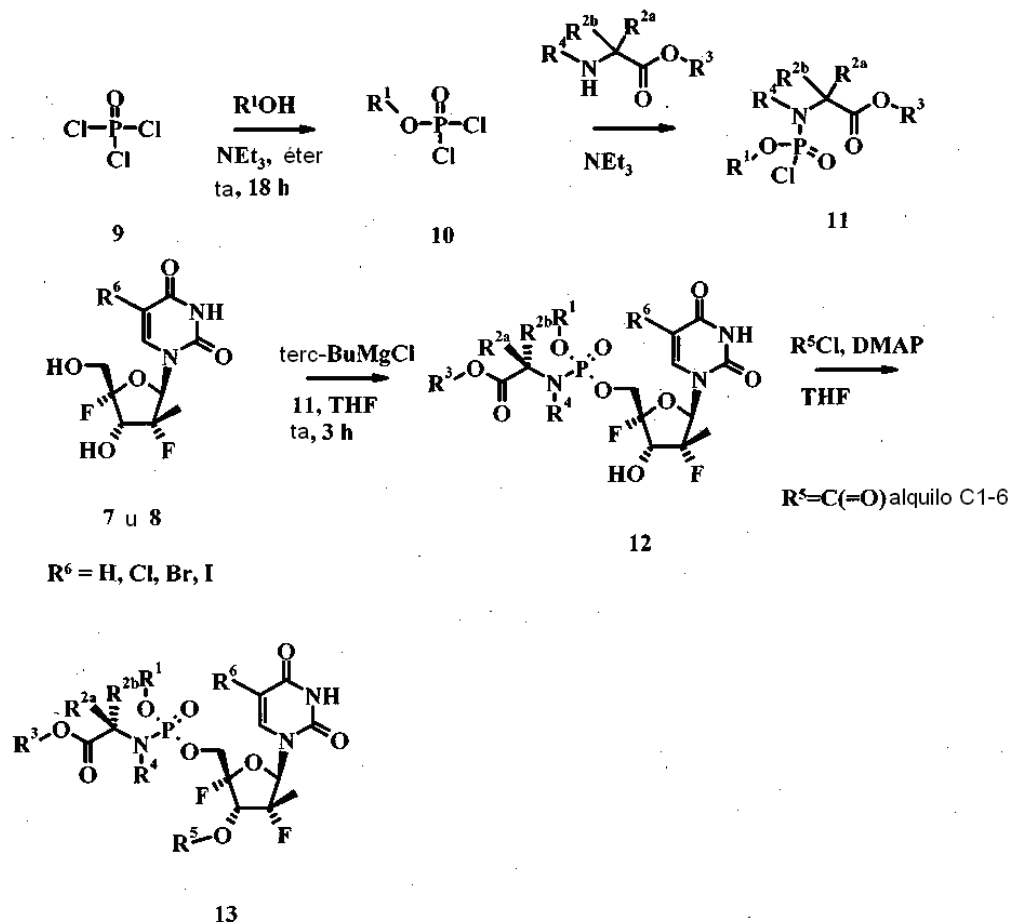
5

Esquema 2.



- 10 Los compuestos de fosoramidato de la presente invención se pueden preparar por condensación del nucleósido 7 u 8 con un compuesto de fosfocloridato 11 sustituido de forma adecuada en presencia de una base fuerte (**Esquema 3**). La condensación se puede llevar acabo en el nucleósido sin proteger 7 o 8. El producto acoplado 12 en la fórmula I se puede derivatizar adicionalmente en el producto 13. Ambos compuestos 12 o 13 en la fórmula I se pueden obtener en forma de una mezcla de dos estereoisómeros inicialmente en la reacción de acoplamiento y se pueden separar en sus correspondientes enantiómeros quirales por cromatografía en columna quiral, HPLC quiral, o SFC quiral.
- 15

Esquema 3.



5 **Dosificación y administración:**

Como se ha mostrado en la Tabla anterior los compuestos de fórmula I tienen el potencial de ser eficaces como fármacos antivirales para el tratamiento de infecciones por VHC en seres humanos, o se metabolizan en un compuesto que exhibe tal actividad.

10 En otra realización de la invención, el compuesto activo o su derivado o sal se puede administrar en combinación con otro agente antiviral, tal como un agente antihepatitis, incluyendo los de fórmula I. Cuando el compuesto activo o su derivado o sal se administra en combinación con otro agente antiviral la actividad puede aumentar sobre el compuesto precursor. Esto se puede evaluar fácilmente preparando el derivado y sometiendo a ensayo su actividad anti-VHC de acuerdo con el método que se describe en el presente documento.

15 La administración del componente activo puede variar de continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, cuatro veces al día) y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejora de penetración), bucal y supositorio, entre otras vías de administración.

20 Los derivados del nucleósido 4'-F sustituidos así como sus sales farmacéuticamente utilizables, se pueden usar como medicamentos en forma de cualquier formulación farmacéutica. La formulación farmacéutica se puede administrar por vía enteral, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones, jarabes, suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios. Se pueden administrar por vía parenteral (inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraesternal o técnicas de infusión), por ejemplo en forma de soluciones de inyección, por vía nasal, por ejemplo en forma de pulverizaciones nasales, o pulverización de inhalación, por vía tópica, etc.

30 Para la fabricación de preparaciones farmacéuticas, los derivados de nucleósido 4'-sustituidos, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, se pueden formular con un excipiente inorgánico u orgánico terapéuticamente inerte para la producción de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones.

Los compuestos de fórmula I se pueden formular en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral en forma de sales farmacológicamente aceptables. Debido a que los compuestos de la presente invención son solubles en agua en gran medida, se pueden administrar por vía intravenosa en solución salina fisiológica (por ejemplo, tamponada a un pH de aproximadamente 7,2 a 7,5). También se pueden usar para este fin tampones convencionales tales como fosfatos, bicarbonatos y citratos. Por supuesto, el experto habitual en la materia puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin volver las composiciones de la presente invención inestables o comprometer su actividad terapéutica. En particular, la modificación de los presentes compuestos para volverlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, se puede conseguir fácilmente mediante modificaciones secundarias (formación de sales, esterificación, etc.) que se encuentran dentro de las habilidades convencionales de la técnica. También se encuentra dentro de las habilidades convencionales de la técnica modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso máximo en los pacientes.

Para las formulaciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril o solución acuosa de cloruro sódico, aunque se pueden incluir otros ingredientes incluyendo los que ayudan a la dispersión. Por supuesto, cuando se va a usar agua estéril y se mantienen en forma estéril, las composiciones y los vehículos también se deben esterilizar. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados.

Los excipientes adecuados para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, y cápsulas de gelatina duras son, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz y derivados del mismo, talco, y ácido esteárico o sus sales.

Si se desea, los comprimidos o las cápsulas se pueden revestir con un revestimiento entérico o pueden ser de liberación sostenida mediante técnicas convencionales.

Algunos excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos.

Algunos excipientes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, polioles, glicerina o aceites vegetales.

Algunos excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales y endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos.

Algunos excipientes adecuados para soluciones y jarabes para uso enteral son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar inversa y glucosa.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden proporcionar en forma de formulaciones de liberación sostenida u otras formulaciones apropiadas.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener otros agentes terapéuticamente activos conocidos en la técnica.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Para la administración oral, una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día sería apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferente es entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y lo más preferentemente de 1,0 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Una preparación habitual contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto activo (p/p). La dosificación diaria se puede administrar en forma de una dosificación individual o en dosificaciones divididas, por lo general entre 1 y 5 dosificaciones por día.

En ciertas formas de dosificación farmacéutica, la forma de profármaco de los compuestos, incluyendo especialmente derivados acilados (acetilados u otros), ésteres de piridina y diversas formas de sal de los presentes compuestos son preferentes. El experto habitual en la materia reconocerá la forma de modificar fácilmente los presentes compuestos en formas de profármaco para facilitar el suministro de los compuestos activos a un sitio diana dentro del organismo del hospedador o el paciente. El experto habitual en la materia también se beneficiará de parámetros farmacocinéticos favorables de las formas de profármaco, cuando sea aplicable, en el suministro de los presentes compuestos a un sitio fijado como diana dentro del organismo hospedador o el paciente para maximizar el

efecto pretendido de compuesto.

Indicaciones y tratamiento

- 5 Los compuestos de la invención y sus formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento y la prevención de infección por VHC.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), comprendiendo dicho uso administrar a un paciente con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de Fórmula I.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en la inhibición de la replicación del VHC en una célula, comprendiendo dicho uso administrar el compuesto de Fórmula I.

15 Terapia de combinación

- Los compuestos de la invención y sus formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento y la prevención de infección por VHC solos o cuando se usan en combinación con otros compuestos que fijan como diana elementos vitales o celulares o funciones implicadas en el ciclo de vida del VHC.
- 20 Las clases de compuestos útiles en la invención incluyen, sin limitación, todas las clases de antivirales para VHC.

Para las terapias de combinación, las clases mecanísticas de agentes que pueden ser útiles cuando se combinan con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la VHC polimerasa, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de NS4B y agentes medicinales que inhiben funcionalmente el sitio de entrada ribosomal interno (IRES) y otros medicamentos que inhiben la unión celular o la entrada del virus del VHC, traducción del ARN del VHC, transcripción del ARN del VHC, replicación o maduración, montaje o liberación de virus del VHC. Algunos compuestos específicos de estas clases y útiles en la invención incluyen, pero no se limitan, inhibidores de la VHC proteasa macrocíclicos, heterocíclicos y lineales tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-9005 18), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (también conocido como TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor del cofactor de la NS4A proteasa del VHC), VX-500, VX-8 13, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-3 16, ABT-450 EP-0 13420 (y congéneres) y VBY-376; los inhibidores nucleósidos de la VHC polimerasa (replicasa) útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, R7128, PSI-785 1, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08 189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y diversos otros análogos de nucleósido y nucleótido e inhibidores de VHC que incluyen (pero no se limitan a) los que se obtienen como nucleós(t)idos 2'-C-metil modificados, nucleós(t)idos 4'-aza modificados, y nucleós(t)idos 7'-desaza modificados. Algunos inhibidores no nucleósidos de la VHC polimerasa (replicasa) útiles en la invención, incluyen, pero no se limitan a, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH- 222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A- 837093, JKT-109, GL-59728 y GL-60667.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar junto con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (por ejemplo, sin limitación, compuestos DEBIO, NM-811 así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de quinasa, inhibidores de proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90 y HSP70), otros agentes inmunomoduladores que pueden incluir, sin limitación, interferones (-alfa, -beta, -omega, -gamma, -lambda o sintéticos) tales como Intron A, Roferon-A, Canferon-A300, Advaferon, Infergen, Humoferon, Sumiferon MP, Alfaferone, IFN-β, Feron y similares; compuestos de interferón derivatizados con polietilenglicol (pegilados), tales como PEG interferon-α-2a (Pegasys), PEG interferon-α-2b (PEGIntron), IFN-α-con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón condensado con albúmina, Albuferon, Locteron, y similares; interferones con diversos tipos de sistemas de suministro controlado (por ejemplo, ITCA-638, omega-interferón suministrado mediante el sistema de suministro subcutáneo DUROS); compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y similares; interleuquinas; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de linfocitos T ayudantes de tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores de tipo TOLL tales como CpG-10101 (actilón), isotorabina, ANA773 y similares; timosina α-1; ANA-245 y ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligén; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y similares y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HGV E1E2/MF59 y similares. Además, cualquiera de los usos descritos anteriormente que implique administrar un inhibidor de NS5A, un agonista de receptores de interferón de Tipo I (por ejemplo, un IFN-α) y un agonista de receptores de interferón de Tipo II (por ejemplo, un IFN-γ) se pueden mejorar con la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de TNF-α. A modo de ejemplos no limitantes los antagonistas de TNF-α que son adecuados para su uso en tales terapias de combinación incluyen ENBREL, REMICADE, y HUMIRA.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con antiprotozoarios y otros antivirales que se piensa que son eficaces en el tratamiento de infección por VHC tales como, sin limitación, el profármaco nitazoxanida. Nitazoxanida se puede usar como un agente en combinación con los compuestos que se desvelan en la presente invención así como en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de infección por VHC tales como peginterferón α-2a y ribavirina.

Los compuestos de la invención también se pueden usar con formas alternativas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (por ejemplo, tarabavarina, levovirina), microARN, compuestos de ARN de interferencia pequeña (por ejemplo, SIRPLEX-140-N y similares), análogos de nucleótido o nucleósido, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios y otros inhibidores de NS5A. Los inhibidores de otras dianas del ciclo de vida del VHC incluyen inhibidores de la NS3 helicasa; inhibidores de cofactor de NS4A; inhibidores oligonucleótidos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARN de horquilla pequeña codificada por vector (ARNsh); ribozimas específicas de VHC tales como heptazima, RPI, 13919 y similares; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de IMPDH. Otros compuestos inhibidores del VHC ilustrativos incluyen los que se desvelan en las siguientes publicaciones: documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.807.876; 6.498.178; 6.344.465; y 6.054.472; documentos de Publicación de Solicitud de Patente PCT con números WO97/40028; WO98/40381; WO00/56331, WO02/04425; WO03/007945; WO03/010141; WO03/000254; WO01/32153; WO00/06529; WO00/18231; WO00/10573; WO00/13708; WO01/85172; WO03/037893; WO03/037894; WO03/037895; WO02/100851; WO02/100846; WO99/01582; WO00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO98/22496; WO99/07734; WO05/073216, WO05/073195 y WO08/021927.

Además, las combinaciones de, por ejemplo, ribavirina e interferón, se pueden administrar en forma de una terapia de combinación múltiple con al menos uno de los compuestos de la invención. La presente invención no se limita a las clases o compuestos mencionados anteriormente y contempla compuestos conocidos y nuevos y combinaciones de agentes biológicamente activos. Se pretende que las terapias de combinación de la presente invención incluyan cualquier combinación químicamente compatible de un compuesto del grupo de la presente invención con otros compuestos del grupo de la invención u otros compuestos fuera del grupo de la invención, siempre que la combinación no elimine la actividad antiviral del compuesto del grupo de la presente invención o la actividad antiviral de la propia composición farmacéutica.

La terapia de combinación puede ser secuencial, que es el tratamiento con un agente primero y a continuación un segundo agente (por ejemplo, donde cada tratamiento comprende un compuesto diferente de la invención o donde un tratamiento comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos) o puede ser un tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo (concurrentemente). La terapia secuencial puede incluir un tiempo razonable después de la finalización de la primera terapia antes de comenzar la segunda terapia. El tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo puede ser en la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia de combinación no necesita limitarse a dos agentes y puede incluir tres o más agentes. Las dosificaciones para la terapia de combinación tanto concurrente como secuencial dependerán de la absorción, distribución, metabolismo y tasas de excreción de los compuestos de la terapia de combinación así como otros factores conocidos por el experto en la materia. Los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Además, se ha de entender que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programaciones de dosificación específicos se pueden ajustar a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el juicio del experto en la materia que administra o supervisa la administración de la terapia de combinación.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), comprendiendo dicho uso administrar a un paciente con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

La invención proporciona el compuesto anterior para uso, en el que dicho uso comprende además administrar un modulador del sistema inmune o un agente antiviral que inhibe la replicación del VHC, o una combinación de los mismos.

La invención proporciona el compuesto anterior para uso, en el que el modulador del sistema inmune es un interferón o un interferón derivatizado químicamente.

La invención proporciona el compuesto anterior para uso, en el que el agente antiviral se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de la VHC proteasa, un inhibidor de la VHC polimerasa, un inhibidor de la VHC helicasa, un inhibidor de la VHC primasa, un inhibidor de fusión del VHC, y una combinación de los mismos.

Ejemplos

Las abreviaturas que se usan en la presente memoria descriptiva incluyen: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), atmósferas (Atm), cromatografía líquida a alta presión (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato di-*tert*-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), benzoílo (Bz), bencilo (Bn), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxicarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (pf), carbonil diimidazol (CDI), MeSO₂- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (ms) trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), metil *t*-butil éter (MTBE), dibencilidenacetona (Db), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-

bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), di-*iso*-propilazodicarboxilato, DIAD, libras por pulgada cuadrada (psi), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), piridina (pyr), hidruro de di-*iso*-butilaluminio, DIBAL-H, temperatura ambiente, ta o TA, N,N-dimetil acetamida (DMA), terc-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si, (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂⁻ (Tf), dimetil sulfóxido (DMSO), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía en capa fina (TLC), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), dietil éter (Et₂O), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), etilo (Et), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), hexametil disilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), *iso*-propilo (*i*-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* tiene su significado habitual cuando se usa con un resto alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

15 Condiciones generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una diversidad de métodos que se representan en las reacciones sintéticas ilustrativas que se describen posteriormente en la sección de Ejemplos.

Los materiales de partida y los reactivos que se usan en la preparación de estos compuestos están disponibles generalmente en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos que se exponen en referencias tales como Fieser y Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Se debería entender que los esquemas sintéticos de reacción que se muestran en la sección de Ejemplos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que se pueden sintetizar los compuestos de la invención, y se pueden realizar diversas modificaciones en estos esquemas sintéticos de reacción y se sugerirán a un experto en la materia teniendo como referencia la divulgación contenida en la presente memoria descriptiva.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas sintéticos de reacción se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen pero no se limitan a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

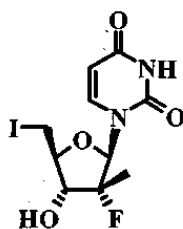
A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen en el presente documento se llevan a cabo por lo general en una atmósfera inerte a presión atmosférica a una temperatura de reacción que varía de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, a menudo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, y más a menudo y convenientemente a la temperatura de la sala (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

Diversos sustituyentes en los compuestos de la invención pueden estar presentes en los compuestos de partida, añadidos a uno cualquiera de los compuestos intermedios o añadidos después de la formación de los productos finales mediante métodos conocidos de reacciones de sustitución o conversión. Si los propios sustituyentes son reactivos, entonces los sustituyentes se pueden proteger de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica. Se conocen y se pueden emplear una diversidad de grupos protectores en la técnica. Algunos ejemplos de muchos de los posibles grupos se pueden encontrar en "*Protective Groups in Organic Synthesis*" de Green *et al.*, John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, se pueden añadir grupos nitro por nitración y el grupo nitro se puede convertir en otros grupos, tales como amino por reducción, y halógeno por diazotación del grupo amino y reemplazo del grupo diazo con halógeno. Se pueden añadir grupos acilo mediante acilación de Friedel-Crafts. Los grupos acilo se pueden transformar a continuación en los correspondientes grupos alquilo mediante diversos métodos, incluyendo reducción de Wolff-Kishner y reducción de Clemmenson. Los grupos amino se pueden alquilar para formar grupos mono y dialquilamino; y los grupos mercapto e hidroxilo se pueden alquilar para formar los correspondientes éteres. Los alcoholes primarios se pueden oxidar mediante agentes oxidantes conocidos en la técnica para formar ácidos carboxílicos o aldehídos, y los alcoholes secundarios se pueden oxidar para formar cetonas. Por lo tanto, se pueden emplear reacciones de sustitución o alteración para proporcionar una diversidad de sustituyentes en la molécula del material de partida, los compuestos intermedios, o el producto final, incluyendo productos aislados.

60 Ejemplos preparativos

Preparación 1.

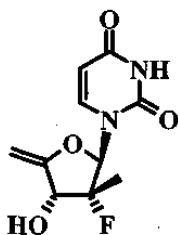
Preparación del compuesto intermedio 1-((2R,3R,4R,5S)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(yodometil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral

P.M. 370,12 $C_{10}H_{12}FIN_2O_4$

- 5 Se añadieron 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral (6,14 g, 23,6 mmol), PPh_3 (9 g, 34,4 mmol), imidazol (2,4 g, 34,4 mmol) y THF seco (100 ml) a una botella matraz de 3 bocas (500 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 min. A continuación se añadió I_2 (6,6 g, 26 mmol) disuelto en THF seco (100 ml) a la mezcla gota a gota a 20 °C durante 30 min, y después de la adición, la mezcla completa se agitó a 20 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. TLC mostró que el MP se había consumido, a continuación se añadió a ello agua (50 ml), la mezcla se extrajo con EA (150 ml x 3), la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM : MeOH = 100 : 1 a 50 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,2 g, 94 %).
10 LC-MS $(M + H)^+ = 371,0$.

Preparación 2.

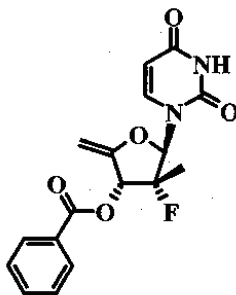
- 15 **Preparación del compuesto intermedio 1-((2R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-3-metil-5-metilen-tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral**

P.M. 242,21 $C_{10}H_{11}FN_2O_4$

- 20 Se disolvió 1-((2R,3R,4R,5S)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(yodometil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral (8,2 g, 22 mmol) en MeOH (100 ml) y se añadió a ello NaOMe (3,73 g, 69 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y después de la adición, la mezcla se calentó a 65 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 14 h, TLC mostró que el MP se había consumido, a continuación la mezcla se enfrió a ta, se añadió a ello resina de intercambio iónico IR-120 (H) para ajustar el pH a 8, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM : MeOH = 15 : 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,3 g, 59 %).
25 LC-MS $(M + H)^+ = 243,1$.

Preparación 3.

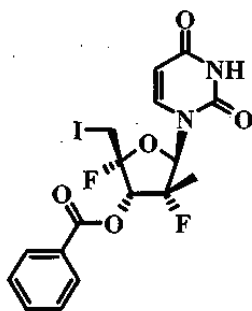
- 30 **Preparación del compuesto intermedio éster de (3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-2-metilen-tetrahidro-furan-3-ilo del ácido benzoico quiral**

P.M. 346,32 $C_{17}H_{13}FN_2O_5$

A una mezcla de 1-((2R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-3-metil-5-metilen-tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral (18,3 g, 75,6 mmol) y DMAP (27,7 g, 227 mmol) en THF anhidro (900 ml) a 0 °C se añadió BzCl (15,9 g, 113,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, y a continuación se añadió NaHCO₃ sat. para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con EA (300 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con H₂O y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM : MeOH = 160 : 1 a 120 : 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 g, 65 %).
LC-MS (M + H)⁺ = 347,1.

10 Preparación 4.

Preparación del compuesto intermedio benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2,4-difluor-O-2-(yodometil)-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo quiral

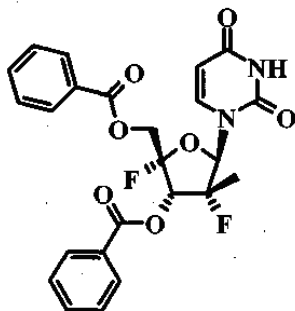


P.M. 492,22 C₁₇H₁₅F₂N₂O₅

A una mezcla de éster de (3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-2-metilen-tetrahidrofuran-3-ilo del ácido benzoico quiral (17 g, 49 mmol) y AgF (31 g, 245 mmol) en THF anhidro (600 ml) a 0 °C se añadió una solución en THF (600 ml) de I₂ (24,8 g, 98 mmol) gota a gota. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido completamente y la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió con solución acuosa de NaS₂O₃ (5 %, 300 ml). La mezcla se extrajo con EA (350 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM : MeOH = 120 : 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 g, 45 %).
LC-MS (M + H)⁺ = 493,0.

Preparación 5.

Preparación del compuesto intermedio benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2,4-difluor-O-2-benzoilmetil-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo quiral



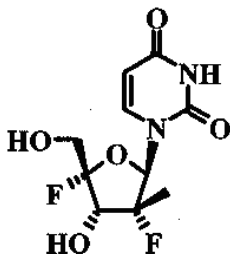
P.M. 486,46 C₂₄H₂₀F₂N₂O₇

Se suspendieron benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2,4-difluor-O-2-(yodometil)-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo quiral (0,56 g, 1,15 mmol), benzoato sódico (0,825 g, 5,73 mmol) y 18-corona-6 (0,03 g, 0,115 mmol) en DMSO (20 ml), la solución se calentó a 100 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 h, a continuación se enfrió a t.a., se añadió a ello agua (30 ml), la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3), la fase orgánica se lavó con H₂O y solución salina saturada y H₂O, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE : EA = 1 : 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,34 g, 61 %).

LC-MS (M + Na)⁺ = 509,1.

Preparación 6.

Preparación del compuesto intermedio 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral



P.M. 278,21 $C_{10}H_{12}F_2N_2O_5$

5

Se disolvió benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2,4-difluoro-O-2-benzoilmetil-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo quiral (0,34 g, 0,7 mmol) en metanol, y se añadió una solución de amoníaco en metanol (7 N, 20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM : MeOH = 20 : 1) y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,074 g, 38 %).

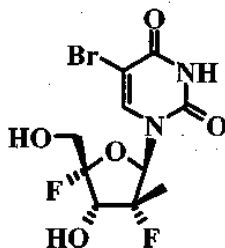
10

LC-MS $(M + H)^+ = 279,1$; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,575 (s, 1 H), 7,666-7,639 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,324-6,266 (d, 1 H, J = 17,4 Hz), 6,056-6,037 (d, 1 H, J = 5,7 Hz), 5,821 (s a, 1 H), 5,713-5,686 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 4,057-4,023 (m, 1 H), 3,636 (s, 2 H), 1,313-1,238 (d, 3H, J = 22,5 Hz).

15

Preparación 7.

Preparación del compuesto intermedio 5-bromo-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral



P.M. 357,11 $C_{10}H_{11}BrF_2N_2O_5$

20

En un vial de microondas de 2 ml, se disolvieron 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral (70 mg, 0,252 mmol), y NBS (67,2 mg, 0,377 mmol), en DMF (0,7 ml). La mezcla se tapó y se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 10 min. El análisis por LC/MS indicó que el material de partida se había consumido completamente y la formación del producto deseado como el único producto mayoritario. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante un cartucho de 2 x 4 g de gel de sílice, eluyendo con un 0-70 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 mg, 90 %).

25

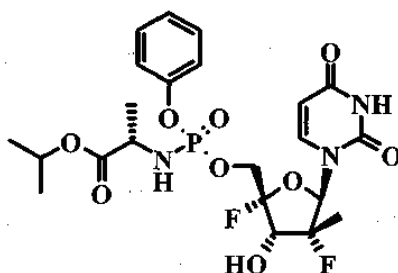
MS $(M)^+ = 358$; RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 8,41 (s, 1H), 6,40-6,35 (d, 1H), 4,28- 4,18 (m, 1H), 3,80-3,76 (d, 2H), 1,45-1,37 (d, 3H).

30

Ejemplo 1.

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico

35



I-1

P.M. 547,45 C₂₂H₂₈F₂N₃O₉P**Etapa A.**

- 5 Se suspendieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de isopropilo (Oakwood, 500 mg, 2,98 mmol) y fosforodichloridato de fenilo (Aldrich, 662 mg, 2,98 mmol) en DCM anhidro (25 ml). La reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (604 mg, 830 µl, 5,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró, el residuo se lavó con éter seco. El filtrado se concentró para dar (2S)-2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de isopropilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (0,8 g, 88 %) y se usó sin purificación adicional.

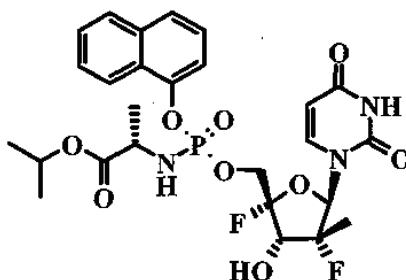
Etapa B.

- 15 A una solución de 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral (42 mg, 151 µmol) preparada en la **Preparación 6** en THF (8,00 ml) se añadió una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (377 µl, 377 µmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min seguido de la adición de una solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de isopropilo (755 µl, 377 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (189 µl, 189 µmol) y una solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de isopropilo (378 µl, 189 µmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió metanol (2 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0- 15 % de MeOH en DCM) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (18 mg, 22 %).
- 25 LC-MS (M + H)⁺ = 548,1.

Ejemplo 2

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico

30



I-2

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P**Etapa A.**

- 35 Se suspendieron naftalen-1-ol (Aldrich, 1,5 g, 10,4 mmol) y oxicluro de fósforo(V) (Aldrich, 1,6 g, 0,97 ml, 10,4 mmol) en éter anhidro (37,5 ml), y la temperatura se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (1,05 g, 1,45 ml, 10,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar fosforodichloridato de naftalen-1-ilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (2 g, 74 %) y se usó para la

siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B.

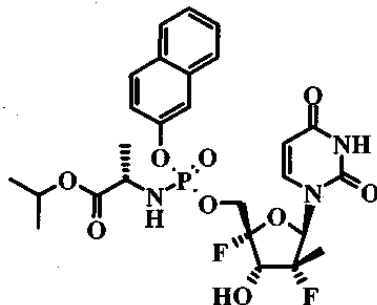
- 5 Se suspendieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de isopropilo (Oakwood, 1,28 g, 7,64 mmol) y fosfordicloridato de naftalen-1-ilo (2 g, 7,66 mmol) en DCM anhidro (35 ml). La reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (1,55 g, 2,13 ml, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El disolvente se retiró, y el residuo se lavó con etil éter seco y se filtró. El filtrado se concentró para dar (2S)-2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato de isopropilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (2,5 g, 92 %) y se usó sin purificación adicional.

Etapa C.

- 15 A una solución de 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral (150 mg, 539 µmol) preparada en la **Preparación 6** en THF (24 ml) se añadió una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (1,35 ml, 1,35 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, seguido de la adición de una solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato de isopropilo (2,7 ml, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se añadieron cantidades adicionales de solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (0,68 ml, 0,68 mmol) y solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato de isopropilo (1,35 ml, 0,68 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (6 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-15 % de MeOH en DCM) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, 62 %).
- 25 LC-MS (M - H)⁺ = 596,0.

Ejemplo 3

- 30 **Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-ilo)fosforilamino]-propiónico**



I-3

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

Etapa A.

- 35 Se suspendieron naftalen-2-ol (Aldrich, 2 g, 13,9 mmol) y oxiclورو de fósforo(V) (Aldrich, 2,13 g, 1,29 ml, 13,9 mmol) en éter anhidro (50 ml), y la temperatura se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (1,4 g, 1,93 ml, 13,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar fosfordicloridato de naftalen-2-ilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (2,5 g, 69 %) y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B.

- 45 Se suspendieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de isopropilo (Oakwood, 500 mg, 2,98 mmol) y fosfordicloridato de naftalen-2-ilo (724 mg, 2,98 mmol) en DCM anhidro (25 ml). La reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (604 mg, 830 µl, 5,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El disolvente se retiró, y el residuo se lavó con etil éter seco y se filtró. El filtrado se concentró para dar (2S)-2-(cloro(naftalen-2-ilo)fosforilamino)propanoato de isopropilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (0,8 g, 75 %) y se usó sin purificación adicional.

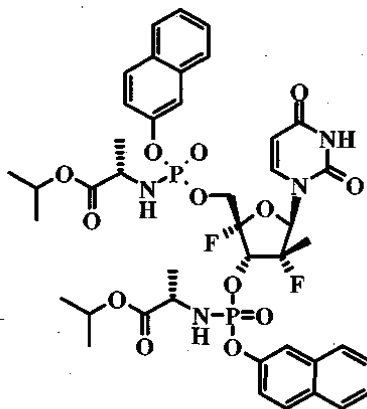
Etapa C.

A una solución de 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona quiral (60 mg, 216 μmol) preparada en la **Preparación 6** en THF (8 ml) se añadió una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (539 μl , 539 μmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min seguido de la adición de una solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(naftalen-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de isopropilo (1,08 ml, 539 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se añadieron cantidades adicionales de solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (270 μl , 270 μmol) y solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(naftalen-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de isopropilo (0,54 ml, 270 μmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió metanol (2 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 1- 18 % de MeOH en DCM) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 58 %).

LC-MS (M - H)⁺ = 596,1.

Ejemplo 4

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-[[[(S)-1-isopropoxicarbonil-etilamino)-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico



I-4

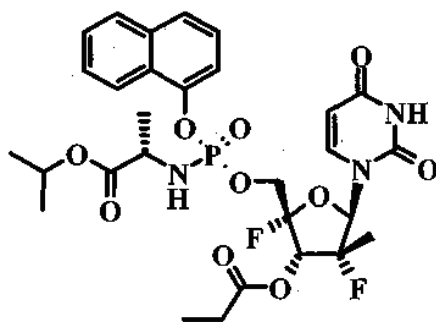
P.M. 916,81 C₄₂H₄₈F₂N₄O₁₃P₂

En el método descrito para la preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el **Ejemplo 3 Etapa C**, se obtuvo éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-[[[(S)-1-isopropoxicarbonil-etilamino)-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico como el producto secundario: sólido de color blanco, 8 mg (4 %).

LC-MS (M + H)⁺ = 917,2.

Ejemplo 5

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico



I-5

P.M. 653,58 C₂₉H₃₄F₂N₃O₉P

A una solución de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparada en el

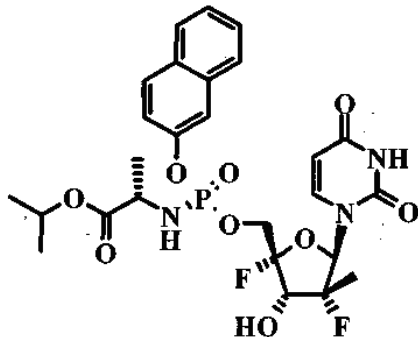
- 5 **Ejemplo 2** (86 mg, 144 μmol) en THF (10 ml) se añadieron cloruro de propionilo (66,6 mg, 720 μmol) y DMAP (87,9 mg, 720 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, 0- 15 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 48 %).

10 LC-MS (M - H)⁺ = 652,1.

Ejemplo 6

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral

15



I-6

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

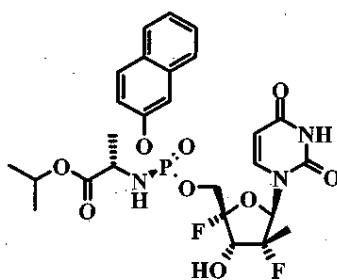
El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparado en el **Ejemplo 3** (50 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 54 %).

20

LC-MS (M - H)⁺ = 596,1.

25 Ejemplo 7

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



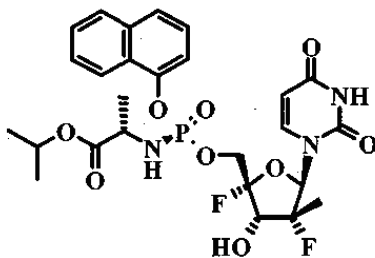
I-7

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparado en el **Ejemplo 3** (50 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 24 %).
LC-MS (M - H)⁺ = 596,1.

Ejemplo 8

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



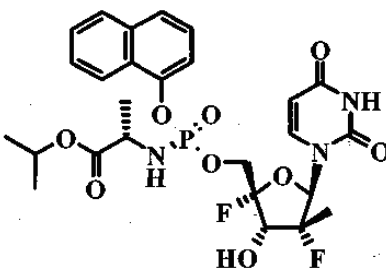
I-8

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparado en el **Ejemplo 2** (100 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 24 %).
LC-MS (M - H)⁺ = 596,1.

Ejemplo 9

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-9

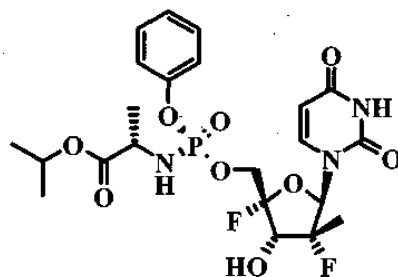
P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino}-propiónico preparado en el **Ejemplo 2** (100 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 53 %).

LC-MS (M - H)⁺ = 596,1.

Ejemplo 10

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico quiral



I-10

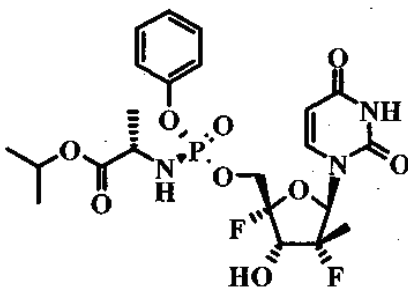
P.M. 547,45 C₂₂H₂₈F₂N₃O₉P

El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico preparado en el **Ejemplo 1** (0,18 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 33 %).

LC-MS (M + H)⁺ = 548,0.

Ejemplo 11

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico quiral



I-11

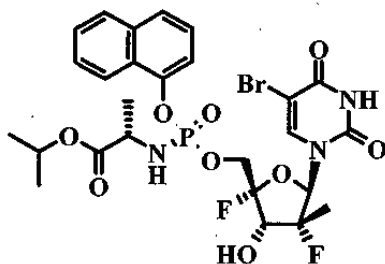
P.M. 547,45 C₂₂H₂₈F₂N₃O₉P

El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico preparado en el **Ejemplo 1** (0,18 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 16 %).

LC-MS (M + H)⁺ = 548,0.

Ejemplo 12

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-12

P.M. 676,41 $C_{26}H_{39}Br_2N_3O_9P$ **Etapa A.**

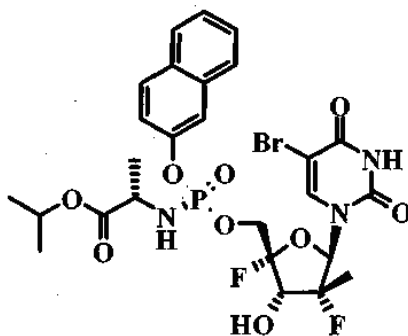
5 A una solución de 5-bromo-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral (50 mg, 0,14 mmol) preparada en la **Preparación 7** en THF (3 ml) a 0 °C se añadió una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (0,35 ml, 0,35 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, seguido de la adición de una solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de isopropilo preparado en el **Ejemplo 2 Etapa B** (0,7 ml, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió metanol (2 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-10 % de MeOH en DCM) para dar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 52 %).

Etapa B.

El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico (50 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 22 %).
LC-MS (M)⁺ = 676,0.

Ejemplo 13

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-13

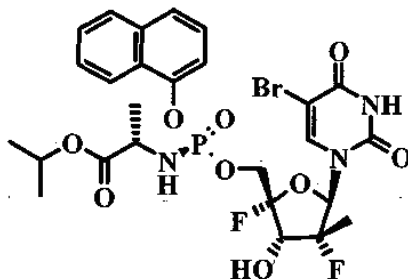
P.M. 676,41 $C_{26}H_{39}Br_2N_3O_9P$

El éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparado en el **Ejemplo 16** (50 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 54 %).
LC-MS (M)⁺ = 676,0.

Ejemplo 14

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral

5



I-14

P.M. 676,41 C₂₆H₃₉Br₂N₃O₉P

Durante la separación del éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico (50 mg) por cromatografía SFC quiral en el **Ejemplo 12 Etapa B**, se obtuvo éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral como producto secundario: sólido de color blanco (8 mg, 16 %).

10

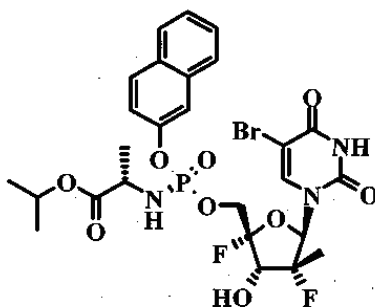
LC-MS (M)⁺ = 676,0.

15

Ejemplo 15

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral

20



I-15

P.M. 676,41 C₂₆H₃₉Br₂N₃O₉P

Durante la separación del éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparado en el **Ejemplo 16** (50 mg) por cromatografía SFC quiral, se obtuvo éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral como producto secundario: sólido de color blanco (16 mg, 32 %).

25

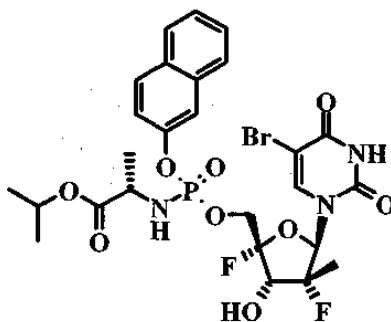
LC-MS (M)⁺ = 675,9.

30

Ejemplo 16

Preparación de éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral

35



I-16

P.M. 676,41 C₂₆H₃₉Br₂N₃O₉P

5 A una solución de 5-bromo-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral (92 mg, 0,26 mmol) preparada en la **Preparación 7** en THF (3 ml) a 0 °C se añadió una
 10 solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de terc-butilmagnesio (0,64 ml, 0,64 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, seguido de la adición de una solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(naftalen-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de isopropilo preparado en el **Ejemplo 3 Etapa B** (1,29 ml, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió metanol (2 ml) para interrumpir la
 15 reacción. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (56 mg, 32 %).
 LC-MS (M)⁺ = 676,0.

Ejemplos biológicos

15 Ensayo del replicón del VHC

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir la replicación del ARN del VHC, y por lo tanto su utilidad potencial para el tratamiento de infecciones por VHC. El ensayo utiliza un indicador como lectura sencilla para el nivel de ARN de replicón del VHC intracelular. Se introdujo el gen de *Renilla luciferase* en el primer marco de lectura abierto de un constructo NK5.1 de replicón de genotipo 1b (N. Krieger *et al.*, *J. Virol.* **2001** 75(10):4614), inmediatamente después de la secuencia del sitio de entrada interna de ribosomas (IRES), y se condensó con el gen de neomicina fosfotransferasa (NPTII) a través de un péptido 2A de autoescisión de fiebre aftosa del ganado (M.D. Ryan & J. Drew, *EMBO* **1994** 13(4):928-933). Después de transcripción *in vitro* el ARN se electroporó en células Huh7 de hepatoma humano, y se aislaron y se expandieron colonias resistentes a G418. La línea celular 2209-23 seleccionada de forma estable contiene ARN subgenómico de VHC replicativo, y la actividad de *Renilla luciferase* expresada mediante el replicón refleja su nivel de ARN en las células. El ensayo se llevó a cabo en placas duplicadas, una opaca de color blanco y una transparente, con el fin de medir la actividad antiviral y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo para asegurar que la actividad observada no se debe a una
 25 disminución de la proliferación celular o se debe a muerte celular.

30 Se cultivaron células de replicón del VHC (2209-23), que expresan el indicador de *Renilla luciferase*, en MEM de Dulbecco (Invitrogen n.º de cat. 10569-010) con suero bovino fetal al 5 % (FBS, Invitrogen n.º de cat. 10082-147) y se sembraron en una placa de 96 pocillos a 5000 células por pocillo, y se incubaron durante una noche. Veinticuatro horas después, se añadieron diferentes diluciones de los compuestos químicos en el medio de crecimiento a las células, que se incubaron a continuación a 37 °C durante tres días. Al final del tiempo de incubación, se recogieron las células de las placas de color blanco y se midió la actividad de luciferasa mediante el uso del sistema de Ensayo de *R. luciferase* (Promega n.º de cat. E2820). Todos los reactivos que se describen en el siguiente párrafo estaban incluidos en el kit del fabricante, y se siguieron las instrucciones del fabricante para la preparación de los reactivos. Las células se lavaron una vez con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) (PBS) por pocillo y se lisaron con 20 µl de tampón de lisis de Ensayo de *R. luciferase* 1x antes de incubación a temperatura ambiente durante 20 min. La placa se insertó a continuación en el luminómetro de microplaca Centro LB 960 (Berthold Technologies), y se inyectaron 100 µl de tampón de Ensayo de *R. luciferase* en cada pocillo y se midió la señal usando un programa de medición de 2 segundos, demora de 2 segundos. Se puede calcular el valor de Cl₅₀, la concentración del fármaco requerida para reducir el nivel de replicón en un 50 % con respecto al valor de control de las células sin tratar, a partir del gráfico de la reducción de porcentaje de la actividad de luciferasa frente a la concentración del fármaco como se ha descrito anteriormente.
 45

Se usó el reactivo WST-1 de Roche Diagnostic (n.º de cat. 1644807) para el ensayo de citotoxicidad. Se añadieron diez microlitros del reactivo WST-1 a cada pocillo de las placas transparentes incluyendo los pocillos que solo contenían medio como blanco. A continuación se incubaron las células durante 2 h a 37 °C, y se midió el valor de DO usando el lector de placas de microtitulación MRX Revelation (Lab System) a 450 nm (filtro de referencia a
 50

650 nm). De nuevo, se puede calcular el valor de CC_{50} , la concentración del fármaco requerida para reducir la proliferación celular en un 50 % con respecto al valor de control de las células sin tratar, a partir del gráfico de la reducción de porcentaje del valor de WST-1 frente a la concentración de fármaco como se ha descrito anteriormente.

5 Los datos biológicos representativos se muestran a continuación en la Tabla II.

TABLA II.

Compuesto	CI_{50} de replicación del VHC (uM)	CC_{50} de citotoxicidad de WST-1 (uM)
I-1	0,424	> 100
I-2	0,1149	> 100
I-3	0,15768	> 100
I-4	7,19	> 100
I-5	0,1515	67,8
I-6	0,05374	> 100
I-7	0,20155	> 100
I-8	1,02945	> 100
I-9	0,06016	> 100
I-10	0,17082	> 100
I-11	1,30888	95,6
I-12	17,365	34,8
I-13	38,465	> 100
I-14	9,641	50,8
I-15	13,175	38,5
I-16	77,61	> 100

10 Se ha de entender que las referencias en el presente documento al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones existentes, y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de seres humanos así como otros mamíferos. Además, el tratamiento de una infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una afección asociada a o mediada por infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), o los síntomas clínicos de la misma.

15 Las características que se desvelan en la descripción precedente, o en las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para llevar a cabo la función desvelada, o un método o proceso para conseguir el resultado desvelado, según sea apropiado, se pueden utilizar, por separado, o en cualquier combinación de tales características, para realizar la invención en las diversas formas de la misma.

20 La invención precedente se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. Será evidente para el experto en la materia que se pueden poner en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se ha de entender que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva.

25

- metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 5 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-(((S)-1-isopropoxycarbonil-etilamino)-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 10 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 15 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 20 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 25 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
 30 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico; y
 éster de isopropilo del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como sustancia
 35 terapéuticamente activa.
14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones
 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente inerte.
- 40 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de infección por Virus de la Hepatitis C (VHC).